



Противовирусная терапия гриппа

К.м.н. Г.Н. КАРЕТКИНА

В обзоре дана характеристика особенностей вируса гриппа, указаны причины ежегодных вспышек и пандемий. Рассмотрены клинические проявления сезонного и пандемического гриппа. Представлены основные группы противовирусных препаратов, рекомендуемых для лечения гриппа у взрослых и детей.

Несмотря на теоретически обоснованную возможность создания универсальных вакцин против гриппа, интенсивно ведущиеся в этом направлении разработки, недавнее обнаружение британскими учеными «переключателя» в геноме человека, посредством которого можно блокировать распространение вируса в организме, в настоящее время грипп является одним из самых массовых и непредсказуемых заболеваний и останется таковым в обозримом будущем.

Вирус гриппа содержит РНК, имеет сложную структуру, включающую в себя нуклеокапсид, окруженный липидной мембраной, на которой располагаются выступы, образованные 2 белками, необходимыми для репликации вируса, – гемагглютинином (Н) и нейраминидазой (N).

Различают 3 типа вирусов гриппа: А, В и С. Последние 2 выделяются только от человека, а вирус

гриппа А поражает как людей, так и животных, включая птиц [1, 2]. В настоящее время известно 16 подтипов гемагглютинина, обозначаемые как Н1, Н2 ... Н16, и 9 – нейраминидазы (N1, N2 ... N9). От человека до недавних пор выделяли только подтипы Н1, Н2, Н3, N1 и N2, например Н1N1, Н2N2, Н3N2; от животных и, особенно, птиц выделяют множество подтипов вируса гриппа А с самыми разнообразными комбинациями гемагглютинина и нейраминидазы. Уникальной особенностью вируса А является постоянная непредсказуемая изменчивость поверхностных антигенов (особенно гемагглютинина); точечные мутации в геноме (антигенный дрейф) приводят к появлению новых сероваров вируса, следствием чего являются ежегодные вспышки и эпидемии гриппа [1, 3].

Подсчитано, что в среднем ежегодно гриппом заболевает каждый 10-й взрослый и каждый 3-й ре-

бенек. При этом наряду с легкой и среднетяжелой формами заболевания, заканчивающимися выздоровлением, у части больных возникают осложнения, приводящие к летальному исходу. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый год во время вспышек гриппа в мире заболевают 3–5 млн человек, из них 200–500 тыс. умирают. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией органов дыхания в период эпидемии гриппа смертность в 50–100 раз выше, чем в группе здоровых людей. Однако осложнения после гриппа возникают не только у лиц, входящих в группу риска, но и у молодых, до того здоровых людей. Каждая вспышка гриппа причиняет существенный ущерб здоровью населения и экономике соответствующего региона и страны.

Периодически вирусы гриппа А вызывают пандемии, обусловленные появлением нового штамма вируса, существенно отличающегося по антигенной структуре от циркулировавших ранее в человеческой популяции. Полагают, что источником новых штаммов могут быть вирусы гриппа животных.

В XX веке было зарегистрировано 3 пандемии, вызванные вирусом гриппа А. Наиболее известная и разрушительная из них – «ис-



панка» (1918–1919) – унесла, по разным подсчетам, от 50 до 100 млн человеческих жизней во всем мире. В XXI веке мир охватила очередная пандемия, о начале которой ВОЗ объявила в июне 2009 г. Ее причиной стал новый подтип вируса А/Калифорния (H1N1), прежде не встречавшийся в человеческой популяции и поначалу названный «свиным» [2, 4]. Пандемия быстро распространилась по всем континентам земного шара, заболели более 50 млн человек, зарегистрировано более 18 000 случаев летальных исходов. В России первый случай пандемического гриппа был официально зарегистрирован 21 мая 2009 г., в последующем около 5% россиян заболели «свиным» гриппом; в ряде случаев грипп протекал тяжело, с осложнениями (пневмония, острая дыхательная недостаточность и др.). Отмечались и летальные исходы у лиц, поздно обратившихся за медицинской помощью, не получавших своевременно противовирусную терапию и относящихся к группам высокого риска: пациенты с ожирением, хронической алкогольной интоксикацией, сахарным диабетом, беременные женщины и др. Официально пандемия гриппа закончилась в августе 2010 г., однако циркуляция вируса в человеческой популяции продолжается до сих пор. В январе – марте 2011 г. в России вновь значительно повысилась заболеваемость, обусловленная пандемическим вирусом, но в последующие месяцы доля гриппа в структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) снизилась, и в настоящее время отмечается одновременная циркуляция вирусов гриппа А (H1N1) пандемического, А (H1N1) сезонного, А (H3N2) и В. Согласно недавним сообщениям из США, от больных гриппом выделяется новый реассортантный штамм вируса свиного гриппа (H3N2)v. По состоянию на 31.08.2012 число заболевших этим гриппом составило 289 человек, заболеваемость регистрируется в 13 штатах США. По ин-

формации Центра по контролю и предотвращению заболеваний США (Center for Disease Control, CDC), наиболее часто заболевают дети в возрасте до 18 лет. Между тем 3 сентября 2012 г. официальные представители американского штата Огайо сообщили о первом случае смерти от гриппа (H3N2)v 61-летней женщины, незадолго до заболевания контактировавшей со свиньями на ярмарке.

В Европе, в том числе в России, случаев выделения этого вируса пока не зарегистрировано.

Во время пандемии гриппа 2009–2010 гг. вирусологами, эпидемиологами, клиницистами накоплен большой опыт в области диагностики и лечения гриппа, который может быть полезен в периоды сезонных вспышек гриппа, обычно приходящихся на зимнее время года.

Как известно, вирус гриппа проникает в организм человека через верхние дыхательные пути. Находящийся на его поверхности гемагглютинин связывается с сиаловой кислотой на эпителиальных клетках респираторного тракта, затем вирус проникает внутрь клетки, начинается процесс репликации, по завершении которого вновь образовавшиеся вирусные частицы перемещаются на поверхность клетки. Нейраминидаза обеспечивает выход вируса из клетки, разрушая мостик между ним и сиаловой кислотой эпителиальных клеток. Освободившиеся вирусные частицы инфицируют соседние здоровые клетки, вызывая их гибель, цикл репликации вируса повторяется, патологический процесс в организме быстро прогрессирует.

Одной из существенных особенностей вируса пандемического гриппа является его способность к репликации не только в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей, но также в клетках бронхоиол и альвеол, что объясняет возможность развития бронхоиолита, альвеолита, тяжелой первичной вирусной пневмонии, приводящих к дыхательной недостаточности, острому респиратор-

Врач должен стремиться как можно раньше диагностировать грипп и незамедлительно назначить противовирусную терапию среднетяжелым и тяжелым больным, а также пациентам из группы риска развития осложнений.

ному дистресс-синдрому (ОРДС) и возможной смерти.

Существенное значение в патогенезе гриппа имеет способность возбудителя подавлять клеточный иммунитет и продукцию интерферона.

Клиника сезонного гриппа в типичных случаях характеризуется внезапным началом, выраженными симптомами интоксикации с первых же часов (озноб, головная боль, головокружение, боль при движении глазных яблок, нарастающая слабость, артралгия и миалгия, анорексия), лихорадкой с повышением температуры тела до 38,5–40 °С. При осмотре больного отмечаются гиперемия кожи и одутловатость лица, склерит, конъюнктивит; возможен цианоз губ. Геморрагический синдром проявляется в виде носовых кровотечений (иногда обильных, повторных, продолжительных), появления петехий на коже и слизистых оболочках.

Катаральный синдром присоединяется на фоне вышеперечисленных признаков токсикоза через несколько часов/сутки и проявляется, прежде всего, трахеитом (заложенность, саднение за грудной, сухой кашель) и ринитом (как правило, без ринореи).

Продолжительность лихорадочного периода при неосложненном течении гриппа обычно не превышает 5 дней.

Клиническая диагностика сезонного гриппа основана на сочетании остроты дебюта болезни, синдрома интоксикации, лихорадки с катаральным синдромом (преимущественно в виде трахеита).



В отличие от сезонного гриппа, пандемический нередко начинается с непродуктивного кашля, усиливающегося с каждым днем, а лихорадка и симптомы интоксикации иногда присоединяются спустя 1–2 дня. У некоторых больных возникает диарея, что не свойственно сезонному гриппу. Для пандемического гриппа, при отсутствии противовирусной терапии, характерно резкое ухудшение состояния на 3–4-й день от начала болезни с бурным развитием острой дыхательной недостаточности.

Повышенному риску серьезных осложнений как сезонного, так и пандемического гриппа подвергаются дети в возрасте до 5 лет, беременные женщины, люди в возрасте 65 лет и старше, лица с ослабленным иммунитетом, а также пациенты с хроническими легочными, сердечными, метаболическими, биохимическими, гематологическими заболеваниями, болезнями почек, печени, неврологическими или нервными заболеваниями, а также с другой сопутствующей патологией, включая ожирение.

Клинические проявления гриппа в случаях инфицирования человека вариантным вирусом А (H3N2)v обычно сходны с таковыми при неосложненном сезонном гриппе и включают лихорадку, кашель, фарингит, насморк, боль в мышцах и головную боль. У детей в некоторых случаях отмечались также рвота и диарея.

Врач должен стремиться как можно раньше диагностировать грипп и незамедлительно назначить противовирусную терапию среднетяжелым и тяжелым больным, а также пациентам из группы риска развития осложнений.

Разработано несколько методов лабораторной диагностики гриппа, в том числе экспресс-тесты (иммуноферментный анализ (ИФА), метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и др.), но практическим врачам, особенно работающим в амбулаторной сети, они пока недоступны.

Существующие в настоящее время специфические противогриппоз-

ные химиопрепараты представлены двумя основными группами, включающими:

- ингибиторы M_2 -каналов;
- ингибиторы нейраминидазы.

В группу химиопрепаратов для лечения гриппа также входит препарат Арбидол®, который по механизму действия относится к ингибиторам слияния (фузии). Арбидол® помимо прямого противовирусного обладает интерферон-индуцирующим и иммуномодулирующим действием.

Для лечения и профилактики гриппа используются, кроме вышеуказанных, интерфероны и индукторы интерферонов.

ВОЗ для лечения гриппа рассматривает применение только этиотропных противовирусных препаратов.

Ингибиторы M_2 -каналов – Ремантадин и Амантадин – относятся к химиопрепаратам первого поколения, они с успехом применялись как для лечения, так и для профилактики гриппа у нас в стране и за рубежом, однако их широкое применение привело к появлению большого числа резистентных штаммов вируса гриппа А сначала в США, Канаде, странах Азии, а затем и в России [3, 5, 6].

Тем не менее, в связи с появлением нового пандемического вируса А/Калифорния/2009 (H1N1), была исследована его чувствительность к этим препаратам и установлено, что вирус к ним устойчив. Именно поэтому в настоящее время не рекомендуется использовать Ремантадин и Амантадин для лечения гриппа.

Вторая группа (ингибиторы нейраминидазы) – препараты нового поколения – представлена осельтамивиром и занамивиром. Как известно, нейраминидаза – ключевой фермент в репликации вируса гриппа, обеспечивающий высвобождение вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток и дальнейшее распространение вируса в организме [3, 5, 7].

Несмотря на непрерывные генетические изменения вируса, активный участок нейраминидазы

остаётся постоянным и является идеальной мишенью для противовирусного воздействия. Создание на основе целенаправленного молекулярного дизайна препаратов с селективным действием, блокирующих нейраминидазу, – занамивира и осельтамивира – относится к числу важнейших достижений последних лет [3, 6, 7, 8]. В России зарегистрированы оба препарата, однако занамивир не пригоден для широкого использования в клинической практике, так как может применяться только в виде ингаляций, что неприемлемо для детей дошкольного возраста и пожилых пациентов. Кроме того, при применении занамивира возможен целый ряд нежелательных реакций, включая бронхоспазм и отек гортани [1, 7].

Другой же ингибитор нейраминидазы – осельтамивир (Тамифлю®) – зарекомендовал себя как высокоэффективный и безопасный препарат. В клинических исследованиях показано, что препарат хорошо проникает в основные очаги инфекции, в том числе в легкие, среднее ухо, пазухи носа, характеризуется хорошей переносимостью как детьми, так и взрослыми всех возрастных групп [3, 5, 6, 7, 9]. Эффективность осельтамивира хорошо изучена при сезонном гриппе А, полученные данные обобщены в систематизированном обзоре, опубликованном в 2005 г. [8, 10]. В метаанализ были включены 6 плацебоконтролируемых исследований осельтамивира у «здоровых» взрослых людей, 6 исследований у пациентов групп риска, 2 исследования у детей и 3 исследования у пожилых людей. К пациентам групп риска относили больных с сопутствующими заболеваниями, пожилых людей и детей в возрасте от 6 до 12 лет. Результаты метаанализа показали, что лечение осельтамивиром по сравнению с плацебо приводит к сокращению длительности заболевания примерно на один день и более быстрому восстановлению обычной активности. Частота нежелательных явлений существенно не отличалась между



группами осельтамивира и плацебо. В ходе некоторых исследований показано, что осельтамивир вызвал статистически значимое снижение риска развития пневмонии, среднего отита и частоты госпитализаций. По данным метаанализа 3 исследований «случай – контроль», относительный риск госпитализации при лечении осельтамивиром снизился на 27%. Данные о влиянии осельтамивира на частоту осложнений гриппа со стороны нижних отделов дыхательных путей были получены в результате анализа 10 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых многоцентровых исследований [11]. Осельтамивир (75 мг 2 раза в день) на протяжении 5 дней получали 2023 больных гриппом в возрасте от 13 до 97 лет; значительную часть пациентов составили лица пожилого и старческого возраста. Лечение привело к снижению частоты осложнений, потребовавших применения антибиотиков, на 55% по сравнению с таковой в группе пациентов (n = 1541), получавших плацебо. Немаловажно, что в группе леченных осельтамивиром необходимость в госпитализации была достоверно ниже, чем в группе плацебо.

Практическим врачам следует учитывать, что эффективность осельтамивира существенно зависит от сроков его назначения. В открытом многоцентровом исследовании IMPACT (1426 подростков и взрослых) показано, что при начале лечения осельтамивиром в первые 12 часов после появления лихорадки средняя продолжительность гриппа уменьшается на 3,1 дня в сравнении с таковой при более позднем начале терапии. Раннее начало лечения приводило к быстрому исчезновению интоксикации, достоверному уменьшению длительности лихорадки и тяжести гриппа [12].

Проведенные в 2007 г. исследования, в ходе которых изучались исходы у 512 госпитализированных больных с тяжелым течением гриппа, продемонстрировали снижение летальности при назначе-

нии осельтамивира (в ряде случаев – в сочетании с антибиотиками) на 79%.

Чрезвычайно интересны результаты ретроспективного когортного исследования, в которое вошли 49 238 больных гриппом, получавших осельтамивир, и 102 692 пациента, не получавших препарат. Впервые продемонстрировано, что осельтамивир значительно снижает риск развития инсульта или динамического нарушения мозгового кровообращения через 1, 3 и 6 месяцев после гриппа; у пациентов старше 65 лет снижение риска на 51% было существенным в течение 1 месяца после гриппа [13].

Лечение осельтамивиром при гриппе оказалось эффективным не только у взрослых, но и у детей. В 2001 г. опубликованы результаты самого крупного на сегодняшний день двойного слепого рандомизированного исследования, в которое были включены 695 детей в возрасте от 1 года до 12 лет. Детей, составивших 1-ю группу, лечили осельтамивиром по 2 мг/кг 2 раза в день; 2-ю группу составили дети, получавшие плацебо. В 1-й группе продолжительность гриппа была на 36 часов меньше, чем во 2-й, продолжительность лихорадки – меньше на 25 часов, кашля – на 32 часа, частота среднего отита – на 44% ниже, чем в группе сравнения. Кроме того, лечение осельтамивиром способствовало достоверному снижению концентрации вируса гриппа в смывах из носоглотки [9].

Таким образом, проведенные более чем у 11 тысяч пациентов с гриппом А и В клинические исследования продемонстрировали высокую терапевтическую эффективность препарата как у взрослых, так и у детей: на фоне терапии осельтамивиром уменьшается продолжительность заболевания и его основных симптомов (лихорадка и других проявлений гриппа), снижаются частота вторичных осложнений и летальность, риск развития инсульта или динамического нарушения мозгового кровообращения [3, 5, 6, 8, 9, 10, 13].

Приведенные выше убедительные доказательства эффективности и безопасности осельтамивира относятся к сезонному гриппу.

Штаммы пандемического вируса А (H1N1), выделенные в Мексике, США, России и других странах, оказались высокочувствительными к осельтамивиру и занамивиру. Именно поэтому ВОЗ и CDC рекомендовали прежде всего осельтамивир для лечения гриппа А/Калифорния/2009 (H1N1) [14]. Осельтамивир стал настоящей палочкой-выручалочкой для врачей.

Подчеркивается, что наиболее выраженный положительный эффект лечения осельтамиви-

Ингибитор нейраминидазы – осельтамивир (Тамифлю®) – зарекомендовал себя как высокоэффективный и безопасный препарат. При его применении не требуется коррекции дозы ни у больных старческого возраста, ни у пациентов с поражением печени.

ром наблюдается при раннем начале лечения, в течение 48 часов от появления симптомов гриппа [12, 15, 16].

Рекомендуемая продолжительность лечения – 5 дней, доза препарата аналогична таковой при сезонном гриппе: для взрослых – 75 мг 2 раза в сутки, для детей старше 12 месяцев – в зависимости от массы тела.

В различных странах публикуются сообщения об опыте применения осельтамивира при пандемическом гриппе. Например, во Вьетнаме были обследованы 44 пациента, госпитализированных с гриппом А/Калифорния/2009 (H1N1) (средний возраст – 28,6 лет), которые получали осельтамивир в дозе 75 мг два раза в день. Через 24 часа после начала лечения температура тела нормализовалась у 33 из них. Через



Осельтамивир (Тамифлю®) является препаратом выбора для лечения гриппа, как пандемического, так и сезонного, у взрослых и детей, особенно у больных с тяжелым течением гриппа и пациентов с предикторами возможных осложнений.

5 дней результаты ПЦР у всех пациентов были отрицательными [17]. Позднее тот же автор представил результаты наблюдения 297 пациентов с гриппом А/Калифорния/2009 (H1N1). Полученные данные подтвердили высокую эффективность осельтамивира (75 мг два раза в день в течение 5 дней) и отсутствие резистентности к препарату. Только у нескольких пациентов результаты ПЦР оставались положительными после 5-дневного лечения, однако во всех этих случаях результаты выделения вируса были отрицательными.

M. Liang и соавт. (Сингапур) применяли осельтамивир у 10 пациентов (средний возраст – 27,6 лет) с гриппом А/Калифорния/2009 (H1N1). У 9 из них отмечалась лихорадка, у 7 – кашель, у 3 – миалгии и артралгии. Длительность лихорадки на фоне противовирусной терапии составила в среднем 2,1 дня. Течение гриппа во всех случаях было неосложненным.

S. Jain и соавт. проанализировали течение и исходы гриппа А/Калифорния/2009 (H1N1) у 272 больных, госпитализированных в американские больницы. Течение гриппа в целом было тяжелым. Так, 25% больных поступили в отделение интенсивной терапии, 7% пациентов умерли. 45% пациентов были в возрасте до 18 лет и только 5% – в возрасте 65 лет и старше. У 73% пациентов имелись беременные и/или сопутствующие заболевания, в том числе астма, болезни сердца, легких и нервной системы. У 204 больных проводилась терапия противовирусными

средствами, прежде всего осельтамивиром и реже занамивиром и др., однако препараты нередко назначали позже 48 часов после появления симптомов гриппа. У пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, и умерших больных срок между началом болезни и назначением противовирусных препаратов превышал таковой у пациентов, которым не потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии. По данным многофакторного анализа, единственным фактором, ассоциировавшимся с улучшением исходов, было лечение противовирусными средствами, начатое в течение 2 дней после появления симптомов.

Японские исследователи, применявшие осельтамивир при пандемическом гриппе в 2009 г. у беременных женщин, не выявили увеличения риска осложнений, в том числе врожденных пороков развития плода.

Наши клинические наблюдения в ИКБ № 1 г. Москвы, куда госпитализировались больные с пандемическим гриппом (в 2009 г. их количество составило 866, в том числе 676 взрослых и 190 детей), подтвердили эффективность осельтамивира (Тамифлю®). Вместе с тем следует подчеркнуть, что осельтамивир был эффективен лишь при раннем назначении (не позднее 36–48 часов от начала заболевания) и применении, в ряде случаев, высоких доз (разовая доза – 150 мг, суточная – 300 мг).

Ведение пациентов с гриппом, вызванным недавно выделенным в США вирусом H3N2v, сходно с ведением инфекций, вызываемых вирусами сезонного гриппа А или В. Вирусы H3N2v, протестированные к настоящему времени, чувствительны к лекарственным препаратам на основе ингибиторов нейраминидазы осельтамивиру и занамивиру. Этот вирус содержит ген М от вируса гриппа А (H1N1) pdm09 и устойчив к противовирусным препаратам амантадину и римантадину, поэтому при этом вирусе гриппа эти препараты назначать не следует. Пациентов с не-

осложненной инфекцией, вызванной вирусом H3N2v, можно лечить амбулаторно при тщательном мониторинге клинического прогрессирования и развития осложнений. Раннее противовирусное лечение ингибиторами нейраминидазы показано для всех госпитализированных пациентов с тяжелой и прогрессирующей болезнью и для всех подверженных высокому риску развития осложнений.

Потенциальной пандемической угрозой остается вирус H5N1, возбудитель птичьего гриппа. Случаи инфицирования людей птичьим гриппом происходят редко, но инфекция у человека протекает тяжело и в 60% зарегистрированных случаев заканчивается смертельным исходом.

В связи с этим чрезвычайно важно, что штаммы вируса гриппа H5N1 чувствительны к ингибиторам нейраминидазы, а также к препаратам Арбидол®, рибавирин [7]. В информационном бюллетене ВОЗ (апрель 2011 г.) обращается внимание на то, что некоторые противовирусные препараты, особенно осельтамивир, могут уменьшить продолжительность репликации вируса птичьего гриппа и снизить летальность. Предусматривается возможность увеличения рекомендуемой суточной дозы и продолжительности лечения в случае тяжелого течения болезни.

Таким образом, осельтамивир (Тамифлю®) является препаратом выбора для лечения гриппа, как пандемического, так и сезонного, у взрослых и детей, особенно у больных с тяжелым течением гриппа и пациентов с предикторами возможных осложнений [5, 7, 16, 18, 19, 20]. При применении препарата не требуется коррекции дозы ни у больных старческого возраста, ни у пациентов с поражением печени. Клиническая эффективность осельтамивира проявляется в сокращении длительности заболевания, уменьшении выраженности основных симптомов гриппа и частоты осложнений. Существенно, что прием Тамифлю® укорачивает время выделения вируса из организма. ☺