

И.В. Шубин, Заслуженный врач РФ, к.м.н., начальник пульмонологического отделения ГУ «Главный военный клинический госпиталь внутренних войск» МВД России, г. Балашиха,

А.Г. Чучалин, Заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, профессор, д.м.н., директор ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва.

Диагностика и лечение острых респираторных вирусных инфекций, гриппа и гриппозной пневмонии

Описаны основные клинические проявления ОРВИ, гриппа и гриппозной пневмонии, а также основные принципы проведения противовирусной и антибактериальной терапии с использованием препарата Ингавирин®

Ключевые слова: грипп, противовирусная терапия, Ингавирин®

Острые респираторные вирусные инфекции – инфекционные заболевания, вызываемые различными вирусами. Они являются самыми распространенными и одними из наиболее социально значимых заболеваний. Актуальность среди вирусов имеют риновирус, вирусы гриппа типов А, В, С, аденовирус, вирус парагриппа, риносинцитиальный вирус, метапневмовирус, бокавирус, коронавирусы и другие. Однако наибольшую актуальность для практической медицины, безусловно, представляют вирусы гриппа.

Грипп является глобальной проблемой и его опасность трудно переоценить. Пандемии гриппа происходят в мире каждые 10–20 лет. Первые упоминания о «гриппоподобном» заразном заболевании у человека встречаются в трудах Гиппократов. Вспышки заболеваний происходили в доисторические времена и в средние века. Первой подробно описанной специалистами пандемией гриппа является «Испанка», бушевавшая во всем мире в 1918–1919 годах и унесшая около 40 миллионов жизней. Во время пандемии «Азиатского гриппа» в 1957 году умерло около 4 миллионов человек, в период пандемии гриппа «Гонконг» в 1968 году – около 1 миллиона человек.

Грипп (*influenza*) – острое вирусное заболевание верхних и нижних отделов дыхательных путей, которое поражает все возрастные группы человеческой популяции. Заражение, как правило, происходит воздушно-капельным путем, однако возможен и контактно-бытовой путь передачи инфекции. Это заболевание характеризуется коротким инкубационным периодом (1–2 дня) и быстрым течением (3–7 дней). Тяжесть заболевания может варьировать от лёгких (как правило) до тяжёлых гипертоксических форм. Основными симптомами являются повышение температуры тела (38–40°C), жар, озноб, выраженная общая слабость, сухой болезненный кашель, мышечные боли (миалгии), головные боли. После перенесенной болезни могут развиваться осложнения: пневмония, миокардит, менингит, нефрит и другие. Вирус гриппа элиминируется спонтанно или под воздействием терапии.

Существуют следующие типы вируса гриппа:

- вирус гриппа типа А (поражает человека и животных, обладает высокой антигенной изменчивостью,

наиболее часты эпидемии, описаны пандемические вспышки);

- вирус гриппа типа В (циркулирует только в человеческой популяции, характеризуется слабой антигенной изменчивостью, описаны локальные эпидемии);
- вирус гриппа типа С (инфицирует только человека, имеет слабую антигенную изменчивость, эпидемии не описаны).

Факторами пандемического распространения гриппа являются аэрозольный механизм передачи возбудителя, короткий инкубационный период, высокая частота лёгких клинических форм заболевания, высокая восприимчивость людей к возбудителю, появление в каждой пандемии нового штамма возбудителя, типоспецифичность постинфекционного иммунитета, не дающего защиты от других штаммов вируса.

Грипп опасен, прежде всего, своими осложнениями, которые подразделяют на две группы:

- ♦ ранние (связанные непосредственно с течением гриппа), они развиваются на 1–3 сутки болезни: геморрагический отёк лёгких, серозные менингиты и менингоэнцефалиты, инфекционно-токсический шок;
- ♦ поздние (связанные с присоединением вторичной бактериальной инфекции), они развиваются на 5–7 сутки болезни: пневмонии (наиболее часто), отиты, синуситы, нефриты, гнойные менингиты и менингоэнцефалиты, сепсис. Бактериальные осложнения развиваются обычно после того, как больной почувствует себя лучше. При этом наступает вторая волна лихорадки, может появиться малопродуктивный кашель, боли в грудной клетке и другие симптомы.

Наибольшее количество смертельных случаев от гриппа связано не с самим заболеванием гриппом, а с его осложнениями на фоне или после перенесённой гриппозной инфекции. Чаще всего, это осложнения, касающиеся заболеваний лёгких (как правило – пневмония) и сердца. В общей структуре смертности смерть от гриппа и его осложнений занимает долю 40%. Одновременно возрастает число временно нетрудоспособных.

В связи с доминирующей ролью вируса пандемического гриппа и антигенного дрейфа вируса А/ Brisbane/10/2007/Н3N2, а также с увеличением доли

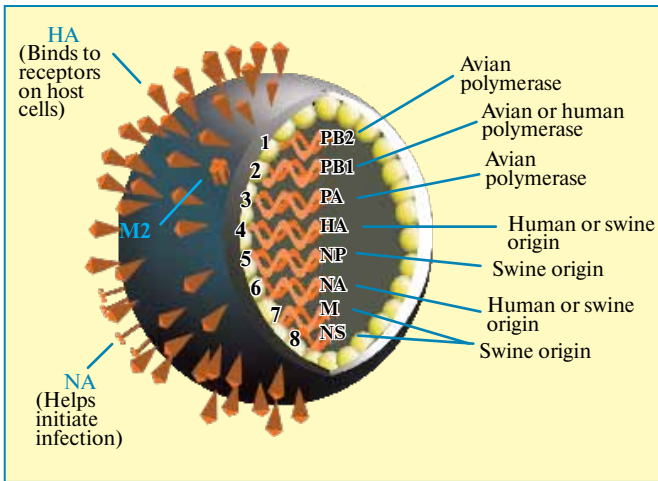


Рис. 1.

вирусов антигенно-подобных A/Perth/16/2009/H3N2, для стран Северного и Южного полушарий на сезон 2010–2011 годов ВОЗ рекомендовала включить в состав противогриппозных вакцин следующие штаммы:

- ✓ A/California/07/2009/H1N1 (пандемический вирус);
- ✓ A/Perth/16/2009/H3N2;
- ✓ B/Brisbane/60/2008;

В апреле 2009 года мир оказался на пороге первой в новом тысячелетии пандемии гриппа. Случаи заболевания людей, этиологически связанные со «свинными» вариантами вируса гриппа А, регистрировались в течение 2-й половины прошлого века и в период с 2000 по 2009 год [16].

Пандемический вирус гриппа А/H1N1/ Калифорния /04/2009/А/H1N1 swl (см. рис. 1) продолжает своё шествие по России и по всему миру. По своему происхождению этот вирус является «потомок» человеческого, птичьего и 2-х линий вируса гриппа свиней – Американской «тройной» и Евроазиатской (см. рис. 2 и 3). Это дало основание называть его «четырежды реассортантным вирусом» [15].

Для того чтобы правильно прогнозировать развитие нынешней пандемии, необходимо изучить особенности течения предыдущих пандемий. Пандемия гриппа А/H1N1 «Испанка» начиналась весной 1918 года, грипп протекал в лёгкой форме (первая волна). Летом 1918 года тяжёлые клинические формы гриппа стали наблюдаться среди молодых людей, в основном – военнослужащих армии США (вторая волна). Осенью и зимой 1918 – 1919 годов заболеваемость и смертность достигли высокого уровня во

всём мире (третья волна), в результате чего умерло около 40 миллионов человек.

Пандемии гриппа А/H2N2 «Азиатский грипп» 1957 года и гриппа А/H3N2 «Гонконг» 1968 года начинались поздней зимой – ранней весной, при этом наблюдались преимущественно лёгкие формы заболевания (первая волна). Летом и осенью отмечалось увеличение числа больных с тяжёлыми формами во всех возрастных группах (вторая волна). Зимой наблюдалось превышение уровня заболеваемости и смертности у больных с сопутствующими заболеваниями (третья волна). В результате пандемия «Азиатского гриппа» унесла жизни около 4 миллионов человек, а пандемия гриппа «Гонконг» – около 1 миллиона человек.

Очевидно, что процесс развития каждой пандемии носит циклический характер, со временем появляются тяжёлые клинические формы гриппа, их количество нарастает. Необходимо обратить внимание на некоторые особенности эпидемиологии при инфицировании людей вирусом гриппа А/H1N1 swl и клинических проявлений заболевания.

Инкубационный период несколько удлинен и составляет от 2 до 7 дней (чаще 2–5). Отсутствует контакт заболевших людей с животными, что предполагает активную передачу вируса от человека к человеку. Возраст заболевших преимущественно молодой, лишь около 5% заболевших были старше 50 лет. Заболевание протекает в лёгкой форме у большинства пациентов (около 90% больных), лишь у 10% пациентов отмечалось тяжёлое течение. Особенности клинического течения пандемического гриппа А/H1N1 swl являются начало заболевания с выраженного интоксикационного синдрома, непродуктивного приступообразного кашля, цианоз губ и видимых слизистых оболочек, диарея, носовые кровотечения, кровоизлияния на слизистых нёба, полости рта, поражение нижних отделов дыхательных путей (до бронхиол), раннее развитие дыхательной недостаточности (усиление цианоза при кашле, тахипноэ более 30 в минуту, SaO₂ < 90%; PaO₂ < 60 мм рт. ст.), высокий риск развития острого респираторного дистресс-синдрома – некардиогенного отёка лёгких (ОРДС), высокая частота развития ранних (вирусных) пневмоний, высокая вероятность деструктивных и некротических процессов в лёгочной ткани, возникающих при вирусных пневмониях [1, 7].

Поражение слизистых оболочек верхних и нижних отделов респираторного тракта может характеризоваться диффузной яркой гиперемией слизистой оболочки ротог-

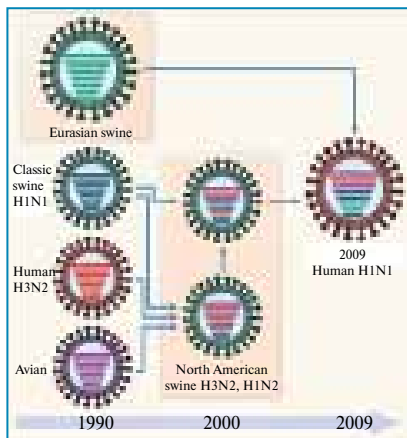


Рис. 2.



Схема реассортации американского и европейского генотипов вируса гриппа А свиней, приведшая к появлению современного пандемического вируса гриппа А/H1N1 swl.

Рис. 3.

лотки, резкой гиперемией и цианозом слизистой оболочки мягкого нёба с инъекцией сосудов, точечными кровоизлияниями в области слизистой мягкого нёба, отёчностью и цианозом язычка, гиперемией задней стенки глотки и гиперплазией лимфоидных фолликулов [7, 14].

Патологоанатомические изменения при гриппе А/Н1N1 sw1 подобны таковым при сибирской язве: множественные кровоизлияния в головной мозг (шапочка «кардинала»), сосудистое полнокровие («черепашье» лёгкое), в ветвях лёгочных артерий белые и красные тромбы, раннее развитие лёгочного фиброза — по контуру альвеол появление гиалиновых мембран, внутриальвеолярный отёк [15, 16].

Пациенты молодого возраста с выраженным метаболическим синдромом (ожирением), хронической обструктивной болезнью лёгких (злостные курильщики табака) и беременные женщины представляют группу риска тяжелого течения гриппа А / Н1N1 sw1 (беременных женщин с клиническими проявлениями гриппа необходимо госпитализировать). Кроме того, риск тяжелого течения пандемического гриппа повышает наличие у пациентов сопутствующей патологии, такой, как болезни и пороки развития центральной нервной системы, врождённые и приобретённые пороки сердца, нарушения сердечного ритма, ИБС, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь, хронические заболевания органов дыхания, хронический гломерулонефрит, болезни обмена веществ, болезни крови и кроветворных органов [16].

При тяжёлом течении развивается ДН, выраженная гипоксия, коагулопатия. На фоне лёгкого течения в течение 1–2 часов происходит резкое утяжеление состояния больного, развитие ОРДС, тканевой резистентности к гипоксии [1]. Возможны осложнения: ИТШ, геморрагический шок, миокардит, поражение ЦНС и почек [16].

Пневмония является наиболее частным осложнением гриппа и определяет тяжесть течения болезни. Пневмония, развившаяся в ранние сроки гриппозной инфекции (1–3 сутки), характеризуется тяжёлым течением, развитием сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. «Сигналами опасности» являются высокая температура тела продолжительностью более 3 суток, приступы непродуктивного кашля, чувство нехватки воздуха, появление и нарастание одышки, цианоз кожи и слизистых оболочек, появление прожилок крови в мокроте, боли в грудной клетке, снижение показателей АД, адинамия или возбуждение. Пневмония при гриппе может также развиваться и в более поздние сроки.

Гриппозная пневмония (первичная) развивается в первые 2–3-е суток заболевания. Вирусная этиология (грипп А/Н1N1 sw1) может быть подтверждена молекулярными методами диагностики (PCR), при этом отсутствуют доказательства бактериальной природы. Проявляется тяжёлым течением, коагулопатией, острой дыхательной недостаточностью, часто — развитием ОРДС (вследствие повышения проницаемости альвеолокапиллярной мембраны для жидкости и белка), требующего ИВЛ, в том числе — неинвазивной ИВЛ. Основным направлением лечения является назначение противовирусных препаратов (крайне важно — с первых часов заболевания). При этом не рекомендуется применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Гриппозная пневмония (вторичная) — заболевание конца первой и начала второй недели от появления первых клинических проявлений. Этиология вирусно-бактериальная (Str. pneumoniae и др. возбудители). Характеризуется тяжёлым течением, проявлениями коагулопатии, острой дыхательной недостаточностью, развитием ОРДС, требующего ИВЛ. В плане лечения — противовирусные препараты одновременно с антибактериальными препаратами (β-лактамы либо макролиды).

Гриппозная пневмония (третичная) может развиваться в поздние сроки — после 14 дня от начала заболевания. Возбудители — смешанная бактериальная (грамотрицательная и грамположительная) микрофлора. Особенностью этого заболевания является склонность к деструкции лёгочной ткани. Для лечения применяют противовирусные препараты совместно с антибактериальными препаратами (β-лактамы вместе с макролидами, либо респираторные хинолоны, либо карбапенемы, либо линкосамиды).

Раннее назначение антивирусной терапии является важнейшей составляющей комплексного лечения гриппа. Безопасная и эффективная терапия гриппозной инфекции является серьёзной проблемой, особенно в условиях новой пандемии гриппа А/Н1N1 sw1. Совершенно очевидно, что применение противовирусных препаратов с первых часов заболевания гриппом позволяет получить наилучший клинический эффект и предупредить развитие осложнений. Однако выбор конкретного лекарственного препарата порой вызывает затруднения.

В последние годы в России наблюдается социркуляция трёх основных вариантов вирусов гриппа: тип А/Н1N1, тип А/Н3N2 и тип В, с различной активностью вызывающих ежегодные подъемы заболеваемости [5]. При этом в различных регионах широко распространены штаммы вируса гриппа А, резистентные к римантадину (Ремантадину®) и ряду других противовирусных препаратов, что ограничивает их использование.

Феномен резистентности, присущий всем этиотропным препаратам, определяет необходимость поиска новых эффективных лекарственных средств. Пандемический штамм вируса гриппа А/Н1N1 sw1 также резистентен к римантадину. При этом он демонстрирует чувствительность к таким антивирусным препаратам, как Ингавирин®, озельтамивир (Тамифлю®), занамивир (Реленза®), а также избирательную чувствительность к Арбидолу®.

Ингавирин® — противовирусный препарат, подавляющий репликацию вируса на этапе ядерной фазы, эффективен в отношении вирусов гриппа типов А и В и других ОРВИ негриппозной этиологии (парагрипп, аденовирус, РС-вирус) [5, 6, 13, 14]. Эффективность Ингавирина® в отношении гриппа вызванного вирусом гриппа А/Н1N1 sw1 при среднетяжёлой форме заболевания, а также вирусом гриппа А/Н3N2 показана в клинических исследованиях, проведенных в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН [2, 6, 8, 10, 12]. Кроме того, он подавляет репродукцию и цитопатическое действие вирусов, оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона [3, 5], обладает противовоспалительным действием, которое обусловлено подавлением продукции ключевых провоспалительных

тельных цитокинов (TNF- α , IL-1- β , IL-6). Назначение Ингавирина® не позднее 36 часов от начала заболевания позволяет значительно сократить продолжительность гриппа, уменьшить тяжесть симптомов и снизить риск осложнений. Для лечения гриппа необходимо применять по 1 капсуле (90 мг) Ингавирина® 1 раз в сутки в течение 5–7 дней, что существенно повышает комплаентность, на курс лечения требуется 1 упаковка [2, 17, 18].

Исследования, проведенные в Вирусологическом центре Филиала 48 ЦНИИ Министерства обороны РФ показали, что противовирусная эффективность Ингавирина® превосходила эффективность Арбидола® и была сравнима с озельтамивиром (Тамифлю®) [9, 10, 11, 12]. Научные исследования, проведенные под руководством специалистов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН продемонстрировали уменьшение тяжести и значительное сокращение сроков проявления симптомов гриппа при лечении Ингавирином® больных, у которых определялся вирус гриппа А/Н3N2 и гриппа А/Н1N1/2009. В этих работах наглядно показано, что эффективность терапии Ингавирином® достоверно не отличалась от эффективности терапии озельтамивиром (Тамифлю®) [3, 5, 6].

Ингавирин® обладает хорошей переносимостью и безопасностью, не оказывает влияния на функцию печени и почек, не вызывает изменений в составе крови [4, 5], не влияет на работу сердечно-сосудистой и дыхательной систем, не вызывает клинически значимых нежелательных явлений [5]. Кроме того, он имеет минимальную цитотоксичность по сравнению с другими противовирусными химиопрепаратами, интерфероном и индукторами

интерферона. Ремантадин® и Арбидол® продемонстрировали более высокие показатели цитотоксичности [4, 11, 13]. При сравнительном исследовании отмечено развитие бактериальных осложнений гриппозной инфекции, требующих назначения антибиотиков у больных, принимавших Арбидол®, и отсутствие таких осложнений у больных, принимавших Ингавирин® [4].

В литературе имеются данные не только о лечебной, но и о профилактической эффективности Ингавирина® по отношению к вирусам гриппа А, В и аденовирусной инфекции [5, 10].

Предсказать дальнейшую динамику изменения количества больных гриппом А/Н1N1 sw1 не представляется возможным. Тем не менее, необходимо строго соблюдать общепринятые правила и стандарты ведения больных с ОРВИ (изоляция больных, прием противовирусных препаратов с первых часов клинических проявлений заболевания, раннее начало терапии).

В средствах массовой информации в связи с пандемией гриппа А/Н1N1 sw1 порой высказываются диаметрально противоположные мнения от нагнетания истерии по поводу скорой гибели всего человечества до шумихи в связи с полным отрицанием опасности гриппа и обвинениями медицинских работников в сговоре. Пусть эти мнения останутся на совести авторов. Однако нельзя не понимать очевидного: грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции, а также их осложнения необходимо своевременно и правильно лечить. Такая возможность в России сегодня имеется. Необходимо лишь воспользоваться этой возможностью.



Коллектив редакции журнала «Поликлиника» сердечно поздравляет Игоря Владимировича Шубина с присвоением ему 21 марта 2011 года Указом Президента РФ № 355 почётного звания «Заслуженный врач Российской Федерации»

Список литературы:

1. Авдеев С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа А/Н₁N₁ // Журн. «Пульмонология», приложение: грипп А/Н₁N₁, – 2010. – С. 32-46.
2. Информационное письмо Минздравсоцразвития РФ № 24-0/10/1-4053 от 30 июня 2009 года: Временные методические рекомендации «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного высокопатогенным вирусом типа А/Н₁N₁ для взрослых».
3. Зарубаев В.В., Калинин Н.А., Гаршина А.В. и соавт. Этиотропное действие препарата Ингавирин® при экспериментальной гриппозной инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа А/Н₁N₁/2009 // Журн. «Пульмонология», приложение: грипп А/Н₁N₁, – 2010. – С. 26-31.
4. Колобухина Л.В., Мальшиев Н.А., Меркулова Л.Н. и соавт. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом // Рус. мед. журн., № 23, – Т. 16, – 2008. – С. 1-5.
5. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Шелканов М.Ю. и соавт. Эффективность Ингавирина® в лечении гриппа у взрослых // Журн. «Терапевт. архив», Т. 81. – № 3, – 2009. – С. 54-57.
6. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Шелканов М.Ю. и соавт. Первый опыт применения препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом, вызванным новым пандемическим вирусом А/Н₁N₁ sw1 // Журн. «Consilium Medicum», №11, – Т. 11, – 2009. – С. 83-86.
7. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Мальшиев Н.А. и соавт. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе, как профилактика тяжёлых осложнений // Журн. «Пульмонология», приложение: грипп А/Н₁N₁, – 2010. – С. 9-14.
8. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. и соавт. Изучение лечебной эффективности нового отечественного препарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А(Н₁N₁) // Журн. «Антибиотики и химиотерапия», № 7-8, – Т. 53, – 2008. – С. 19-21.
9. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. и соавт. Изучение профилактической эффективности нового отечественного препарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А(Н₁N₁) // Журн. «Антибиотики и химиотерапия», № 11-12, – Т. 53, – 2008. – С. 19-21.
10. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П. Оценка токсичности неспецифических медицинских противовирусных средств, предназначенных для профилактики и лечения опасных и особо опасных вирусных инфекций // Журн. «Антибиотики и химиотерапия», № 3-4, – Т. 54, – 2009. – С. 11-14.
11. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Лыков М.В. и соавт. Изучение эффективности Ингавирина® in vitro в отношении «мексиканского» пандемического подтипа Н₁N₁ вируса гриппа А, штаммы А/California/04/2009 и А/California/07/2009 // Журн. «Антибиотики и химиотерапия», № 3-4, – Т. 54, – 2009. – С. 15-17.
12. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Семенова И.А. и соавт. Изучение эффективности Ингавирина® in vitro в отношении возбудителя гриппа В // Журн. «Антибиотики и химиотерапия», № 7-8, – Т. 54, – 2009. – С. 13-15.
13. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. и соавт. Изучение эффективности Ингавирина® in vitro в отношении возбудителя аденовирусной инфекции // Журн. «Антибиотики и химиотерапия», № 7-8, – Т. 54, – 2009. – С. 16-18.
14. Методические рекомендации № 28 «Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А/Н1N1 sw1: клиника, диагностика, лечение». М., 2009. – 18 с.
15. Черняев А.Л., Поминальная В.М., Самсонова М.В. Пандемия гриппа А/Н1N1 2009 года: эпидемиология, клиника, патологическая анатомия // Журн. «Пульмонология», приложение: грипп А/Н1N1. – 2010. – С. 47-52.
16. Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты) // Журн. «Пульмонология», приложение: грипп А/Н₁N₁, – 2010. – С. 3-8.
17. Чучалин А.Г., Шубин И.В., Баштовой М.А. и соавт. Актуальные вопросы диагностики и лечения гриппа в пандемический период (по материалам XIX-XX Национальных конгрессов по болезням органов дыхания) // Журнал «Медицинский вестник МВД», № 1, том L. – 2011. – С. 13-17.
18. Шубин И.В., Райчева М.В., Баштовой М.А., Чучалин А.Г. Современные подходы к диагностике и лечению гриппа в пандемический период // Воен. мед. журн., № 4, том 331, – 2010. – С. 27-32.