



Современные подходы к комплексной терапии гриппа и ОРВИ*

Л.В. Лусс

Адрес для переписки: Людмила Васильевна Лусс, lusslv@yandex.ru

На долю гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) приходится 90% от числа всех инфекционных заболеваний. В статье-лекции автор резюмировал современные представления об эпидемиологии, клинической картине и лечении гриппа. Дан обзор основных групп препаратов, применяемых в качестве этиотропной, иммуотропной и симптоматической терапии при гриппе и ОРВИ.

Ключевые слова: инфекции, грипп, острые респираторные вирусные инфекции, противовирусные препараты, иммуномодуляторы, симптоматическая терапия

В мире отмечается рост инфекционных заболеваний, особенно вирусной этиологии, причем эта тенденция характерна для всех стран независимо от уровня их социально-экономического развития. Сегодня самыми распространенными и социально значимыми вирусными инфекциями являются грипп, группа острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), вирусные гепатиты, герпесвирусные инфекции.

Этиологическая структура ОРВИ многообразна и включает более 200 видов вирусов, среди которых следует выделить респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), аденовирусы, вирусы парагриппа, вирусы гриппа А и В, эховирусы, риновирусы, коронавирусы. По данным НИИ гриппа Минздрава России, в последние годы отмечается преобладание циркуляции вирусов парагриппа, аденовирусов и РС-вирусов (рис. 1).

Из всех инфекционных заболеваний глобальные масштабы имеет проблема гриппа. Несмотря на то что грипп известен со времен Гиппократа, впервые описавшего его клинические проявления в 412 г. до н. э., эта инфекция с упорным постоянством обрушивается на человечество в виде эпидемических вспышек, эпидемий и пандемий [1].

Причиной гриппа является вирус, отличающийся высокой вирулентностью, контагиозностью, низкой иммуногенностью и чрезвычайно высокой изменчивостью. Возбудители гриппа были открыты и идентифицированы в начале 30-х гг. прошлого столетия, а чуть позже выделены 3 типа вирусов гриппа: А, В и С. Было установлено, что вирус гриппа А поражает как человека, так и животных и вызывает заболевание средней или тяжелой степени тяжести. Именно вирусы гриппа А ответственны за развитие тяжелых эпидемий и пандемий. Вирусы гриппа В циркулируют только в человеческой

* Публикуется при поддержке ООО «Новартис Консьюмер Хелс».

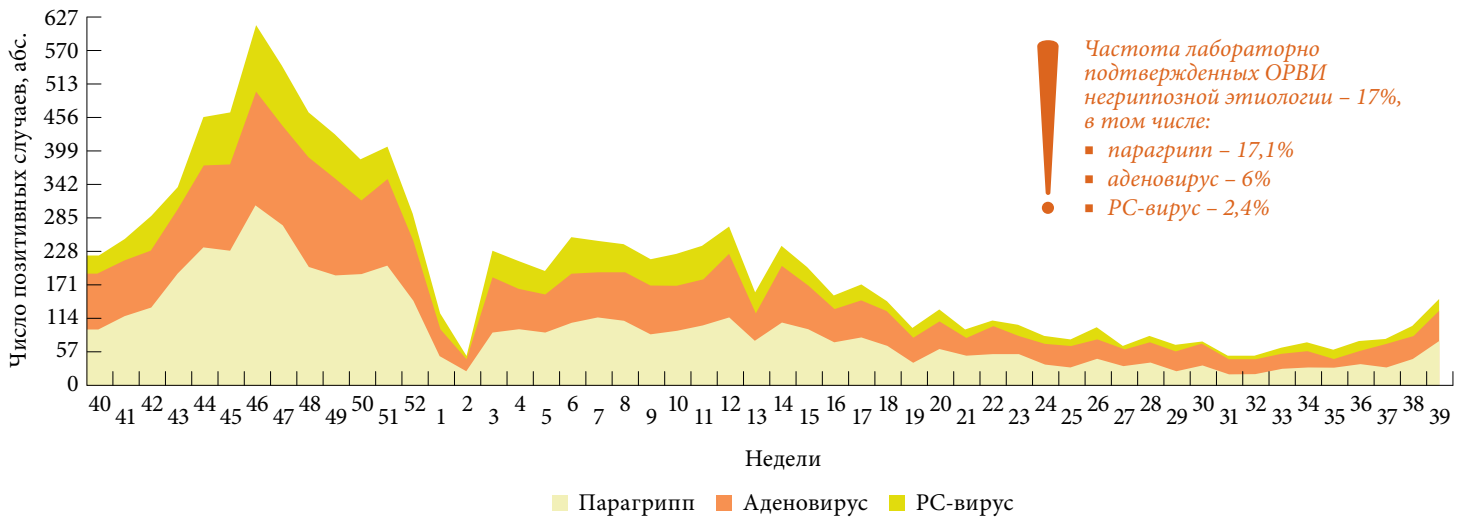


Рис. 1. Циркуляция вирусов ОРВИ в сезоне 2009–2010 гг.

Источники: НИИ гриппа Минздрава России, www.influenza.spb.ru

популяции, преимущественно в детской. Обычно вирусы гриппа В бывают причиной локальных вспышек и эпидемий, иногда охватывающих одну или несколько стран, и не вызывают пандемии. Вспышки гриппа В могут совпадать с гриппом А или предшествовать ему. Вирус гриппа С до настоящего времени изучен мало. Известно, что он поражает только человека. Симптомы гриппа С, как правило, протекают очень легко либо не проявляются вообще. Заболевание не приводит к серьезным последствиям, его вспышки часто совпадают с эпидемией гриппа А. В этой связи отметим, что на данный момент невозможно предсказать, какую значимость будет иметь вирус гриппа С в дальнейшем.

Если под влиянием патогенных факторов, в том числе точечных мутационных процессов, происходит так называемый антигенный дрейф (антигенная изменчивость главным образом глобулярной области гемагглютинаина вируса гриппа, вызванная точечными мутациями кодирующего его гена, происходящими в течение некоторого времени), это приводит к развитию эпидемии. Внезапные массивные изменения в генах гемагглютинаина или

нейраминидазы, обусловленные заимствованием (реассортацией) генов из вирусов гриппа разных подтипов (так называемый антигенный шифт), могут приводить к появлению гибридных вирусов с развитием пандемии гриппа (см. таблицу) [2].

К настоящему времени зарегистрировано более 18 пандемий гриппа, большинство из которых зарождалось на Азиатском континенте. Первая пандемия гриппа была документально зафиксирована в 1580 г. и унесла огромное число жизней. Самая страшная

из известных пандемий – печально известная испанка 1918–1920 гг. От испанки пострадало 20–40% населения земного шара, умерли более 20 млн. «Человек мог быть еще абсолютно здоров утром, к полудню он заболел и к ночи умирал» – так описывали болезнь историки. Те же, кто не умер в первые дни, нередко погибали позже от осложнений, вызванных гриппом. Смерть наступала очень быстро. Всего в XX веке мир пережил четыре пандемии гриппа. В общей сложности за время прошлых панде-

Таблица. Смена подтипов вируса гриппа А и связанные с ней эпидемии и пандемии [1]

Годы	Подтип вируса гриппа	Тяжесть эпидемии
1889–1890	H2N8*	Тяжелая пандемия
1900–1903	H3N8*	Умеренная эпидемия
1918–1919	H1N1** (ранее H _{sw} N1)	Тяжелая пандемия (испанский грипп)
1933–1935	H1N1** (ранее H0N1)	Легкая эпидемия
1946–1947	H1N1	Легкая эпидемия
1957–1958	H2N2	Тяжелая пандемия (азиатский грипп)
1968–1969	H3N2	Умеренная пандемия (гонконгский грипп)
1977–1978***	H1N1	Умеренная пандемия

* Установлен на основании ретроспективных серологических исследований.

** Гемагглютинины, ранее называвшиеся H_{sw} и H0, теперь считаются вариантами H1.

*** С 1977–1978 гг. и до настоящего времени типы H1N1 и H3N2 циркулируют попеременно в разные годы или одновременно.



мий, по данным разных источников, зарегистрировано более 100 млн смертей.

Пандемия гриппа 2009 г. этиологически была связана с вариантом вируса гриппа A/California/2009 (H1N1). Новый вирус – тройной реассортант А (H1N1), содержащий генетические фрагменты разных штаммов: человеческого, птичьего и двух свиных [3]. Этот грипп еще называют свиным – H1N1 Swi (от англ. swine), поскольку он представляет собой реассортант двух генотипов вирусов гриппа А свиней: один из них – «американский» (источник сегментов PB2, PB1, PA, NA и NS) – принадлежит к субтипу H1N2, второй – «европейский» (источник NA и M) – к субтипу H1N1. К осени 2009 г. число заболевших «свиным» гриппом в мире превысило 370 тыс. человек, из которых 4279 умерли. Особенностью гриппа 2009 г. являлось поражение преимущественно молодых возрастных групп населения – от 15 до 45 лет [4].

Очевидно, что человечество и в наши дни не застраховано от вероятности повторения катастрофической по своим последствиям пандемии гриппа. К гриппу восприимчивы люди всех возрастов – от младенца до глубокого старика, однако лица старше 60 лет болеют гриппом тяжелее. Грипп по-прежнему представляет серьезную угрозу для населения из групп риска вследствие развития тяжелых постгриппозных осложнений, являющихся причиной высокой летальности.

За многие годы борьбы с гриппом, создания различных средств фармакотерапии, разработок и внедрения вакцин и различных по механизму действия профилактических мероприятий против гриппа победителем в этой схватке неизменно остается вирус гриппа. Кажущаяся беспомощность человека объясняется как особенностями свойств вируса гриппа, так и уровнем здоровья населения и существующими медико-социальными проблемами.

Грипп, являющийся высококонтагиозным вирусным заболеванием, передается от человека человеку при кашле или чихании. Вирус гриппа имеет тропность к эпителию респираторного тракта, который является и входными воротами, и местом развития патологического процесса с быстрым вовлечением неповрежденных клеток, в которых вирус размножается, вызывая в них структурные изменения, гибель и отторжение. В ходе жизненного цикла размножение, или репликация, вируса в организме человека занимает 4–6 часов, которое происходит повсеместно как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. Иногда вирус можно обнаружить даже в скелетных мышцах, печени, сердце, крови и центральной нервной системе. Репликация вируса в дыхательных путях приводит к распространенным вторичным осложнениям гриппа, таким как синусит и средний отит, а также бронхит, пневмония и обострение сопутствующих заболеваний. При поражении эпителия респираторного тракта вирус гриппа подавляет его двигательную активность, функцию клиренса мукоцилиарного аппарата, угнетает функцию макрофагов и Т-лимфоцитов.

Нейраминидаза вируса гриппа, модифицируя поверхностные гликопротеины клеток, способствует созданию новых мест для адгезии бактерий и развитию вторичной гнойной инфекции. Из мест первичной локализации вирус гриппа попадает в кровь, вызывая вирусемию и массивную системную выработку цитокинов, следствием чего является формирование выраженного токсикоза. Токсикоз при гриппе сходен с действием капилляротоксического яда и характеризуется повышением проницаемости и ломкости стенок сосудов различной степени выраженности.

При гриппе ведущую роль играют расстройства циркуляции, являясь причиной нарушения тонуса, эластичности и проницаемости сосудистой стенки, преж-

де всего капилляров, и лежат в основе поражения различных органов и систем. Повышение проницаемости сосудистой стенки приводит к нарушению микроциркуляции и возникновению геморрагического синдрома (носовые кровотечения, кровохарканья, а при тяжелом течении – кровоизлияния в вещество и оболочки головного мозга, в альвеолы). В тяжелых случаях может развиваться геморрагический синдром, кровотечения, кровоизлияния различной локализации, нарушения микроциркуляции, а в самых тяжелых – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) и инфекционно-токсический шок. Считают, что тяжесть заболевания коррелирует с количеством вируса в секретах дыхательных путей.

В клиническом течении заболевания можно выделить три основных периода: инкубационный, период развернутых клинических проявлений и период реконвалесценции (7–10 дней). Инкубационный период при гриппе короткий и не превышает 2–5 дней от момента заражения. При обычном неосложненном течении гриппа период развернутых клинических проявлений продолжается от 3 до 7 дней. Одним из типичных и обязательных симптомов гриппа является синдром интоксикации. У больных отмечается резкая слабость, головная боль, снижение аппетита, редко рвота.

Начало заболевания, как правило, острое с быстрым прогрессированием клинических симптомов, среди которых наиболее характерными являются головная боль с локализацией в лобно-височной области и в области глазных яблок, озноб, лихорадка (38–40 °С и выше), поражение слизистых оболочек дыхательных путей, проявляющееся в виде кашля и боли в горле.

Лихорадка чаще высокая одноволновая продолжительностью до 3–4 дней. На высоте лихорадки возможны фебрильные судороги,



нарушения сознания и менингеальные симптомы. Лихорадка при гриппе после 2–5 дней снижается по типу ускоренного лизиса. Более длительная лихорадка и ее волнообразное течение должны привлечь внимание врача, так как это характерно для развития осложнений гриппа и требует соответствующей коррекции терапии. Часто больные гриппом жалуются на светобоязнь, мышечные боли (особенно в пояснично-крестцовой области и ногах), боли в суставах. Возможны симптомы со стороны разных органов и систем (дыхательной, сердечно-сосудистой и др.).

Кашель при гриппе сухой, надсадный, болезненный, нередко сопровождается болью по ходу трахеи. Часто присоединяется ларинготрахеит, возможно развитие ложного крупа. Для гриппа нехарактерны кожные проявления (за исключением геморрагических петехиальных высыпаний), лимфадениты и лимфаденопатии.

У детей грипп протекает тяжелее, нередко с симптомами нейротоксикоза, характеризующегося поражением центральной нервной системы: головная боль, энцефалопатия (бред, судорожные припадки), менингизм (единичные или сочетанные менингеальные симптомы в отсутствие достоверных воспалительных изменений со стороны мягких мозговых оболочек). Одной из наиболее частых причин летального исхода у детей при тяжелой форме гриппа является энцефалопатия в сочетании с гемодинамическими расстройствами.

Длительность вирусывыделения у взрослого человека составляет 6 дней, в течение которых он остается заразным. У детей выделение вируса может продолжаться до 7–10 дней.

В течение 2–3 недель после перенесенного гриппа сохраняется постгриппозная астения.

Лечение гриппа основано на особенностях патогенеза заболевания. В связи с этим выделяют медикаментозные (фармакотерапия) и профилактические методы

терапии гриппа. Фармакотерапия при гриппе направлена на уничтожение вируса (этиотропная терапия), устранение клинических проявлений (симптоматическая терапия), профилактику (массовую и в очаге) развития осложнений, контроль за состоянием сопутствующих заболеваний.

К средствам этиотропной терапии гриппа относятся противовирусные препараты, среди которых выделяют ингибиторы нейраминидазы, ингибиторы белка М2, интерфероны и индукторы интерферонов. Применение противовирусных препаратов в ранние сроки гриппозной инфекции является «золотым стандартом» лечения гриппа, так как наряду с повышением эффективности терапии способствует уменьшению развития тяжелых форм гриппа, процента осложнений, числа больных, требующих лечения в стационарных условиях, а также предотвращению передачи возбудителя и уменьшению масштаба эпидемии. Особенности и стандарты проведения этиотропной терапии при гриппе и ОРВИ неоднократно освещались в периодической медицинской печати, в том числе на страницах журнала «Эффективная фармакотерапия».

Учитывая патогенетическую роль дисфункции иммунных реакций в механизме развития гриппа, важное место в фармакотерапии гриппа занимает включение в комплексное лечение лекарственных средств, способствующих восстановлению нарушенных иммунных реакций (иммунотерапия) [5]. Иммуотропную терапию назначают при гриппе в следующих целях: для усиления сниженной иммунореактивности, подавления повышенного иммунного ответа при аутоиммунных и аллергических заболеваниях и как заместительную терапию при дефектах иммунореактивности. Многие иммуномодуляторы включены в медицинские стандарты по комплексному лечению гриппа и ОРВИ у детей и взрослых, например азоксимера

бромид (azoximer bromide), аминодигидрофталазиндион натрия (aminodihydrophthalasindione sodium), Гепон (треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат), интерферон альфа-2b (interferon alfa-2b) с комплексом антиоксидантов, глюкозаминил-мурамилдипептид (glucoseminyl muramildipeptide).

При выборе иммуномодулятора необходимо учитывать, чтобы он воздействовал именно на те звенья иммунитета, которые нарушаются при внедрении конкретного возбудителя инфекции, в частности вируса гриппа [6]. К иммуномодуляторам, имеющим прямые показания для применения при гриппе, ОРВИ и других вирусных инфекциях, относятся интерфероны (ИФН). Эти иммуномодуляторы оказывают действие на все клетки иммунной системы, в том числе на продукцию ИФН-альфа и фактора некроза опухоли альфа, синтезируемых на первых этапах иммунного ответа, а также являются мощными активаторами НК-клеток – главных источников продукции ИФН-гамма еще задолго до начала его синтеза Т-лимфоцитами.

Противовирусными и иммуномодулирующими свойствами обладают индукторы ИФН, которые нередко применяют при гриппе [7].

Одной из основных причин частого возникновения ОРВИ и более тяжелого течения гриппа служит несостоятельность системы местной иммунной защиты, а именно наличие обратной корреляционной связи между уровнем секреторного иммуноглобулина А и выраженностью и длительностью воспалительного процесса, вызванного вирусом или бактериальными патогенами. Профилактические мероприятия, направленные на усиление защитных свойств слизистых оболочек верхних дыхательных путей при гриппе и ОРВИ, осуществляются с помощью иммуномодуляторов местного действия, среди которых наиболее широкое применение

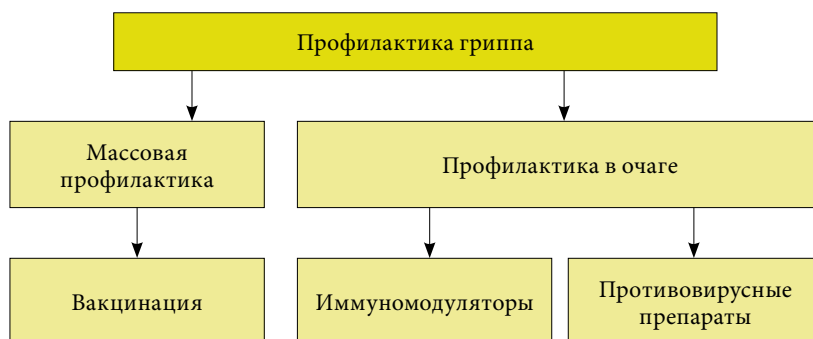


Рис. 2. Профилактические мероприятия по гриппу

ние нашли бактериальные лизаты Имудон и ИРС19.

Однако назначение только этиотропной и иммуотропной терапии не всегда может обеспечить адекватный контроль всех симптомов и благоприятный прогноз течения гриппа и ОРВИ. Интоксикация и вызванные вирусами нарушения функционирования различных органов и систем, особенно у лиц, страдающих сопутствующими соматическими заболеваниями, требуют включения в комплексное лечение симптоматической терапии, направленной на устранение симптомов токсикоза, осложнений и обострений сопутствующих заболеваний.

Выбор средств симптоматической терапии определяется особенностью и тяжестью клинических проявлений основного и сопутствующих заболеваний: антипиретики, муколитики, бронхолитики, сердечные средства, антибактериальные препараты (при гнойно-воспалительных осложнениях) и другие по показаниям.

В клинической практике для включения в комплексную терапию при гриппе и ОРВИ показаны комбинированные препараты, способные воздействовать на основные симптомы заболевания: лихорадку, головную боль, миалгии и др. К таким средствам относится комбинированный препарат ТераФлю, обладающий анальгезирующим, деконгестивным, умеренным противогистаминным и другими эффектами,

устраняющими симптомы заболевания при гриппе и ОРВИ.

Фармакологический эффект ТераФлю (международное наименование парацетамол + фенилэфрин + фенирамин) обусловлен особенностями механизмов действия основных составляющих препарата. Фенилэфрин обладает сосудосуживающим эффектом, уменьшает отечность, местные экссудативные проявления и гиперемию слизистой оболочки полости носа, носоглотки, придаточных пазух. Парацетамол – ненаркотический анальгетик, оказывает обезболивающее, жаропонижающее и слабовыраженное противовоспалительное действие. Фенирамин – блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов, характеризуется антисеротониновым, антигистаминным, слабым антихолинергическим, седативным свойствами, снижает выраженность аллергических реакций, опосредованных действием гистамина, уменьшает проницаемость капилляров, суживает сосуды, устраняет отечность и гиперемию слизистой оболочки полости носа, носоглотки и придаточных пазух носа, уменьшает местные экссудативные проявления, подавляет симптомы аллергического ринита (чиханье, ринорею, зуд глаз, носа).

Наличие антигистаминного эффекта фенирамина, входящего в состав ТераФлю, обосновывает возможность использования препарата у больных гриппом и ОРВИ, страдающих аллергичес-

кими заболеваниями (аллергический ринит, поллиноз и др.).

К преимуществам препарата относится быстрое начало действия (20–30 минут), длительность фармакологического эффекта (4–4,5 часа) и эффективное воздействие на основные симптомы интоксикации при гриппе и ОРВИ. Способы, схемы применения и дозы ТераФлю назначаются в соответствии с указаниями инструкции по медицинскому применению препарата. При умеренно выраженных симптомах интоксикации и субфебрильной температуре (не выше 38 °С) рекомендуется использовать ТераФлю от гриппа и простуды. В одном пакете ТераФлю от гриппа и простуды содержится парацетамол 325 мг, фенилэфрин 10 мг, фенирамин 20 мг и аскорбиновая кислота 50 мг. Если же симптомы интоксикации выражены значительно и лихорадка превышает 38 °С, рекомендуется применять ТераФлю Экстра, где содержание парацетамола увеличено до 650 мг.

Для лечения инфекционно-воспалительных процессов в глотке применяется ТераФлю ЛАР. Препарат выпускается в двух формах, в каждой из которых содержится 2 активных ингредиента: антисептик и анестетик. Спрей и таблетки для рассасывания с апельсиновым вкусом содержат бензоксония хлорид и лидокаин, а таблетки для рассасывания с ментоловым вкусом – цетилпиридиния хлорид и лидокаин.

Бензоксония и цетилпиридиния хлорид обладают бактерицидной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, противогрибковой и противовирусной активностью в отношении вирусов с оболочкой. Лидокаин – анестетик местного действия уменьшает боль в горле благодаря ярко выраженному анестезирующему эффекту. Пациентам с лекарственной аллергией к местным анестетикам и ганглиоблокаторам ТераФлю ЛАР не назначается.



ТераФлю БРО применяется в комплексной терапии воспалительных и инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта, сопровождающихся сухим или влажным кашлем. Один грамм мази содержит эфирное масло розмарина 50 мг, перуанский бальзам 60 мг, камфору 125 мг, эфирное масло эвкалипта 50 мг. ТераФлю Иммуно назначают в качестве дополнительного источника витамина С, цинка и гидроксикоричных кислот с целью активации иммунитета. В период лечения необходимо воздерживаться от употребления этанола (возможно развитие гепатотоксического действия), вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими по-

вышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Среди профилактических мероприятий при гриппе выделяют массовую профилактику и профилактику, проводимую в очаге инфекции (рис. 2). Массовая профилактика включает специфическую (вакцинация) [8–10] и неспецифическую профилактику. Важное значение в неспецифической профилактике гриппа и ОРВИ приобретает проведение разъяснительной работы среди всех контингентов населения по соблюдению мер личной и общественной профилактики гриппоподобных инфекций. Опыт проведения такой профилактики инфекций из группы ОРВИ показал достаточно высокую эффективность об-

разовательных программ, позволивших снизить заболеваемость в 1,5–2 раза, сократить продолжительность эпидемических вспышек в среднем с 9,5 до 1,5 недели. Сезонная профилактика гриппа и ОРВИ проводится в предэпидемический период и включает образовательные программы по физическому воспитанию, закалывающие процедуры, физиотерапевтические процедуры и другие мероприятия.

В заключение отметим, что борьба с гриппом должна осуществляться не только органами здравоохранения, но и усилиями всего общества при мощной государственной поддержке и путем широкого внедрения новейших достижений фундаментальной и прикладной науки. 🌟

Литература

1. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. М.: Гэотар-мед, 2007.
2. Долин Р. Грипп. Гл. 193 // Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др. В 2 томах, пер. с англ. М.: Практика, 2002.
3. НИИ гриппа СЗО РАМН / НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН // www.influenza.spb.ru.
4. Львов Д., Колобухина Л., Малышев Н. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом A/H1N1: клиника, диагностика, лечение // Медицинская газета. № 81. 28 окт. 2009 г. С. 10–11.
5. Сафонова О.А., Пичугин А.В., Кожемякина Е.Ш. и др. Иммуноterapia острой респираторной инфекции и ее осложнений // Иммунология. 2009. № 1. С. 30–50.
6. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
7. Кладова О.В., Харламова Ф.С., Щербакова А.А. и др. Первый опыт интраназального применения Гепона у детей с респираторными инфекциями // Педиатрия. 2002. № 2. С. 86–88.
8. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Стратегия совершенствования и методы оценки гриппозных вакцин // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 22. С. 1507–1509.
9. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Современная вакцина от гриппа в национальном календаре профилактических прививок для детей // Педиатрическая фармакология. 2009. Т. 6. № 4. С. 10–14.
10. Онищенко Г.Г. Новости вакцинопрофилактики // Вакцинация. Информационный бюллетень. 2006. № 3. С. 2.

Modern approaches for a combination therapy of influenza and acute respiratory viral infections

L.V. Luss

State Science Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency, Moscow

Contact person: Lyudmila Vasilyevna Luss, lusslv@yandex.ru

Influenza and acute respiratory viral infections (ARVI) comprise 90% of total infections. In this lecture modern views on epidemiology, clinical picture and treatment of influenza are summarized. The main groups of medicinal products used for etiotropic, immunotropic and symptomatic therapy of influenza and ARVI are overviewed.

Key words: *infections, influenza, acute respiratory viral infections, antivirals, immunomodulatory agents symptomatic therapy*