

С.М. Пухлик, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Одесский государственный медицинский университет

# Терапия острых респираторных вирусных инфекций

**Несмотря на активную разработку средств этиопатогенетической терапии, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) продолжают относиться к разряду сложных клинических задач. Это связано с полиэтиологичностью возбудителей, высокой контагиозностью и изменчивостью их антигенных свойств, формированием резистентности к лекарственным препаратам, ограниченными возможностями специфической профилактики.**

ОРВИ — обширная группа заболеваний вирусной этиологии, которые передаются воздушно-капельным путем и сопровождаются поражением верхних дыхательных путей, включая полость среднего уха и параназальные синусы. Эти инфекции носят кратковременный характер, их типичными проявлениями являются ринорея, общая слабость, гипертермия, боль в горле, кашель, миалгия, артралгия [1-3].

Важно дифференцировать понятия «ОРВИ» и «острые респираторные заболевания». Термин «ОРВИ» применяют при подозрении на вирусную этиологию заболевания. Поскольку грипп является одним из видов ОРВИ, ошибочным является выделение гриппа из группы этих инфекций. В большинстве случаев клиницисты в практической деятельности сталкиваются с клинически выраженными ОРВИ [1].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно каждый 3-й житель Земли переносит ОРВИ. Тем не менее ввиду частого отсутствия возможностей для специфической диагностики, низкой обращаемости пациентов за медицинской помощью трудно оценить реальные масштабы распространенности ОРВИ и заболеваемости этой патологией. Медико-социальная значимость ОРВИ обусловлена развитием серьезных осложнений и значительными экономическими затратами на лечение пациентов.

### Эпидемиология и патогенез

В структуре инфекционной заболеваемости на долю ОРВИ приходится более 90% случаев. В настоящее время известно более 200 возбудителей этих инфекций. Работы отечественных ученых свидетельствуют о том, что основные возбудители ОРВИ у взрослых пациентов — вирусы гриппа А, В, С, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, риновирусы, коронавирусы, вирусы ЕСНО и вирус Коксаки В, энтеровирусы, герпесвирусы, реовирусы [1]. В то же время, по данным российских исследователей, наибольшее количество случаев заболевания связано с риновирусами — до 35% случаев с возрастанием в осенний период до 70-80%. В 20-30% случаев этиология ОРВИ остается невыясненной. Вирусы, ассоциирующиеся с заболеваниями респираторного тракта, характеризуются наличием большого количества серотипов, что проявляется разнообразием клинической картины и обуславливает трудности проведения этиотропной терапии и специфической профилактики [1-3, 6].

Эпидемический процесс ОРВИ зависит от многих факторов (биологических, социальных, природных), которые требуют дальнейшего изучения. Например, вспышки аденовирусной инфекции чаще возникают в северных регионах. Для парагриппа зависимость от ландшафтных и климатических факторов не выявлена. Не известна причина отсутствия циркуляции вируса гриппа в популяции большую часть года: его дрейф возобновляется осенью и зимой в Северном полушарии или весной и летом в Южном, продолжительность эпидемии составляет 1-3 мес, после чего вирус снова

исчезает. Предполагается, что вирус гриппа циркулирует в районе экватора, где случаи заболевания этой инфекцией регистрируются круглогодично [1, 2, 6].

Воздушно-капельный путь передачи, высокая восприимчивость населения обуславливают стремительное распространение ОРВИ. В то же время для аденовирусной инфекции наряду с вышеуказанным имеет значение фекально-оральный, для РСВ — контактно-бытовой путь передачи [1, 3].

Выделяют две формы эпидемического процесса ОРВИ — спорадические заболевания и эпидемические вспышки. Последние характеризуются неоднородностью этиологической структуры с преобладанием определенного вида возбудителя. Многократные вспышки ОРВИ во время сезонного повышения заболеваемости связаны с отсутствием перекрестного иммунитета между возбудителями отдельных групп и между отдельными сероварами одного вируса. Перемещение участков генома внутри одного подтипа вируса гриппа (геномный дрейф) и антигенная трансформация приводят к тому, что один и тот же подтип вируса определяется иммунной системой как новый, в результате чего возникают вспышки заболевания во время эпидемий и в межэпидемический период. Кроме того, всплеск заболеваемости ОРВИ может быть связан с устойчивостью вирусов в окружающей среде (от 1-8 ч до 7 сут), хроническим вирусносительством (персистенцией), значение которого пока доказано только для аденовирусной инфекции [1, 3].

При попадании вируса в организм начинается его репликация с поражением эпителия дыхательных путей. Слизистая оболочка носоглотки, к которой большинство вирусов обладает тропностью, — входные ворота для ОРВИ. Для части вирусов характерна избирательность к некоторым типам эпителия, что связано с определенными рецепторно-лигандными взаимодействиями. Вирус гриппа попадает в организм человека через дыхательные пути вместе с каплями влаги и частицами пыли, при этом выявлена прямая зависимость между величиной капель и частиц и глубиной проникновения вируса в дыхательные пути. Наблюдается быстрая репликация вируса: через 8 ч после попадания одной вирусной частицы их количество составляет 10 тыс. [3, 5]. Далее происходит генерализация процесса, нарастает вирусемия, имеют место повреждение клеток эндотелия сосудов, что приводит к повышению их проницаемости, развитие системного клеточного иммунного ответа, стимуляция серологической защиты. Установлено, что при гриппе большое значение в формировании противовирусной защиты клеток принадлежит дс-РНК-зависимой протеинкиназе и индукции интерферона I типа, различным субпопуляциям лимфоцитов (например, лимфоцитам CD8+). Дисбаланс в иммунной системе, снижение функциональной активности различных ее составляющих ассоциируются с возникновением вторичных бактериальных осложнений при ОРВИ. По мнению некоторых авторов, механизмы иммунной защиты при ОРВИ

полностью еще не раскрыты. Данные о характере цитокинового ответа при ОРВИ недостаточны и противоречивы, что не позволяет оценить последний при инфицировании разными респираторными вирусами. Завершающими стадиями патологии являются ликвидация инфекционного процесса и репарация тканей [1, 5].

### Общие принципы лечения

Лекарственные средства для лечения ОРВИ должны обладать способностью к элиминации возбудителя, стимулировать резистентность организма, корректировать возникающие в процессе заболевания функциональные нарушения, обладать противовоспалительным и дезинтоксикационным действием, хорошим профилем безопасности [3, 5, 7].

Современный арсенал средств, применяемых для лечения ОРВИ, представлен химиопрепаратами этиотропного действия, средствами для иммунокорригирующей, патогенетической и симптоматической терапии, антибактериальными препаратами широкого спектра действия для профилактики и лечения постгриппозных бактериальных осложнений. Базисная терапия проводится до исчезновения клинических симптомов, синдромальная — до ликвидации жизнеугрожающего синдрома. Приоритетным направлением научных исследований является создание комбинированных лекарственных препаратов для купирования основных симптомов ОРВИ. Такой препарат должен содержать в составе активные вещества не более чем 3 фармакологических групп, а из каждой группы — не более одного активного вещества [3, 5, 7].

Основные принципы лечения пациентов с ОРВИ сводятся к соблюдению постельного режима (при легком или среднетяжелом течении заболевания возможно лечение в домашних условиях); рациональному питанию (рекомендуется диетический стол № 13); назначению противовирусных средств; при интоксикационном синдроме — употреблению большого количества жидкости в виде морса, чая, фруктовых соков. При необходимости проводят внутривенную дезинтоксикационную терапию кристаллоидными растворами, назначают витамины С, Р, антигистаминные препараты II-III поколения, бронхосекретолитические средства. В целях профилактики инфекционных осложнений лицам с хронической неспецифической патологией легких при тяжелых формах заболевания, особенно в случае наличия хронических очагов инфекции (хронического пиелонефрита, хронического гайморита), при возникновении таких осложнений, как круп, пневмония, отит, синусит, инфекция мочевыводящих путей (особенно у детей раннего возраста), проводят антибактериальную терапию макролидами, фторхинолонами, цефалоспоридами, защищенными пенициллинами. В случае развития тяжелых бактериальных осложнений антибиотики применяют парентерально [1, 8].

Следует помнить, что в состав большинства жаропонижающих препаратов, применяемых при ОРВИ, входит



С.М. Пухлик

парацетамол, который может оказывать токсическое воздействие на печень при одновременном употреблении с алкоголем. С осторожностью следует назначать эти препараты пациентам с хроническими гепатитами и циррозом печени. Применение ацетилсалициловой кислоты и метамизола натрия может ассоциироваться с кровоточивостью и лейкопенией соответственно, что ограничивает их использование.

### Препараты, которые используются в лечении ОРВИ

К группе противовирусных препаратов относят вещества, обладающие противовирусным действием: этиотропные средства (химиопрепараты — истинные химические соединения различных классов), патогенетические лекарственные средства (препараты неспецифического действия — интерфероны, их индукторы и некоторые иммунотропные препараты). Интерфероны, их индукторы и иммунотропные препараты характеризуются широким спектром противовирусной активности, тогда как химиопрепараты — узким спектром действия и высокой длительностью. Ведущим критерием клинической пригодности последних является химиотерапевтический индекс (отношение специфической эффективности к токсичности). Узкий спектр действия и вероятность формирования у вирусов резистентности ограничивают применение противовирусных химиопрепаратов в клинической практике [2, 4, 5].

Существуют различные классификации противовирусных средств. Так, одна из них предполагает выделение следующих групп препаратов [1]:

- прямого противовирусного действия;
- опосредованного действия (стимуляторы синтеза интерферона и иммуномодуляторы);
- смешанного действия.

Противовирусные средства показаны при среднетяжелом и тяжелом течении ОРВИ.

Препараты адамантанового ряда более 30 лет применяются для лечения и профилактики ОРВИ, в том числе гриппа. Римантадин и амантадин — первые представители препаратов этой группы. Механизм действия данных препаратов связан с блокированием M<sub>2</sub>-каналов — места связывания с поверхностью клеточной мембраны вируса гриппа типа А, что приводит к нарушению способности внедрения вируса в клетку и его репродукции. Подавление размножения вируса гриппа сопровождается индукцией интерферона, что усиливает химиотерапевтическое действие препарата. Ограничивают применение римантадина узкий спектр действия (вирус гриппа А), наличие противопоказаний (гепатит, нефрит, почечная недостаточность, тиреотоксикоз, период беременности и лактации) и риск развития нежелательных явлений (аллергических реакций, психоневрологических расстройств), которые могут возникать в 45,5% случаев; развитие лекарственной устойчивости, которая связана с точечной мутацией вируса [4, 5]. По данным ряда исследователей, к римантадину и амантадину в США, Канаде, странах Азии, Российской Федерации было определено большое количество устойчивых штаммов вирусов гриппа. У пациентов, которым назначали римантадин, устойчивые мутации вируса



гриппа А (H3N2) регистрируются в 90% случаев, пандемического вируса гриппа А (H1N1) — почти в 100% случаев. В связи с этим целесообразность назначения римантадина и амантадина с целью лечения гриппа вызывает сомнения [1, 5, 7, 8].

Определенные успехи в лечении ОРВИ были достигнуты при разработке ингибиторов нейраминидазы — озелтамивира и занамивира, механизм действия которых связан с блокадой фермента, ответственного за проникновение вируса в клетку на начальных стадиях заболевания и регулирование процесса репликации и высвобождения вирусных частиц от мембран инфицированных клеток, что приводит к гибели вируса. Кроме того, эти препараты увеличивают синтез цитокинов — интерлейкина-1, фактора некроза опухоли. Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) рекомендует данные препараты для лечения и профилактики гриппа в период эпидемий 2011-2012 гг. Применение этих средств, особенно в ранние сроки, сокращает длительность заболевания, уменьшает выраженность клинических проявлений и риск возникновения осложнений (среднего отита у детей, пневмонии, дыхательной недостаточности, летального исхода) [5, 9].

В масштабных клинических исследованиях по изучению эффективности озелтамивира показано уменьшение выраженности таких признаков гриппа, как кашель, миалгия, головная боль, гипертермия, на 40% в сравнении с применением плацебо. Количество случаев осложнений при применении этого препарата уменьшается на 50% по сравнению с таковым на фоне терапии плацебо. Лечение озелтамивиром в первые 36 ч заболевания позволяет сократить длительность гриппа на 30%; в первые 12 ч — более чем на 3 дня по сравнению с приемом через 48 ч. У детей прием озелтамивира в 1-е сутки заболевания сокращает длительность симптомов на 36 ч [1, 4]. Российские ученые акцентируют, что ингибиторы нейраминидазы показали высокую эффективность в лечении ОРВИ, которая составляла 70-80%, но их применение ограничено ввиду высокой стоимости и риска возникновения резистентности [1, 3-5]. В Украине среди более чем 300 изолятов вируса гриппа А (H1N1)/Калифорния in vitro не было зарегистрировано случаев резистентности к этому препарату. Снижению уровня резистентности к озелтамивиру способствуют разработка новых ингибиторов нейраминидазы, вакцинация населения, комбинированное лечение [1, 10].

Озелтамивир показан для лечения и профилактики всех вирусов гриппа, штаммов вируса гриппа птиц H7, H9, а также H5N1 [4, 7]. Озелтамивир можно назначать лицам, заболевшим гриппом после вакцинации, пожилым пациентам и лицам с хронической патологией, детям старше 1 года (в лекарственной форме в виде суспензии). Для лечения гриппа у взрослых и детей старше 13 лет рекомендован прием по 1 капсуле (75 мг) озелтамивира 2 р/сут в течение 5 дней. У детей старше 1 года препарат в виде суспензии применяется 1 р/сут: при массе тела до 15 кг — 30 мг; 15-23 кг — 45 мг; 23-40 кг — 60 мг; свыше 40 кг — 75 мг. Из нежелательных побочных явлений при приеме препарата возможны диарея, бронхит, головная боль, кашель, нарушения сна. При патологии почек может потребоваться коррекция дозы озелтамивира. В период беременности и лактации препарат применяют в том случае, если риск для женщины превышает таковой для плода/новорожденного при приеме этого лекарственного средства [1, 4, 7].

Занамивир — высокоселективный ингибитор нейраминидазы, активен в отношении 9 подтипов нейраминидаз вирусов гриппа. Эффективность препарата доказана in vitro и in vivo. Поскольку репликация вируса гриппа осуществляется только

в эпителии верхних дыхательных путей, этот препарат применяют в виде ингаляций. Пациентам ≥12 лет рекомендуются 2 ингаляции (по 5 мг каждая) 2 р/сут на протяжении 5 дней. Занамивир отличается низкой токсичностью, однако может провоцировать обострения хронических неспецифических заболеваний легких (например, бронхиальной астмы), в редких случаях — аллергические реакции (отек гортани, отек Квинке, бронхоспазм, затруднение дыхания, крапивницу) [1, 4, 7]. В Японии у пациентов, которые принимали занамивир на ранних стадиях гриппа, были зарегистрированы случаи судорожных припадков, делирия, галлюцинаций и девиантного поведения, при этом причинно-следственная связь между приемом лекарственного средства и развитием указанных побочных реакций не была доказана. Прием занамивира противопоказан в I триместре беременности и в период лактации. С осторожностью следует применять препарат женщинам во II-III триместре беременности, соотнося риск и пользу при его назначении. Случаи развития лекарственной устойчивости к занамивиру в литературе не встречаются [1, 4]. Сравнительные исследования показали большую эффективность занамивира при гриппе В в сравнении с таковой озелтамивира.

В настоящее время в литературе встречаются данные о новых противовирусных препаратах (например, перамивире), эффективных в отношении различных возбудителей ОРВИ, в частности вирусов гриппа А, В [5, 10-13]. В экспериментальных исследованиях установлено, что у подопытных животных, инфицированных высокопатогенным вирусом H5N1, раннее лечение перамивиром ингибирует репликацию вируса, уменьшает выраженность повреждения головного мозга, повышает выживаемость [11]. Результаты рандомизированного двойного слепого исследования III фазы, в котором сравнивали эффективность перамивира и озелтамивира в лечении пациентов с сезонным вирусом гриппа А и В, демонстрируют, что однократное внутривенное введение перамивира (300 или 600 мг) может быть альтернативой 5-дневному пероральному приему озелтамивира (75 мг 2 р/сут), при этом частота тяжелых реакций в обеих группах пациентов, принимавших перамивир (300 и 600 мг), не отличалась от таковой в группе лиц, которым назначали озелтамивир [13]. При гриппе перамивир может применяться одновременно с другими противовирусными препаратами — озелтамивиром или римантадином [12].

К индукторам интерферона относят высоко- и низкомолекулярные природные и синтетические соединения, которые стимулируют выработку эндогенных интерферонов (α, β, γ), — меглумина акридонцетат, тилорон, препараты, содержащие флавоноиды диких злаков *Calamagrostis epigeios* и *Deschampsia caespitosa*, инозин пранобекс. В свою очередь, интерфероны блокируют внутриклеточную репликацию вирусов и обеспечивают невосприимчивость к вирусам здоровых клеток, обладают выраженным иммуномодулирующим эффектом. Основные преимущества применения индукторов интерферона в сравнении с интерферонами — пролонгированная продукция эндогенного интерферона в физиологических терапевтических дозах, отсутствие антигенности, низкая частота развития аллергических реакций. Назначают препараты этой группы в первые 48-72 ч от начала заболевания [2, 3, 5, 8].

Меглумина акридонцетат — индуктор интерферона I поколения, который отличается широким спектром противовирусной активности и хорошим профилем безопасности, обладает иммуномодулирующим и радиопротекторным эффектами, подавляет рост злокачественных опухолей. Препарат накапливается в органеллах клетки (ядре и ядрышках), в результате чего

увеличивается время его пребывания в клетке и повышается синтез интерферона. После введения меглумина акридонцетата повышается его уровень в слизистой оболочке тонкого кишечника, селезенке, печени, легких. Применение препарата ассоциируется с активированием стволовых клеток костного мозга, Т-клеток, ЕК-клеток, нормализацией соотношения CD4+/CD8+. В исследованиях показано, что меглумина акридонцетат оказывает цитопротекторное действие на слизистую оболочку полости носа, уменьшает выраженность деструкции плоского и цилиндрического эпителия, повышает содержание лизоцима и секреторного IgA в слюне [4, 5, 8].

Тилорон — один из наиболее сильных стимуляторов синтеза эндогенного интерферона, который обладает иммуномодулирующим, корригирующим клеточный иммунный ответ, прямым противовирусным действием. Под его влиянием стимулируется синтез α-, β-, γ-интерферонов эпителиальными клетками кишечника, гепатоцитами, Т-лимфоцитами, нейтрофильными лейкоцитами; а также синтез стволовых клеток и антител. Тилорон проявляет активность в отношении вируса гриппа (включая грипп H5N1) и других возбудителей ОРВИ. Препарат назначают взрослым и детям старше 7 лет. Как правило, взрослым пациентам при лечении гриппа и ОРВИ назначают 125 мг 1 р/сут в первые 2 дня, затем по 125 мг через 48 ч; курс 6 таблеток. Из нежелательных побочных явлений возможны диспепсии, озноб, аллергические реакции. Препарат отличается низкой токсичностью [1, 4].

Целесообразность применения специфического и человеческого нативного иммуноглобулина остается предметом дискуссий ввиду сомнительной эффективности, риска инфицирования различными патогенами, которые могут быть переданы

трансмиссивным путем. Препараты рекомбинантного α-интерферона продемонстрировали низкую эффективность при лечении тяжелых форм гриппа, включая свиной и птичий [1].

#### Література

1. Печінка А.М., Дземан М.І. Гострі респіраторні захворювання: питання клінічної діагностики та лікування (лекція) // Укр. мед.наоспис. — 2010. — № 5 (79). — С. 94-103.
2. Кареткіна Г.Н. Применение индукторов интерферона для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ // Леч. врач. — 2009. — № 9. <http://www.lvrach.ru/2009/10/10861672/>
3. Саловникова И.И. Сезонные неприятности и пути их преодоления // Русск. мед. журн. — 2011. — № 31. — Т. 19. — С. 1954-1958.
4. Маркова Т.П. Профилактика и лечение респираторных инфекций // Русск. мед. журн. — 2010. — № 2. — Т. 18. — С. 77-81.
5. Киселев О.И., Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа // Леч. врач. — 2011. — № 2. — С. 92-96.
6. Казюкова Т.В. и соавт. Семейная профилактика гриппа и острых респираторных инфекций в период подъема сезонной заболеваемости // Русск. мед. журн. — 2011. — № 2. — Т. 19. — С. 118-123.
7. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Современный взгляд на лечение и профилактику гриппа и острой респираторной вирусной инфекции // Справочник поликлинического врача. — 2007. — № 11. — С. 14-16.
8. Ерофеева М.К., Позднякова М.Г., Макасова В.Л. Актуальные вопросы профилактики гриппа и других ОРВИ // Русск. мед. журн. — 2011. — № 32. — Т. 19. — С. 2091-2096.
9. 2011-2012 Influenza Antiviral Medications: A Summary for Clinicians <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/>
10. Shankaran S., Bearman G.M. Influenza Virus Resistance to Neuraminidase Inhibitors: Implications for Treatment // Curr Infect Dis Rep. — 2012 Jan 18.
11. Peng B.N., Yun N., Chumakova O. et al. Neuropathology of H5N1 virus infection in ferrets // Vet. Microbiol. — 2011. Dec2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22176758>
12. Atiee G., Lasseter K., Baughman S. et al. Absence of Pharmacokinetic Interaction Between Intravenous Peramivir and Oral Oseltamivir or Rimantadine in Humans // J. Clin. Pharmacol. — 2011 Sep. 29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960669>
13. Kohno S., Yen M.Y., Cheong H.J. et al. S-021812 Clinical Study Group. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection // Antimicrob. Agents Chem. 2011 Nov; 55 (11): 5267-5276.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ім. П.Л. ШУПІКА

АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

**Маємо честь запросити Вас узяти участь у роботі Першого міжнародного конгресу з перинатальної медицини:**

**«ПЕРИНАЛЬНА МЕДИЦИНА: ВІД СІМЕЙНОЇ АМБУЛАТОРІЇ ДО ПРИВАТНОЇ КЛІНІКИ»**

**Конгрес відбудеться 26-27 квітня 2012 року у Національній Академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупіка,**

що знаходиться за адресою:

м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, (вхід з вулиці Оранжевої).

Проїзд до станції метро «Дорогожичі».



Регістрація учасників —

26 квітня 2012 року з 8:00 до 10:00, за адресою: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Регістрація на конгрес он-лайн — дивитися на сайті Асоціації перинатологів [www.uaop.org](http://www.uaop.org)

Заявки на доповіді та участь, тези доповідей приймаються до 25 березня 2012 року на e-mail: [alexandra@zdr.kiev.ua](mailto:alexandra@zdr.kiev.ua) або поштою за адресою: м. Київ, вул. Голосіївська, 13, 2-й під'їзд, 23-й поверх, офіс 6.

Тел. організаторів: (044) 220-15-66 (67), (050) 671-77-18 Дорошенко Юлія

З питань організації проживання, звертайтеся за тел.: (044) 360-45-50 Туристична компанія «Евелін-Тур», E-mail: [office1@evelin-tour.com](mailto:office1@evelin-tour.com)

З повною інформацією про конгрес можна ознайомитися на сайті [www.uaop.org](http://www.uaop.org)