



Грипп и ОРВИ: актуальная проблема современности

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп являются актуальной проблемой здравоохранения в силу высокого уровня заболеваемости, превосходящего уровень других инфекционных патологий. Практически каждый человек ежегодно переносит эпизоды ОРВИ или гриппа, подвергаясь риску развития осложнений заболевания. Данная группа инфекций наносит значительный экономический ущерб государственному бюджету в связи с высокой частотой случаев нетрудоспособности среди населения.

В целях совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями, повышения квалификации врачей-специалистов и обмена опытом по актуальным вопросам профилактики и лечения инфекционных заболеваний в Сочи была проведена II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания». В рамках мероприятия 3 ноября 2015 г. состоялся симпозиум ОАО «Валента Фарм», на котором специалисты рассмотрели круг актуальных вопросов профилактики и лечения ОРВИ и гриппа. Участники симпозиума обсудили итоги эпидемического сезона 2014–2015 гг., результаты госпитального мониторинга гриппа, а также меры по снижению уровня заболеваемости гриппом и ОРВИ среди населения нашей страны.



Профессор
И.В. Шестакова

Главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Ирина Викторовна ШЕСТАКОВА представила аудитории обзорный доклад по проблемам эпидемиологии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). На сегодняшний день непрерывная циркуляция вирусов грип-

Грипп и ОРВИ: современные аспекты проблемы

па и появление реассортантных штаммов животного происхождения представляют постоянную опасность для здоровья населения всех стран. В последние годы отмечается распространение устойчивости штаммов вирусов гриппа к применяемым противовирусным препаратам. Причем истинная заболеваемость гриппом и ОРВИ в мире неизвестна. Считается, что ежегодно болеют 5–10% взрослых и 20–30% детей. Как в медицинской среде, так и среди населения опасность гриппа недооценивается. При этом осложнения развиваются у 10–15% заболевших гриппом. Среди госпитализированных больных, чаще в группах риска, этот показатель достигает 30%. Ежегодная смертность вследствие осложнений гриппа составляет 7,5–23 на 100 000 населения, причем большая часть летальных исходов приходится на лиц старше

65 лет. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), не менее 500 000 больных ежегодно умирают от гриппа. Среди групп риска этот показатель самый высокий.

В настоящее время отмечается изменение структуры и тяжести премоурбидных заболеваний и отягченных премоурбидных состояний переболевших гриппом пациентов. Согласно данным ВОЗ по глобальному мониторингу гриппа в эпидемическом сезоне 2014–2015 гг., в Северной Америке, странах Западной и Центральной Европы, Азии преобладала циркуляция штамма вируса гриппа А(Н3N2). В Юго-Западной Европе увеличилась доля гриппа, вызванного вирусом А(Н1N1), и гриппа В. В ряде стран Северной Африки и Ближнего Востока возросла активность штамма Н1N1. В южном полушарии активность гриппа в прошедшем се-



зоне оставалась на межсезонном уровне. Наибольшая активность заболеваемости гриппом в северном полушарии регистрировалась на восьмой-девятой неделе 2015 г. Результаты эпидемиологических исследований показали, что эпидемический сезон гриппа и ОРВИ 2014–2015 гг. в России был умеренной интенсивности. Наиболее активно в эпидемический процесс в течение сезона были вовлечены Северо-Западный, Приволжский, Уральский и Сибирский федеральные округа. Превышение недельных эпидемических порогов по совокупному населению в два и более раза отмечалось в Вологодской области, Ненецком автономном округе, Карелии, Северной Осетии, Башкортостане, Алтае, Тыве.

По статистическим данным, в 2014 г. заболеваемость гриппом составила 9,04 на 100 000 населения. В эпидемию 2014–2015 гг. были вовлечены все возрастные группы. При этом среди показателей заболеваемости гриппом и ОРВИ доля детей (0–14 лет) составила 60%, максимальный показатель зафиксирован среди детей первых двух лет жизни (32,36 на 100 000 населения). В эпидемическом сезоне 2014–2015 гг. наиболее высокая заболеваемость гриппом и ОРВИ имела место в Магаданской и Архангельской областях, Еврейской автономной области, Забайкальском крае. Стабильно низкие показатели заболеваемости гриппом наблюдались в Ростовской, Самарской и Саратовской областях, Приморском крае.

При анализе динамики долевого участия вирусов гриппа в эпидемиях 2009–2014 гг. установлено, что в 2009–2011 гг. доминировал вирус A(H1N1)pdm09, затем его доля уменьшилась. С начала эпидемического сезона 2012 г. преобладал штамм вируса гриппа A(H3N2). В 2013 г. отмечалась распространенность обоих штаммов вируса гриппа A – (H1N1)pdm09 и H3N2. В прошедшем эпидеми-

ческом сезоне 2014–2015 гг. доминировал (59,6%) штамм гриппа A(H3N2), доля вируса гриппа B составила 36,7%, доля вируса гриппа A(H1N1)pdm09 – 3,7%. Эпидемический подъем заболеваемости в стране в целом начался с пятой недели 2015 г. и достиг максимума к седьмой неделе. Снижение эпидемической активности регистрировали до 13-й недели 2015 г. со сменой вирусологического состава, когда лидирующие позиции занял вирус гриппа B. На 17-й неделе 2015 г. практически во всех субъектах Российской Федерации заболеваемость ОРВИ и гриппом не превышала порогового уровня.

Согласно анализу данных Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, с 12 по 18 октября 2015 г. отмечался низкий уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ среди населения Российской Федерации. По состоянию на 21 октября 2015 г. общее число заболевших гриппом и ОРВИ составило 2 041 132, из них с лабораторно подтвержденным гриппом – 376 человек.

В соответствии с данными от 2 октября 2015 г., в Российской Федерации проведена вакцинация против вируса гриппа свыше 13 млн человек, из них более 6 млн детей. К 16 октября 2015 г. было привито 24 млн человек, из них более 9 млн детей. В 2015 г. должно было быть привито более 30% населения страны.

Согласно прогнозу Роспотребнадзора, первый эпидемический подъем заболеваемости гриппом и ОРВИ ожидается во второй декаде ноября, его пик придется на середину января 2016 г.

Докладчик отметила, что наблюдения за изменчивым миром вирусов гриппа вызывают у исследователей тревогу. Отмечаются увеличение разнообразия вирусов гриппа животных и появление новых штаммов в результате обмена генетическим материалом. Продолжают регистрировать слу-

чай инфицирования людей вирусом H7N9 в Китае, увеличивается число зараженных вирусом H5N1 в Египте. В период эпидемии 2014–2015 гг. наблюдалось широкое распространение дрейф-варианта вируса гриппа A(H3N2) штамма A/Швейцария/9715293/13, который по своим биологическим свойствам отличался от вируса, входившего в состав гриппозных вакцин, рекомендованных для стран северного полушария (A/Техас/50/2012).

Различия также были получены в отношении вируса гриппа B: регистрировалась высокая активность вируса B/Пхукет/3073/2013 (линии B/Виктория-подобный) по сравнению с вакцинным штаммом B/Массачусетс/2/2012 (линии B/Ямагата-подобный).

Кроме того, исследователи отметили снижение чувствительности к противовирусным препаратам в прошедшем эпидемическом сезоне¹.

Число госпитализаций больных гриппом в период эпидемии составляет среди детей в возрасте до четырех лет, относящихся к группе высокого риска, 500 случаев на 100 000 населения, а среди детей вне группы риска – 200 случаев. Среди населения в возрасте 15–44 года из группы риска показатель госпитализации составляет 40–60 случаев на 100 000 населения. Следует отметить, что среди пациентов 65 лет и старше показатель заболеваемости ОРВИ и гриппом достигает 200–1000 случаев на 100 000 населения вне зависимости от принадлежности к группе высокого риска развития осложнений.

Результаты международных исследований продемонстрировали, что смертность от гриппа и других респираторных инфекций носит пролонгированный (до трех-четырех месяцев) характер: острая токсическая смерть, которая наступает в первые три – пять дней болезни, смерть, вызванная осложнениями, развивающимися в течение двух –

Эпидемиология

¹ Глобальная программа по гриппу, февраль 2015 // www.who.int/influenza/ru/



четырёх недель, и отсроченная смерть, связанная с декомпенсацией хронических заболеваний, преимущественно сердечно-сосудистых.

Анализ летальных случаев среди госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом гриппа в Европейском регионе показал, что начиная с 40-й недели 2014 г. были зарегистрированы 584 случая смерти среди госпитализированных больных, в основном в Испании и Франции. Большинство летальных исходов (66%) зафиксировано среди пациентов в возрасте 65 лет и старше. Грипп А был диагностирован у 482 (83%) пациентов, а грипп В – у 101 (17%) скончавшегося пациента. Согласно статистическим исследованиям Роспотребнадзора, в остром периоде эпидемии 2014–2015 гг. в нашей стране от гриппа умерли 57 граждан. За январь – март 2015 г. общее число смертей в Российской Федерации, сопряженных с гриппом и ОРВИ, составило 4269, что привело к повышению уровня общей смертности в первом квартале 2015 г. на 4,9%².

Максимальный риск летального исхода наблюдается у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией и заболеваниями легких. Показатель избыточной смертности среди таких пациентов – 870 случаев на 100 000 населения. У больных гриппом и сочетанием сахарного диабета с заболеваниями сердца этот показатель достигает 481 случая на 100 000 населения. Среди больных гриппом только с заболеваниями легких риск летального исхода составляет 240 случаев на 100 000 населения, только с заболеваниями сердца – 104 на 100 000 населения.

Смертность среди здоровых взрослых, заболевших гриппом, не превышает двух случаев на 100 000 населения.

Беременные, инфицированные вирусом гриппа или ОРВИ, относятся к группе высокого риска развития осложнений и летальности. Показатели летальности среди беременных с тяжелой гриппозной инфекцией, вызванной вирусом А(Н1N1) pdm09, в разных странах различны: 0,7% – в Греции, 6,9% – в Великобритании, 0,3% – в России. Большинство смертельных исходов регистрируется у беременных в третьем триместре. Здоровые женщины в третьем триместре имеют риск тяжелого течения респираторной инфекции, как небеременные с хронической сопутствующей патологией.

Перинатальная смертность фиксируется достоверно чаще среди младенцев, рожденных от больных гриппом женщин (39:1000 рождений), по сравнению с аналогичными показателями у детей, рожденных от не инфицированных гриппом матерей (7:1000 рождений).

Ежегодный высокий уровень заболеваемости населения гриппом и ОРВИ представляет собой тяжелое экономическое бремя для бюджета стран всего мира. На лечение гриппа и его осложнений каждый год в мире расходуется около 14,6 млрд долл., только в США – 1–5 млрд долл. На подготовку и реализацию мероприятий по предупреждению развития эпидемии гриппа в субъектах Российской Федерации органами исполнительной власти в сезон 2014–2015 гг. выделено свыше 1513 млн руб. Экономический ущерб, причиненный эпидемией гриппа и ОРВИ в России, ежегодно составляет не менее 80% экономических потерь, наносимых инфекционными болезнями. В 2014 г. суммарный ущерб государства от одного случая острой инфекции верхних дыхательных путей достиг 13 370 руб., гриппа – 22 900 руб.³

Далее профессор И.В. Шестакова рассказала об основных методах

профилактики гриппа. Она подчеркнула, что самым эффективным методом профилактики гриппа и его осложнений является вакцинация. Согласно рекомендациям ВОЗ, с 2013–2014 гг. в целях вакцинации целесообразно использовать четырехвалентные вакцины. Рекомендательный штаммовый состав противогриппозных вакцин в зимний период 2015–2016 гг.: A/California/7/2009 (H1N1)pdm09, A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)-подобный вирус, A/Phuket/3073/2013-подобный вирус.

Проведение вакцинации беременных против гриппа в течение эпидемического сезона позволяет значительно сократить количество госпитализаций и летальных исходов среди этой категории. Иммунизация беременных помогает снизить риск появления и тяжесть течения гриппа у детей до шести месяцев, для которых вакцинация против гриппа и специфического противовирусного лечения не существует.

Дети, рожденные женщинами, вакцинированными во время беременности против гриппа трехвалентными препаратами, имеют в 1,4–1,8 раза меньшую частоту заболеваемости ОРВИ негриппозной этиологии за первые шесть месяцев жизни по сравнению с детьми, рожденными невакцинированными женщинами. Вакцинация способна уменьшить потребность в приеме противовирусных препаратов и антибиотиков во время беременности, что впоследствии положительно влияет на уровень антибиотикорезистентности. Для предотвращения одной госпитализации беременной, связанной с тяжелым течением гриппа, необходимо провести вакцинацию 1500 здоровых беременных⁴.

По данным Минздрава России, вакцинация против гриппа с мак-

² Росстат, Минздрав России, Межведомственная комиссия по анализу причин смертности в РФ. Аналитическая справка, 2015.

³ Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ в 2014 г. Роспотребнадзор, 2015 // rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3692

⁴ Минздрав России, Федеральные клинические рекомендации «Вакцинация беременных против гриппа», 2015.



Сателлитный симпозиум ОАО «Валента Фарм»

симальным охватом населения позволяет ежегодно предотвращать 825 111 случаев заболеваний, 5 775 847 дней трудопотерь, а предотвращенный экономический ущерб только от трудопотерь составляет почти 8,5 млрд руб. без учета расходов на лечение.

Таким образом, грипп остается социально значимой инфекцией. Возрастной группой, вовлекаемой в эпидемический процесс чаще других, являются дети до 14 лет. Осложнения регистрируются, как

правило, среди лиц из групп риска (возраст старше 65 лет, дети до семи лет, беременные, лица с хронической патологией). Необходимы тщательный мониторинг и изучение циркулирующих штаммов вируса гриппа, заболеваемости и смертности. Следует проводить ежегодную вакцинацию от гриппа у лиц из социально-возрастных и профессиональных групп высокого риска заражения с охватом не менее 75%. В обязательном порядке надлежит мониторировать

эффективность программы вакцинации и профилактики гриппа и ОРВИ. Строгое соблюдение стандартов обследования и лечения больных гриппом и ОРВИ на всех этапах оказания медицинской помощи, использование препаратов с позиции доказательной медицины обеспечат значительное уменьшение числа больных с осложненным течением вирусной инфекции, уровня летальности и экономических потерь государства.

Молекулярные механизмы действия современных противовирусных препаратов

Противовирусные средства – лекарственные препараты, оказывающие специфическое угнетающее действие на патогенные вирусы. Основным молекулярным механизмом действия противовирусных препаратов посвятил свое выступление д.б.н., профессор Андрей Юрьевич ЕГОРОВ (University of Natural Resources and Life Sciences, Vienna, Австрия). Справиться с вирусной инфекцией можно двумя способами.

Во-первых, организм проявляет резистентность к вирусным агентам, которая может быть генетической, постинфекционной, поствакцинальной, а также вызванной действием противовирусных препаратов. Если организм имеет факторы резистентности, вырабатываются интерфероны первого и третьего типов, устанавливается своеобразный санитарный барьер вокруг очага инфекции, и вирус не распространяется от первой зараженной клетки по всему организму.

Вторым способом защиты организма от вирусной инфекции является механизм возникновения толерантности – частичная или полная утрата организмом способности вступать в иммунологическую реакцию со специфическим антиге-

ном. Это связано в основном с тем, каким образом вирус повреждает систему репарации эпителиальных клеток и какие факторы в этом участвуют. При этом важен баланс факторов резистентности и толерантности в организме человека при ответе на вирусную инфекцию. Так, по данным исследований, избыточный уровень интерфероновой ответа может быть губителен для организма⁵.

Вызвать резистентность к вирусной инфекции можно вакцинацией и применением специфических противовирусных препаратов. Однако сложность состоит в том, что в мире происходит пересортировка геномных фрагментов вирусов. Птицы переносят вирусы гриппа с континента на континент, при наличии в организме животного двух разных вариантов вируса фрагменты генома могут тасоваться, как колода карт, что приводит к возникновению новых штаммов. Кроме того, постоянная изменчивость вирусов гриппа обусловлена высоким уровнем мутабельности. Новые штаммы вируса, попадая в человеческую популяцию, которая к ним не готова, приводят к развитию эпидемии или пандемии. Таким образом, современные вакцины



Профессор
А.Ю. Егоров

не могут решить проблему антигенного шифта вируса гриппа, связанного с механизмом реассортации фрагментов генома⁶.

Каким бы высоким ни был уровень мониторинга заболеваемости гриппом, наступает момент, когда ситуация выходит из-под контроля, поскольку современные вакцины не способны решить проблему антигенного дрейфа вируса гриппа в процессе эволюции. В ряде случаев наблюдается несоответствие антигенных свойств вакцин современным эпидемическим штаммам вируса гриппа. Поверхность вирусной частицы несет два основных белка – нейраминидазу и гемагглютинин. Поверхностные «шипы» гемагглютинина обладают высокой изменчивостью, которая позволяет антигенам быстро менять структуру, вновь становиться недоступными для иммунных барьеров в следующем сезоне.

⁵ Davidson S., Crotta S., McCabe T.M., Wack A. Pathogenic potential of interferon $\alpha\beta$ in acute influenza infection // Nat. Commun. 2014. № 5. P. 3864.

⁶ Garten R.J., Davis C.T., Russell C.A. et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans // Science. 2009. Vol. 325. № 5937. P. 197–201.



Сегодня ученые и сотрудники научных лабораторий работают над созданием универсальной гриппозной вакцины. Одной из концепций разрабатываемой универсальной гриппозной вакцины является выработка иммунитета к консервативной стволочной части молекулы гемагглютинина и другим консервативным биотопам вируса, в неизменном виде присутствующим во всех популяциях вируса гриппа.

На сегодняшний день для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ применяют различные противовирусные препараты. Их действие основано на механизме распознавания вирусной инфекции и первичной реакции клетки. Первичное распознавание чужеродного патогена осуществляется цитоплазматическими детекторами клетки. Сигнал от детекторов передается в ядро клетки. В конечном итоге начинаются активация и синтез генов, ответственных за выработку противовирусных и противомикробных агентов. Прохождение сигнала тревоги в ядро клетки ведет к быстрой выработке широкого спектра интерферонов, цитокинов и хемокинов.

Интерфероны представляют собой семейство многофункциональных плейотропных цитокинов, которые регулируют транскрипцию свыше тысячи генов, участвующих в различных физиологических процессах. Они служат ключевыми факторами противовирусной, антимикробной защиты организма. Однако противовирусный статус клеток невозможно поддерживать слишком долго, поскольку в организме начинают происходить патологические изменения, связанные с нарастанием токсичности. Интерфероновая система – ключ к успеху против вирусных инфекций, но только с учетом сбалансированного подхода. Провоспалительный и противовоспалительный факторы должны строго соответствовать друг другу.

Докладчик отметил, что, попадая в организм, вирусы стараются не дать ему распознать себя. Вирусы кодируют противовоспалительные белки, чтобы в инкубационный период контролировать систему врожденного иммунитета и выиграть время для размножения. Они препятствуют образованию противовирусного статуса клетки, начинают распространяться от клетки к клетке. Вирус гриппа подавляет систему интерферона с помощью своего неструктурного белка NS1 и вызывает локальную иммуносупрессию.

По данным исследований, если удален белок NS1, то вирус гриппа не может бороться с системой интерферона. В 83% случаев гриппозные инфекции протекают бессимптомно, то есть отмечается баланс между вирулентностью вируса и резистентностью организма⁷.

Сегодня медицинской общественностью обсуждается вопрос индукции резистентности организма против вирусов интерферонами и индукторами интерферона. На ранней стадии инфекции (в первые 12–24 часа после заражения) стимуляция системы интерферона желательна, поскольку приводит к противовирусному статусу клеток.

Лечение препаратами интерферона на пике вирусной инфекции малоэффективно, ведь вирусы подавляют распространение сигналов интерферона.

Ответственность за выживание организма ложится на противовоспалительную систему, систему регенерации и систему адаптивного иммунитета.

В ряде экспериментальных исследований показано, что терапия гриппа должна быть комплексной, включать противовирусные, противовоспалительные и регенеративные препараты.

Современная стратегия терапии острых вирусных инфекций направлена на повышение резистент-

ности и толерантности организма к вирусу.

Препарат Ингавирин® (производитель – ОАО «Валента Фарм», Россия) – противовирусный препарат, применяемый как лечебное средство при вирусной инфекции различной этиологии. Действующее вещество препарата – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты. В отличие от других противовирусных препаратов он абсолютно нетоксичен. Доказано, что пораженные вирусом клетки в присутствии Ингавирина индуцируют противовирусный статус (синтез и активация IRF, STAT1, PKR, MxA – факторов клеточной защиты).

Профессор А.Ю. Егоров рассказал о результатах серии собственных опытов, проведенных на хорьках, которые являются наилучшей моделью для исследования методов лечения гриппозной инфекции. Изучали наличие вируса в назальных смывах животных при лечении различными противовирусными препаратами. Отмечено, что в группе животных, получавших Ингавирин®, титры вируса H1N1 через 36 часов после заражения были ниже, чем в группе животных, получавших препарат Тамифлю или плацебо. На восьмой день в группе, получавшей Ингавирин®, не было изоляции вируса в отличие от группы животных, получавших Тамифлю. При позднем начале лечения Тамифлю оказался неэффективным.

Ингавирин® не является интерфероногеном, но разоблачает вирусную инфекцию и подталкивает клетку к реакции для выработки эффекторов противовирусного статуса клетки. Тем самым Ингавирин® повышает уровень синтеза интерфероновых рецепторов.

На ранней стадии инфекции Ингавирин® способствует развитию противовирусного статуса клетки. Но почему люди испытывают облегчение при приеме Ингавирина на фоне развернутой стадии вирус-

⁷ Hayward A.C., Fragaszy E.B., Bermingham A. et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study // Lancet Respir. Med. 2014. Vol. 2. № 6. P. 445–454.



Сателлитный симпозиум ОАО «Валента Фарм»

ной инфекции? В ходе исследования выяснилось, что Ингавирин® оказывает регуляторное действие не только на иммунный, интерфероновый, но и цитокиновый статус больных гриппом, стимулируя или подавляя имеющиеся отклонения показателей профиля противовоспалительных цитокинов⁸.

Завершая выступление, профессор А.Ю. Егоров подчеркнул, что Ингавирин® занимает особое место среди современных противовирусных препаратов благодаря уникальному механизму действия, высокой эффективности и безопасности. Он противодействует вирус-индуцированной супрессии факторов

врожденного иммунитета, обладает противовоспалительным и цитопротективным действием, стимулирует приобретенный иммунитет. Ингавирин® обеспечивает комплексную терапию больных гриппом и ОРВИ, включающую противовирусный, противовоспалительный и регенерирующий эффекты.

Итоги эпидемического сезона 2014–2015 гг.: результаты госпитального мониторинга гриппа и современные возможности эффективной терапии

Доклад профессора ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, руководителя клинического отдела НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава России, д.м.н. Людмилы Васильевны КОЛОБУХИНОЙ был посвящен вопросам мониторинга гриппа и современным рекомендациям по лечению гриппа в нашей стране.

Сегодня в России успешно работает система мониторинга гриппа. На базе Института вирусологии им. Д.И. Ивановского в Москве функционирует Центр экологии и эпидемиологии гриппа Российской Федерации, который занимается сбором информации из опорных баз, расположенных в разных регионах страны. Специалисты центра проводят анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ, данных лабораторных исследований, этиологической структуры гриппа и ОРВИ в динамике, изменчивости возбудителей гриппа. Эти данные помогают получить объективную картину ежегодного эпидемического сезона гриппа. Центр занимается не только сбором информации, но и пополнением коллекции вирусов гриппа, изучением экологических связей вирусов гриппа человека и животных, разработкой научных основ стратегии и тактики профилактики гриппозной инфекции, методических материалов и рекомендаций по вопросам эпидемиологии и профилактики гриппа.

Одной из функций Центра экологии и эпидемиологии гриппа является представление обобщенных материалов учреждениям системы здравоохранения, международным организациям, включая ВОЗ и ее центры.

В последние годы появилась глобальная сеть мониторинга гриппа. Она создана для улучшения понимания глобальной эпидемиологии гриппа, оценки частоты возникновения тяжелой гриппозной инфекции, эффективности вакцины против гриппа, особенно в профилактике тяжелых случаев в разных возрастных группах нашего населения.

В настоящее время в 21 клинике пяти стран мира, в том числе в России, проводится международное многоцентровое проспективное эпидемиологическое исследование. Как уже отмечалось, в эпидемическом сезоне 2014–2015 гг. на территории нашей страны наиболее активными были штаммы вируса гриппа А(Н3N2) и гриппа В. При этом распространенность штаммов вирусов гриппа различалась в отдельных регионах.

По данным изучения долевого участия и антигенных свойств эпидемических штаммов вируса гриппа, изолированных в Москве в сезоне 2014–2015 гг., основная заболеваемость была представлена вирусом гриппа В (В/Ямагата-подобный) – 48%, штаммы вакцинно-



Профессор
Л.В. Колобухина

го вируса гриппа А(Н3N2) встречались в 9% случаев, а дрейф-вариант штамма вируса гриппа А(Н3N2) – в 30% случаев.

На базе Инфекционной клинической больницы № 1 (г. Москва) проведено вирусологическое исследование с помощью метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) 1500 пациентов (443 взрослых, 667 детей, 390 беременных) с гриппоподобными симптомами. Результаты обследования продемонстрировали, что из 1500 пациентов положительными на грипп были 465 (31%) больных.

Наиболее часто грипп подтверждали в группе беременных – 182 (46,7%) случая. Этиологическая структура выделенных штаммов не отличалась от представленной по стране и Москве в целом.

Почти 50% пациентов поступали в клинику в первые три дня болезни. Противовирусную терапию на догоспитальном этапе получили только 5% взрослых. Все заболевшие не были вакцинированы от гриппа. Болели лица всех возрастных групп, 59,9% составили лица 15–40 лет.

⁸ Egorov A. A novel antiviral drug Ingavirin® restores the cellular antiviral response in influenza A virus-infected cells and enhances viral clearance in ferrets // Options for the Control of Influenza (VIII). Cape Town, South Africa 5–10 September 2013. Abstract. O. 916. P. 612.



Анализ числа случаев госпитализации детей с ОРВИ и доли среди них лиц с подтвержденным диагнозом гриппа в сезоне 2015 г. выявил, что у детей до трех лет грипп подтверждался только в 17% случаев, а среди детей 4–14 лет – в 39,1% случаев.

Самым частым осложнением у детей был стеноз гортани. Бронхообструктивный синдром и пневмония чаще развивались у детей с риновирусной и респираторно-синцитиальной инфекцией.

Среди взрослых преобладали больные с осложнениями пневмонией, причем в данном эпидемическом сезоне это были лица в возрасте 50 лет и старше, имевшие несколько сопутствующих хронических заболеваний.

Изучение динамики детекции вирусов гриппа у беременных в 2015 г. показало два пика заболеваемости. Так, в феврале у большинства заболевших выявлен грипп А(Н3N2), в марте – грипп В. Чаще болели гриппом беременные во втором и третьем триместре.

Следует отметить, что грипп представляет особую опасность для беременных, связанную с риском развития бактериальных и небактериальных осложнений. Как правило, у беременных, больных гриппом, наблюдаются выкидыши и преждевременные роды, частота их не зависит от этиологии гриппа. Факторами развития осложнений гриппа прежде всего являются позднее обращение за медицинской помощью, отсутствие противовирусной терапии, применение препаратов с низкой эффективностью, а также наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечно-сосудистые болезни, избыточная масса тела и др.).

Определены особенности постпандемических сезонов. Из пяти постпандемических сезонов в трех доминировал вирус гриппа А(Н1N1) pdm09. Он сохраняет активность до настоящего времени и определяет интенсивность эпидемической вспышки. Необходимо помнить, что мутантные варианты вируса

А(Н1N1) pdm09 вызывают тяжелые пневмонии.

Молекулярно-генетическими особенностями вируса гриппа А(Н1N1) pdm09 являются двойная рецепторная специфичность к альфа-2'-3'- и альфа-2'-6'-сиалозидам, увеличение аффинности к альфа-2'-3'-сиалозидам как следствие аминокислотных замен. Это приводит к повышению вероятности развития первичных вирусных пневмоний. Индукция чрезмерного синтеза цитокинов и хемокинов в дендритных клетках, макрофагах, эпителиальных клетках трахеи и бронхов с нарушением их баланса и усилением действия отдельных приводит к развитию «цитокинового шторма» – генерализации провоспалительного синдрома, поражению органов и инфекционно-токсическому шоку. Именно поэтому вопрос применения ранней противовирусной терапии у больных гриппом и ОРВИ чрезвычайно актуален.

В последние годы исследователи отмечали, что во всех тяжелых и летальных случаях заболевания гриппом у пациентов отсутствовала своевременная противовирусная терапия либо применялись лекарственные средства с низкой эффективностью.

Профессор Л.В. Колобухина привела ряд клинических примеров.

У 77-летнего пациента, в январе 2015 г. уехавшего отдыхать в Италию, проявились симптомы гриппа (озноб, температура тела до 39 °С, выраженная слабость, миалгия, кашель, одышка). Пациента госпитализировали в московскую больницу на третий день заболевания. Больной не проходил вакцинацию от гриппа, имел тяжелые сопутствующие заболевания. Диагноз: внебольничная двусторонняя пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, острая дыхательная недостаточность 3-й степени, гипертоническая болезнь 3-й степени, ишемическая болезнь сердца. Состояние тяжелое. Больной находился на аппарате искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Противовирусной терапии не получал.

В результате на девятый день болезни наступил летальный исход.

Больная на 38–39-й неделе беременности поступила в стационар с предвестниками родов и жалобами на кашель, тянущие боли внизу живота. В семье был контакт с больными ОРВИ. Диагноз: остаточные явления бронхита. Пациентке проведена операция кесарева сечения. В ходе операции состояние больной ухудшилось, развилась острая дыхательная недостаточность, проведена респираторная поддержка (СРАР). Результаты рентгенографии показали наличие у больной панлобулярной сливной двусторонней пневмонии. Пациентку перевели на аппарат ИВЛ. Назначена противовирусная терапия (Тамифлю 300 мг/сут). При вирусологическом обследовании методом ОТ-ПЦР выявлен вирус гриппа А(Н1N1) pdm09. Из-за позднего начала адекватной противовирусной терапии на десятый день болезни наступил летальный исход.

Таким образом, алгоритм лечения гриппа должен включать стартовую терапию противовирусными препаратами и обязательный прием противовирусных препаратов в первые 36–48 часов заболевания. Такая схема терапии гриппа позволяет значительно уменьшить проявления клинических симптомов гриппа и снизить риск развития осложнений и смерти.

По мнению профессора Л.В. Колобухиной, на сегодняшний день в арсенале врачей немного эффективных противовирусных препаратов. Для профилактики и лечения гриппа в России используется противовирусный препарат Ремантадин, однако он неэффективен при гриппе В и других ОРВИ, а также при лечении уже развившегося заболевания. Возможности лечения гриппа противовирусными препаратами ограничены феноменом резистентности, быстро развивающейся при широком клиническом применении препаратов. Более 80% вирусов сезонного гриппа приобрели резистентность к Ремантадину, а вирус пандемического гриппа А(Н1N1)



Сателлитный симпозиум ОАО «Валента Фарм»

pdm09, по данным генетического исследования, имел исходную резистентность к препарату.

Поиск эффективных противовирусных препаратов привел к созданию нового противовирусного препарата Ингавирин® (производитель – ОАО «Валента Фарм», Россия) с комплексным противовирусным и противовоспалительным действием.

Докладчик привела данные, подтверждающие клиническую эффективность Ингавирина при гриппозной инфекции. В 2010–2014 гг. проведено двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое многоцентровое клиническое исследование с участием 445 взрослых пациентов. Цель исследования заключалась в оценке терапевтической эффективности и безопасности Ингавирина при лечении гриппа и ОРВИ у большой популяции пациентов. Результаты исследования показали, что терапия Ингавирином 90 мг/сут (одна капсула) способствует уменьшению симптомов интоксикации, продолжительности лихорадки, катарального синдрома. Нежелательные явления при лечении Ингавирином не зафиксированы.

В ряде экспериментальных исследований показано ингибирующее действие Ингавирина на репродук-

цию вирусов гриппа А и В, аденовирусов, а также его влияние на показатели неспецифического иммунного ответа. Доказано, что Ингавирин® вызывает эффективную реабилитацию иммунной, интерфероновой и цитокиновой систем, снижает вирусную нагрузку, препятствует активации бактериальной инфекции и тем самым сокращает сроки болезни⁹. Показана клиническая эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении ОРВИ и гриппа не только у взрослых, но и у детей с семи лет.

В настоящее время начинаются исследования применения препарата Ингавирин® для лечения ОРВИ и гриппа у детей от трех до шести лет. На основании данных клинических исследований эффективности и безопасности противовирусных препаратов и наблюдения больных гриппом Российским респираторным обществом в 2013 г. изданы Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа, утвержденные Департаментом здравоохранения Российской Федерации. Предложены следующие схемы лечения тяжелых и осложненных форм гриппа у взрослых: осельтамивир (Тамифлю) – 150 мг два раза в сутки в течение 5–7–10 дней (суточная доза

300 мг), а также осельтамивир в той же дозе в комбинации с Ингавирином в дозе 180 мг один раз в сутки в течение 5–7–10 дней.

Согласно рекомендациям, патогенетическая и симптоматическая терапия тяжелых и осложненных форм гриппа должна включать антибактериальные средства, поддержание проходимости дыхательных путей, методы улучшения мукоцилиарного клиренса, нормализацию транспорта кислорода (адекватная респираторная поддержка), оптимизацию сердечного выброса и гематокрита, снижение нагрузки на аппарат дыхания (ИВЛ), антиоксидантную и цитопротекторную терапию, коррекцию гемодинамических и органических нарушений по показаниям.

Подводя итог, профессор Л.В. Колобухина отметила важность госпитального надзора за гриппом, который помогает получить данные о количественном и качественном распределении штаммов вирусов гриппа в популяции. Она подчеркнула, что противовирусную терапию необходимо назначать пациентам с симптомами ОРВИ в первые 24–48 часов заболевания, не дожидаясь результатов диагностики, чтобы снизить риск развития тяжелых осложнений.

Заключение

Основными составляющими терапии гриппозной инфекции являются этиотропные (специфические противовирусные) препараты. Эти препараты оказывают прямое влияние на репродукцию вируса гриппа в клетках организма человека.

Ингавирин® (ОАО «Валента Фарм») – эффективный противовирусный препарат широкого спектра действия, аналог природного пептидоамина, выделенного из нервной ткани морского моллюска *Aplysia californica*. Препарат может

применяться как для лечения, так и для профилактики гриппа (А, В) и других ОРВИ (аденовирусная инфекция, парагрипп, респираторно-синцициальная инфекция). Прием препарата начинают с момента появления первых симптомов заболевания, желательно не позднее 36–48 часов от начала болезни.

Как показали результаты многочисленных клинических исследований, препарат Ингавирин® способствует уменьшению продолжительности симптомов интоксикации (головной боли, голово-

кружения и слабости), лихорадки, проявлений катарального синдрома. Применение Ингавирина у больных гриппом и ОРВИ сокращает длительность течения болезни, поскольку препарат снижает вирусную нагрузку и препятствует активации бактериальной инфекции. Отмечена хорошая переносимость и безопасность Ингавирина. На фоне его приема у пациентов не зафиксировано нежелательных побочных эффектов. Для лечения гриппа и ОРВИ у взрослых препарат Ингавирин® принимают по 90 мг один раз в сутки в течение пяти – семи дней (в зависимости от тяжести состояния). ☺

⁹ Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Прошина Е.С. и др. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа А(Н1N1)pdm09 // Вопросы вирусологии. Приложение 1. 2012. С. 189–198.

Эпидемиология