



Рациональная этиотропная терапия гриппа

Ж.Б. Понежева

Адрес для переписки: Жанна Бетовна Понежева, doktorim@mail.ru

Описаны эпидемические и клинические особенности гриппа, источники инфекции, пути передачи, патогенез. Указаны современные методы диагностики, терапевтические и профилактические дозы препаратов этиотропной терапии.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность отечественного противовирусного препарата Номидес в терапии гриппа.

Материал и методы. В амбулаторных условиях проводились лечение 29 пациентов с верифицированным диагнозом гриппа и наблюдение 19 контактных лиц с профилактическим курсом. Препарат Номидес назначали по 75 мг два раза в сутки в течение пяти дней при гриппе, а контактными лицам по 75 мг один раз в сутки 7–10 дней.

Результаты. Согласно полученным данным, препарат Номидес характеризуется выраженным клиническим эффектом в отношении интоксикационного и катарально-респираторного синдромов у больных гриппом, высокой профилактической эффективностью и безопасностью.

Ключевые слова: грипп, эффективность, осельтамивир, Номидес

Грипп – распространенная вирусная инфекция – остается одной из значимых актуальных медицинских и социально-экономических проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при ежегодных сезонных эпидемиях гриппа заболевают до 10% взрослых и 20–30% детей. От гриппа и его осложнений ежегодно умирают 250–500 тыс. человек [1–3]. Грипп ассоциируется с высоким уровнем заболеваемости, значительными экономическими затратами и летальностью. По данным НИИ гриппа, в феврале 2016 г. заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) составила 134,4 случая на 10 тыс. населения (выше среднего уровня на 93,4%),

приблизившись к показателю заболеваемости на пике пандемии 2009 г. Доминирующими циркулирующими штаммами вируса гриппа были А(Н1N1)pdm09 – 92,2% случаев, А(Н3N2) и В – 3,3 и 0,8% соответственно. Экономический ущерб в России от сезонного эпидемического гриппа достигает 100 млрд руб. в год, что соответствует 85% экономических потерь от инфекционных болезней [2, 4–6].

Наиболее эффективным способом снижения заболеваемости гриппом является специфическая вакцинопрофилактика. Как показала оценка профилактического эффекта вакцинации против гриппа в 2015/2016 гг., среди привитых детей заболеваемость, связанная с этой инфекцией, не превыша-

ла 0,8%. У непривитых аналогичный показатель достиг 33,9% [5, 7–9].

По данным Роспотребнадзора на эпидемиологический сезон 2016/2017 гг., вакцинировано 47 млн человек, или более 40% населения страны [2].

Поскольку вирусы гриппа обладают способностью к антигенной изменчивости поверхностных белков гемагглютинаина и нейраминидазы, разработчики вакцин вынуждены признать, что нельзя гарантировать полного соответствия вакцины и циркулирующего штамма [2, 7, 10]. За седьмую неделю 2017 г. 36% образцов дали положительный результат на наличие вирусов гриппа, из них в 85% случаев выявлен вирус гриппа А, в 15% – вирус гриппа В. Рост циркуляции вирусов типа В, как обычно, наблюдается во второй половине сезона гриппа. В большинстве случаев (свыше 90%) гриппа А имел место субтип А(Н3N2) [3, 4].

Высокая контагиозность вируса гриппа обуславливает высокую интенсивность эпидемиологического процесса и его быстрое повсеместное распространение. Вирусы гриппа относятся к группе пневмотропных РНК-содержащих вирусов семейства *Orthomyxoviridae*, род *Influenzavirus*. На поверхности вириона (вирусной частицы) вируса гриппа А имеются две функционально важные молекулы: гемагглютинин (с помощью него вирион прикрепляется к поверхности клетки-мишени) и нейраминидаза (разрушает клеточный рецептор, что необходимо при почковании дочерних вирио-



нов, а также для исправления ошибок при неправильном связывании с рецептором). Согласно информации мирового медицинского сообщества, полученной в сезон пандемии гриппа А(Н1N1)09 (случаи этого гриппа зафиксированы в 214 странах), от 1 до 10% всех пациентов нуждались в госпитализации, общая летальность составила около 0,5%. По данным различных источников, в мире зафиксировано от 17,4 до 18,5 тыс. летальных случаев (лабораторно подтвержденных) от пандемического гриппа А(Н1N1)09 [3, 6, 7, 9, 10]. Необходимо отметить, что примерно у 40% больных, которым потребовалась госпитализация и среди которых отмечались летальные исходы, не выявлено сопутствующей патологии до момента заболевания гриппом А(Н1N1)09.

Грипп считается респираторной инфекцией с трудно предсказуемым течением и быстро развивающимися жизнеугрожающими осложнениями (пневмонии различного генеза, острый респираторный дистресс-синдром, токсический геморрагический отек легких, острая дыхательная недостаточность, инфекционно-токсический шок, отек головного мозга, острая иммуносупрессия у беременных, менингит, энцефалит, арахноидит, энцефаломиелит, миокардит, септический шок, декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний). Естественная восприимчивость человека к вирусу гриппа высокая. Как правило, инфекция передается воздушно-капельным и контактно-бытовым путем. Источник инфекции – больной человек, который наиболее опасен в первые три дня заболевания. Выделение вируса при неосложненном течении гриппа продолжается 5–7 дней, при осложненном – до 10–14 дней от начала заболевания. Клиническая картина гриппа – поражение респираторного тракта, выраженная интоксикация, лихорадка и умеренный катаральный синдром. Грипп характеризуется астеническим синдромом, сохраняющимся в период реконвалесценции, и проявляется слабостью,

быстрой утомляемостью, потливостью [6, 9, 10, 11].

Вирус гриппа попадает в организм человека через дыхательные пути. Основные фазы патологического процесса:

- репродукция вируса в клетках дыхательных путей с избирательным поражением эпителия респираторного тракта;
- вирусемия, токсические и токсико-аллергические реакции из-за массивного выхода зрелых вирионов, что сопровождается массовой гибелью клеток и развитием интоксикации;
- поражение дыхательных путей с преимущественной локализацией процесса в каком-либо отделе респираторного тракта с наличием воспалительных явлений в трахее и бронхах, повреждением клетки эндотелия сосудов, что приводит к их повышенной проницаемости и дополнительному повреждению тканей [12–14];
- возможность бактериального осложнения со стороны дыхательных путей и других систем организма с выздоровлением или летальным исходом.

Пандемический штамм вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 значительно отличается антигенными свойствами от ранее циркулирующих штаммов, в том числе достаточно давно циркулирующего сезонного Н1N1. Изменения иммуногенных структур вируса в результате антигенного сдвига/дрейфа лежат в основе ускользания патогена от адаптивного иммунного ответа и недостаточной эффективности вакцин [1, 8, 9, 11, 12].

Расшифрован ряд молекулярных механизмов, позволяющих вирусам противостоять протективному действию интерферонов (ИФН), изучены способы подавления врожденного иммунного ответа, реализуемые вирусами гриппа. Неструктурный белок вируса гриппа (NS1) блокирует на разных уровнях каскад биохимических событий, ведущих к активации генов ИФН 1-го и 3-го типов и других цитокинов, обладающих опосредованной противовирусной активностью. В дополнение к ограни-

чению выработки ИФН 1-го типа вирус гриппа А также нарушает сигналы, проводимые через рецепторы ИФН-альфа/бета [8, 12, 13, 14]. Ключевые события, за счет которых вирусы потенцируют развитие вторичных бактериальных инфекций, включают нарушения эпителиального барьера и усиление адгезии бактерий, дисфункцию различных компонентов иммунной системы, что в совокупности повышает восприимчивость к вторичной бактериальной пневмонии [11–15].

Высокая социально-экономическая значимость гриппозной инфекции для общества определяет важность проблемы рациональной и безопасной противовирусной терапии. Эксперты ВОЗ подчеркивают, что противовирусные препараты имеют особое значение как единственное специфическое медикаментозное средство снижения заболеваемости и смертности. Основными направлениями эффективного лечения гриппа являются раннее начало приема этиотропных препаратов с учетом резистентности циркулирующих штаммов вируса, проведение противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии. Всем пациентам, включая беременных, пожилых и пациентов с сопутствующими заболеваниями, противовирусные препараты рекомендуется назначать как можно раньше от начала развития клинических симптомов заболевания – не позднее 48 часов. В случае развития тяжелых форм противовирусные препараты назначают с момента поступления пациента в стационар независимо от дня болезни [3, 6, 8, 10, 11].

Особенностью вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 является его исходная резистентность к препаратам адамантанового ряда – ингибиторам функционирования протонных каналов – римантадину и амантадину. Молекулярным маркером такой резистентности служит наличие сайта N31 (вместо S31 у чувствительных штаммов) в белке M2 [8, 11, 12, 16]. Напротив, мутации, необходимые для развития устойчивости к ингибиторам нейраминидазы, происходят в трудно-

инфекции



доступном участке, что снижает ее активность и возможность развития резистентности, обуславливая тем самым активность ингибиторов этого фермента в отношении всех подтипов вирусов А и В. Кроме того, белок NA содержит E119, H275, R293, N295, что является маркером чувствительности вируса к ингибиторам нейраминидазы [16–19]. По данным ВОЗ, не зафиксирована резистентность и до сих пор не выявлено снижения восприимчивости к осельтамивиру или занамивиру для любого из вирусов, тестированных в эпидсезоне 2016/2017 гг. [4].

Создание занамивира и осельтамивира на основе целенаправленного молекулярного дизайна препаратов с селективным действием, блокирующих нейраминидазу, относится к числу важнейших достижений последних лет. Первым препаратом в этой группе был занамивир (Реленза), предназначенный для местного применения в виде ингаляции, но не оказывающий системного воздействия при гриппе, что и способствовало разработке нового противовирусного препарата системного действия – осельтамивира (Тамифлю) [3, 11, 17–19]. По данным литературы, применение осельтамивира при гриппе у взрослых больных уменьшает тяжесть заболевания, сокращает период клинических проявлений, снижает частоту осложнений, требующих применения антибактериальных средств [10, 17–21]. Среди зарегистрированных на сегодняшний день в Российской Федерации ингибиторов нейраминидазы наиболее широко применяется осельтамивир (Номидес или Тамифлю). Номидес (ОАО «Фармасинтез») – первый отечественный аналог препарата Тамифлю. Он производится на заводе, деятельность которого осуществляется строго в соответствии с международными стандартами GMP (Good Manufacturing Practic – надлежащая производственная практика). Это гарантирует высокое качество и безопасность выпускаемой продукции. Эффективность и безопасность препарата Номидес сопоставимы с таковыми

оригинального препарата (по данным клинических исследований). Кроме того, стоимость российского аналога (Номидес) значительно ниже. Действующее вещество: осельтамивир 75 мг (осельтамивира фосфат 98,5 мг). Осельтамивира фосфат является пролекарством, его активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) – эффективный и селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа А и В – фермента, катализирующего процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновения в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме.

Целью настоящего исследования стала оценка клинической эффективности и безопасности препарата Номидес при гриппе у взрослых больных.

Материал и методы

В эпидемическом сезоне 2016/2017 гг. проводилось амбулаторное лечение лиц в возрасте от 18 до 55 лет, обратившихся за медицинской помощью в течение первых двух суток (не позднее 36–48 часов) с момента появления лихорадки, озноба, головной и мышечной боли, слабости, кашля, насморка, першения в горле, чихания.

С целью верификации диагноза проведена экспресс-диагностика гриппа в иммунохроматографическом тесте с использованием тест-систем Influenza A + B Ve Gal Farmaceutica S.L Madrid (Spain) и взят ПЦР-мазок из носоглотки на ОРВИ-комплекс. Обследование пациентов на основании протоколов ведения гриппа у взрослых больных (клинические рекомендации 2016 г.) включало клинический анализ крови, общий анализ мочи. Рентгенография органов грудной клетки и электрокардиография выполнялись по необходимости. Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием пакетов прикладных программ Statistica 6.0. Результаты сравнений считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Для оценки клинической эффективности и переносимости препарата Номидес (капсулы 75 мг производства ОАО «Фармасинтез», Россия) под наблюдением находились 29 пациентов с подтвержденным диагнозом гриппа в возрасте от 18 до 55 лет (15 (51,7%) мужчин и 14 (48,3%) женщин; 16 (55,2%) пациентов в возрасте от 18 до 30 лет, 15 (44,8%) – в возрасте от 31 до 55 лет). У всех участников исследования тяжесть заболевания соответствовала легкой и среднетяжелой. Сопутствующие заболевания в стадии обострения отсутствовали. Эти пациенты составили первую группу. Они получали Номидес 75 мг два раза в сутки в течение пяти дней на фоне сопутствующей симптоматической терапии. Во вторую группу вошли 19 пациентов, контактировавших в семье с больным гриппом. В этой группе Номидес назначали в профилактическом режиме – 75 мг один раз в день 7–10 дней.

В процессе наблюдения и лечения пациенты осматривались врачом до начала и после завершения противовирусной терапии, регистрировались симптомы и оценивалась интенсивность выраженности основных клинических симптомов в дневнике, выполнялась термометрия два раза в день, анализировались переносимость препарата и возможные нежелательные проявления терапии в обеих группах. Эффективность терапии в первой группе оценивали:

- ✓ по срокам нормализации температуры тела;
- ✓ купированию проявлений интоксикации (головная и/или мышечная боль, ломота во всем теле, слабость, головокружение);
- ✓ продолжительности катаральных симптомов (ринит, заложенность носа, першение в горле).

Результаты и их обсуждение

Оценка эффективности Номидеса в лечении подтвержденного гриппа А ($n = 24$) и В ($n = 5$) у иммунизированных взрослых лиц в возрасте 18–55 лет без сопутствующих заболеваний в стадии обострения показала достоверное снижение медианы длитель-



ности инфекции на 29–34 часа. Продолжительность лихорадки и интенсивность других проявлений интоксикационного синдрома (головная и/или мышечная боль, ломота во всем теле, слабость, сонливость, снижение физической активности) сокращалась со второго дня лечения. Проявления ринита купировались к третьему дню. На фоне терапии максимальный клинический эффект среди больных гриппом отмечался в 19 (65,5%) случаях на вторые сутки приема препарата. Продолжительность лихорадочного периода в среднем составила $28 \pm 3,7$ часа. В ходе наблюдения за пациентами не зарегистрировано случаев ухудшения состояния и самочувствия, влекущих за собой отмену или замену препаратов, назначение антибактериальных средств или госпитализацию.

По окончании противовирусной терапии у всех больных гриппом зарегистрирован период ранней реконвалесценции с постепенным окончательным выздоровлением в течение ближайших семи суток.

Лечение дает более выраженный эффект, если его начинают как можно раньше после появления симптомов гриппа. Так, начало терапии в первые 12–24 часа болезни в группе наблюдения (16 пациентов) способствовало более быстрому купированию интоксикации и основных клинических симптомов. Наши данные совпадают с данными других авторов, которые указывают, что раннее начало лечения гриппа осельтамивиром ассоциировано с достоверно быстрой нормализацией состояния, восстановлением обычной активности, а также снижением длительности лихорадки и тяжести болезни [19, 21].

Анализ клинической эффективности и безопасности отечественного препарата Номидес выявил выраженный клинический эффект в отношении интоксикационного и катарально-респираторного синдромов у больных гриппом с выраженным уменьшением интенсивности основных симпто-

мов (лихорадка, головная боль, ринит, фарингит, ларингит) и его безопасности. Клинический эффект препарата напрямую связан с подавлением вирусной агрессии, уменьшением уровня провоспалительных цитокинов, количества клеток, экспрессирующих CD95+, что приводит к снижению адгезивной способности мононуклеарных клеток крови, активации лимфоцитов, целенаправленной поляризации Th_0 -лимфоцитов в Th_1 , стимуляции фагоцитарной системы макрофагов и нейтрофилов, росту и активации цитотоксических и NK-клеток [8, 12, 14]. Такие сдвиги в иммунной системе способствуют подавлению бактериальной и грибковой флоры, определяя неосложненное течение заболевания. Наши данные согласуются с данными клинических исследований III и IV фаз, в которых показано, что осельтамивир сокращает общую продолжительность заболевания на 37%, а частота осложнений – пневмонии, бронхита, синусита, отита – снижается на 67% [17, 19].

Распространение вируса гриппа нередко происходит среди контактных лиц. В исследование были включены 19 пациентов в возрасте старше 18 лет (до 60 лет), контактировавшие с больным гриппом, которым назначали препарат Номидес в дозе 75 мг один раз в сутки 7–10 дней. Профилактическая эффективность препарата составила 94% ($p < 0,01$). Грипп А выявлен у одного пациента из группы наблюдения ($n = 19$), начавшего прием препарата на третий день после контакта с больным гриппом в семье. Для экстренной профилактики гриппа после контакта с больным применение осельтамивира позволяет значительно снизить вероятность заболевания, а в случае его возникновения существенно сократить продолжительность и уменьшить тяжесть проявлений [17, 19].

Результаты исследования показали, что препарат Номидес безвреден, хорошо переносится и эффективен при терапии и профилактике гриппа. На фоне тера-

Таблица. Наиболее частые нежелательные явления на фоне применения Номидеса в терапевтической и профилактической дозе, абс. (%)

Нежелательные явления	Терапевтический курс (75 мг два раза в сутки) (n = 27)	Профилактический курс (75 мг один раз в сутки) (n = 19)
Тошнота	3 (11,1)	2 (10,5)
Рвота	1 (3,7)	0
Головная боль	2 (7,4)	1 (5,2)
Боль в животе	1 (3,7)	0
Головокружение	1 (3,7)	0
Нарушение сна	0	1 (5,2)

пии не выявлено аллергических реакций. Переносимость препарата Номидес у 83,3% пациентов была хорошей и у 16,7% удовлетворительной. Побочные реакции (таблица) в виде головной боли и дискомфорта в животе, тошноты, диспепсических явлений, связанных с получением препарата, отмечали пять (17,2%) пациентов первой группы и три (16%) пациента второй.

Самыми частыми нежелательными явлениями у 46 пациентов (включая тех, кто получал Номидес 75 мг один или два раза в сутки) были тошнота и головная боль. Они носили транзиторный характер, возникали после приема первой дозы и в большинстве случаев не требовали отмены препарата.

В ходе наблюдения за пациентами обеих групп нежелательных побочных явлений на фоне применения препарата, которые требовали бы его отмены или замены, не зарегистрировано.

Заключение

Номидес зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат. Действующее вещество осельтамивир рекомендовано экспертами ВОЗ в качестве основного лекарственного средства против вируса гриппа. Номидес эффективен против циркулирующих в настоящее время штаммов вируса гриппа, способствует сокращению продолжительности лихорадки, симптомов интоксикации, катаральных явлений, профилактике гриппа и его осложнений. ☺



Литература

1. Львов Д.К., Малышев Н.А., Колобухина Л.В. и др. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А/Н1N1 swl: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2009.
2. Отчеты Федерального государственного учреждения здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» 2016 г. // www.fcgsen.ru.
3. www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/
4. Викулов Г.Х. Референс-лаборатория ВОЗ по диагностике гриппа H5N1 // Ежедневный бюллетень по информационному мониторингу проявлений гриппа H1N1 и других генотипов вируса с пандемическим потенциалом за период 23.05.2010–28.05.2010. Выпуск № 9. ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор». С. 24–25.
5. Понежева Ж.Б., Купченко А.Н. Грипп и иммунопрофилактика // Инфекционные болезни. 2016. Т. 14. № 4. С. 71–79.
6. Брико Н.И. Мировой опыт и российская практика вакцинации против гриппа. Эпидемиологическая ситуация в России. Доклад на VIII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием. М., 2016.
7. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014.
8. Осидак Л.В., Еропкина М.Ю., Ерофеева М.К. и др. Грипп А(Н1N1)2009 в России // Terra Medica Nova. 2009. № 4–5. С. 6–9.
9. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2016.
10. Селькова Е.П., Калюжин О.В. ОРВИ и грипп. В помощь практикующему врачу. М.: МИА, 2015.
11. Van de Sandt C.E., Kreijtz J.H., Rimmelzwaan G.F. Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses // Viruses. 2012. Vol. 4. № 9. P. 1438–1476.
12. Levy D.E., Marié I.J., Durbin J.E. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection // Curr. Opin. Virol. 2011. Vol. 1. № 6. P. 476–486.
13. Swedan S., Andrews J., Majumdar T. et al. Multiple functional domains and complexes of the two nonstructural proteins of human respiratory syncytial virus contribute to interferon suppression and cellular location // J. Virol. 2011. Vol. 85. № 19. P. 10090–10100.
14. Barik S. New treatments for influenza // BMC Med. 2012. Vol. 10. ID104.
15. Hyden F., Couch R. Clinical and epidemiological importance of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine // Rev. Med. Virol. 1992. Vol. 2. P. 89–96.
16. Ward P., Small I., Smith J. et al. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic // J. Antimicrob. Chemother. 2005. Vol. 55. Suppl. 1. P. i5–i21.
17. Dixit R., Khandaker G., Ilgoutz S. et al. Emergence of oseltamivir resistance: control and management of influenza before, during and after the pandemic // Infect. Disord. Drug Targets. 2013. Vol. 13. № 1. P. 34–45.
18. Кладова О.В., Погодина Т.Ф., Учайкин В.Ф. Опыт применения осельтамивира (тамифлю) при гриппе и ОРВИ у детей // Лечащий врач. 2006. № 1.
19. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г. Современная противовирусная терапия гриппа и ОРВИ // РМЖ. 2015. Т. 23. № 4. С. 211–215.
20. Ленева И.А. Осельтамивир (Тамифлю) – противовирусный препарат нового поколения: эффективность осельтамивира против вируса гриппа H5N1 // РМЖ. 2006. Т. 14. № 29. С. 2059–2061.
21. Сологуб Т.В. Грипп в современных условиях: противовирусная терапия прямого действия // Медицинский совет. 2015. № 4. С. 36–45.

The Rational Causal Treatment of Influenza

Zh.B. Ponezheva

Central Research Institute of Epidemiology

Contact person: Zhanna Betovna Ponezheva, doktorim@mail.ru

The article presents the epidemic and clinical features of influenza virus. The sources of infection, transmission routes, and the complex of processes composing the pathogenesis of influenza are described. The modern methods of diagnosis and treatment of influenza and ARVI described, therapeutic and prophylactic doses of drugs for etiological and pathogenesis therapy.

Purpose of the study. Score clinical efficacy and safety domestic antiviral drug Nomides (oseltamivir) in influenza therapy.

Patients, methods and materials. Were treated 29 patients with verified diagnosis of influenza, as well as the observation was carried out in 19 patients who were in contact. Nomides drug was administered 75 mg of 2 times a day, 5 days a course of the flu, and 75 mg of 1 times a day, 7–10 days a course of the contact group.

Results. It revealed a pronounced effect on the clinical intoxication and catarrhal-respiratory syndrome in patients with influenza, as well as a high preventive efficacy and safety.

Key words: influenza, efficiency, oseltamivir, Nomides