

Е.П. Селькова, О.В. Калюжин

ОРВИ и грипп
В помощь практикующему врачу



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

МОСКВА
2015

УДК 616.921.5
ББК 55.142
С29

Рецензенты:

академик РАН В.В. Малеев, профессор В.В. Лебедев.

Селькова Е.П.

С29 ОРВИ и грипп: В помощь практикующему врачу / Е.П. Селькова, О.В. Калюжин. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. — 224 с.

ISBN 978-5-9986-0244-3

В монографии представлены современные аспекты эпидемиологии, этиологии и лабораторной диагностики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа. Рассмотрены клинические особенности и критерии дифференциальной диагностики этих заболеваний. Описаны основные звенья иммунного ответа при вирусных инфекциях дыхательных путей. С позиций доказательной медицины освещены современные средства лечения ОРВИ и гриппа. Представлены методы специфической и неспецифической профилактики этих заболеваний. Рассмотрены вопросы организации и проведения в конкретном регионе мониторинга за заболеваемостью, а также профилактических и противоэпидемических мероприятий в очаге инфекции.

Для врачей амбулаторно-поликлинических учреждений, осуществляющих первичный прием или первичную медицинскую помощь на дому, а также врачей разных специальностей, вовлеченных в оказание помощи больным гриппом и ОРВИ. Включенные в структуру издания фрагменты с детализированной информацией приставляют интерес и для специалистов, углубленно занимающихся этой проблемой.

УДК 616.921.5
ББК 55.142

ISBN 978-5-9986-0244-3

© Селькова Е.П., Калюжин О.В., 2015
© Оформление. ООО «Издательство
«Медицинское информационное
агентство», 2015

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Оглавление

Список сокращений	7
Введение.....	9
Глава 1. Современная эпидемиологическая ситуация по гриппу и ОРВИ через призму исторической динамики.....	12
Глава 2. Современные представления о наиболее значимых возбудителях ОРВИ.....	24
2.1. Вирусы гриппа.....	24
2.2. Вирусы парагриппа.....	31
2.3. Аденовирусы.....	33
2.4. Респираторно-синцитиальный вирус.....	35
2.5. Риновирусы.....	37
2.6. Коронавирусы.....	39
Глава 3. Современные методы лабораторной диагностики ОРВИ и гриппа.....	42
3.1. Метод иммунофлюоресценции	44
3.2. Метод иммуноферментного анализа.....	45
3.3. Серологические методы	45
3.4. Метод полимеразной цепной реакции	46

Глава 4. Основные клинические проявления и дифференциальные признаки гриппа и ОРВИ.....	48
4.1. Грипп	49
4.2. Парагрипп.....	54
4.3. Аденовирусная инфекция	56
4.4. Респираторно-синцитиальная инфекция.....	59
4.5. Риновирусная инфекция	61
4.6. Коронавирусная инфекция.....	62
4.7. Дифференциально-диагностические признаки ОРВИ и гриппа	64
4.8. Показания к госпитализации больных гриппом и ОРВИ.....	66
Глава 5. Иммунный ответ при вирусных инфекциях дыхательных путей.....	68
5.1. Противовирусные защитные механизмы	68
5.1.1. Общая характеристика и взаимосвязь врожденных и приобретенных звеньев противоинфекционной защиты	68
5.1.2. Врожденный иммунный ответ на респираторные вирусы	74
5.1.3. Адаптивные клеточные и гуморальные противовирусные реакции	79
5.1.4. Интерфероны как центральное звено противовирусной защиты	80
5.2. Уклонение респираторных вирусов из-под действия адаптивных защитных механизмов и подавление врожденного иммунного ответа	82
5.2.1. Вирусиндуцированные расстройства врожденной иммунной защиты.....	83
5.2.2. Уклонение вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ от действия адаптивного иммунного ответа ...	87
Глава 6. Вторичная бактериальная инфекция и другие осложнения ОРВИ	90
6.1. Влияние респираторных вирусов на возникновение и течение вторичных бактериальных инфекций дыхательных путей.....	90

6.2. Связь ОРВИ с обострениями хронических заболеваний легких.....	96
6.2.1. Влияние ОРВИ на течение хронической обструктивной болезни легких	98
6.2.2. Связь ОРВИ и бронхиальной астмы	109
Глава 7. Профилактика ОРВИ и гриппа в России.....	115
7.1. Специфическая иммунопрофилактика гриппа (вакцинация)	115
7.2. Неспецифическая иммунопрофилактика гриппа и ОРВИ.....	127
7.2.1. Постконтактная внутриочаговая профилактика	128
7.2.2. Экстренная внеочаговая профилактика	129
7.2.3. Поствакцинальная профилактика	130
7.2.4. Сезонная (плановая) профилактика	131
7.3. Методы и средства, наиболее часто применяемые для неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ.....	132
7.3.1. Механическое удаление потенциальных возбудителей ОРИ со слизистой оболочки дыхательных путей.....	132
7.3.2. Профилактика противовирусными препаратами.....	132
7.3.3. Профилактика иммуностимулирующими и общеукрепляющими средствами	136
7.4. Комбинированная профилактика ОРВИ и гриппа	143
Глава 8. Лечение ОРВИ и гриппа с позиций доказательной медицины	144
8.1. Основные принципы лечения ОРВИ и гриппа.....	144
8.2. Этиотропная терапия.....	147
8.2.1. Ингибиторы М2-каналов (М2-ингибиторы)	148
8.2.2. Ингибиторы нейраминидазы (NA-ингибиторы).....	149
8.2.3. Ингибиторы слияния.....	155
8.2.4. Ингибиторы транспорта вирусного нуклеопротеина из цитоплазмы в ядро	156
8.2.5. Ингибиторы синтеза вирусных нуклеиновых кислот (нуклеозидные аналоги)	157
8.2.6. Препараты интерферонов I типа	160

8.3. Иммуномодулирующая терапия	164
8.3.1. Индукторы интерферонов	165
8.3.2. Препараты интерферона II типа	171
8.3.3. Бактериальные иммуномодуляторы	171
8.3.4. Синтетические иммуномодуляторы.....	178
8.4. Натуропатические препараты	178
8.5. Патогенетическая и симптоматическая терапия	182
8.6. Местные противовоспалительные и антисептические средства	189
Глава 9. Противоэпидемические мероприятия	191
9.1. Мониторинг за гриппом и ОРВИ	191
9.2. Противоэпидемические мероприятия в межэпидемический и предэпидемический периоды.....	192
9.3. Мероприятия во время эпидемического подъема заболеваемости ОРВИ и гриппом	195
9.3.1. Организационные мероприятия	196
9.3.2. Медицинские мероприятия.....	197
9.3.3. Меры, направленные на защиту медицинского персонала	197
9.4. Организация медицинской помощи больным с гриппом и ОРВИ в эпидемический период	202
9.5. Организация противоэпидемических мероприятий в эпидемических очагах гриппа и ОРВИ: дома, в школах, интернатах, детских дошкольных учреждениях и других организованных коллективах	203
9.6. Дезинфекционные мероприятия.....	207
9.7. Алгоритм проведения противоэпидемических мероприятий в домашнем очаге гриппа и ОРВИ	212
9.8. Алгоритм проведения противоэпидемических мероприятий в очаге гриппа и ОРВИ в закрытых организованных коллективах.....	213
9.9. Алгоритм проведения противоэпидемических мероприятий в эпидочаге гриппа и ОРВИ в школах.....	214
Литература	216

Список сокращений

ДС	— дезинфицирующие средства
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГКГ	— главный комплекс гистосовместимости
ГПЗ	— гриппоподобное заболевание
ДК	— дендритные клетки
ЖГВ	— живые гриппозные вакцины
ИГВ	— инаktivированные гриппозные вакцины
ИЛ	— интерлейкин
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФН	— интерферон
КСФ	— колониестимулирующие факторы
ОРВИ	— острые респираторные вирусные инфекции
ОРИ	— острая респираторная инфекция
ПГ	— парагрипп
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РВЧ	— риновирус человека
РСВ	— респираторно-синцитиальный вирус
ТОРИ	— тяжелая острая респираторная инфекция
ТУР	— территориальное управление Роспотребнадзора
ФНО	— фактор некроза опухоли
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких

ЦТЛ	— цитотоксические Т-лимфоциты
ЧАС	— четвертичные аммониевые соединения
H1R	— рецепторы гистамина 1-го типа
HA	— гемагглютинин
HCoV	— коронавирус человека
M2	— матриксный белок 2 вируса гриппа (ионный канал)
MDA5	— ген 5, ассоциированный с дифференцировкой меланомы
MAVS	— митохондриальный противовирусный сигнальный протеин
MERS	— ближневосточный респираторный синдром
NA	— нейраминидаза
NF-κB	— (транскрипционный) ядерный фактор-κB
NK-клетки	— естественные (или натуральные) киллеры
NLR	— NOD-подобные рецепторы
NP	— нуклеопротеин
SARS	— тяжелый острый респираторный синдром
STAT	— сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции
Th	— Т-хелперы
TLR	— Toll-подобные рецепторы
TSLP	— тимический стромальный лимфопоэтин

Введение

Значение респираторных инфекций, особенно вызванных вирусами, для здоровья каждого индивидуума и человечества в целом трудно переоценить. В России и многих других странах мира на эти инфекции приходится около 90% всех зарегистрированных инфекционных заболеваний. Это связано с тем, что респираторные возбудители за счет воздушно-капельного и некоторых других путей передачи чрезвычайно активно и повсеместно распространяются среди разных возрастных и социальных групп, инфицируя за короткий промежуток времени широкие слои населения.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), в том числе грипп, относятся к массовым заболеваниям, с которыми практически каждый человек встречается ежегодно. ОРВИ наносят значительный экономический ущерб и поэтому являются не только серьезной медицинской, но и важнейшей социально-экономической проблемой для человечества. В России острые респираторные инфекции обуславливают 40% суммарной длительности больничных листов и до 100 млрд рублей экономического ущерба в год. Материальные затраты государства и общества связаны прежде всего с прямыми расходами

на лечение заболевших и их реабилитацию. Кроме того, значительная часть экономического ущерба от этих заболеваний обусловлена снижением производительности труда и потерями прибыли.

Наибольшую медико-социальную значимость в рассматриваемой группе вирусных заболеваний имеет грипп — опасная высококонтагиозная инфекция, распространение которой не имеет границ. Ежегодно в мировом сообществе возникают эпидемии гриппа разной интенсивности и продолжительности. Заболевание поражает все возрастные группы. Каждая эпидемия приводит к большому числу летальных исходов в результате не только непосредственного патогенного действия вируса гриппа на респираторный тракт, но и присоединения вторичных инфекций, обострений бронхолегочных и других хронических заболеваний, осложнений со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем.

Однако грипп — далеко не самое распространенное вирусное заболевание дыхательных путей. В разные сезоны и различных регионах в качестве причины ОРВИ могут доминировать риновирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирусы и аденовирусы. Имеются возрастные особенности заболеваемости и тяжести течения респираторных инфекций.

По официальным данным, в России ежегодно регистрируется до 30 млн случаев ОРВИ. Но указанные показатели не отражают истинного масштаба распространенности этих заболеваний, так как в официальную статистику попадают заболевания гриппом и другими ОРВИ, как правило, с тяжелым и среднетяжелым клиническим течением. Вместе с тем врачам и специалистам, оказывающим первичную или специализированную медицинскую помощь, приходится встречаться с заболеваниями респираторного тракта разной степени тяжести и различной этиологии как на приеме в поликлинике, так и при посещении заболевшего дома.

Информация, изложенная в настоящем издании, поможет практикующему врачу быстрее принимать правильные тактические решения на этапах диагностики, лечения, профилактики ОРВИ, а также своевременно и адекватно проводить противоэпидемические мероприятия.

ГЛАВА 1

Современная эпидемиологическая ситуация по гриппу и ОРВИ через призму исторической динамики

Ежегодно значительная часть населения планеты переносит острые заболевания дыхательных путей различной этиологии. Во всем мире эти заболевания, возникающие чаще всего в результате аэрогенного инфицирования различными патогенами (вирусами, бактериями, атипичными микроорганизмами), в совокупности уносят более 4 млн человеческих жизней в год.

Среди этиологических агентов острых инфекций дыхательных путей особое значение имеют вирусы, которые не только вызывают непосредственное и/или иммунозависимое поражение организма, но и являются триггерами вторичных бактериальных инфекций и обострений хронических заболеваний легких. Поэтому острые респираторные вирусные инфекции, особенно грипп, продолжают оставаться одними из самых значимых для человечества инфекций и представляют эпидемиологическую, социальную и экономическую проблему.

Известно более 200 вирусов, вызывающих острые, в том числе гриппоподобные, заболевания респираторного тракта и лор-органов, часть из которых открыты совсем недавно. Удельная частота выявления тех или иных возбудителей при ОРВИ существенно варьирует в зависимости от

дизайна исследования, его длительности и сезона, возраста исследуемых больных, вариантов отбора биологических образцов и методов верификации патогена, а также географической локализации. В результате анализа данных целой серии работ по изучению этиологической структуры ОРВИ, проведенных в разных странах различными группами ученых, установлены наиболее распространенные возбудители, к которым в порядке убывания частоты выявления относятся риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирусы и аденовирусы.

Важно то, что примерно в 1/5–1/3 случаев выявить возбудитель ОРВИ не удастся даже в рамках современных научных исследований, не говоря уже о реально сложившейся практике лабораторной диагностики. Это связано не только с техническими проблемами верификации патогенов, но и с тем, что далеко не все респираторные вирусы известны, о чем свидетельствует продолжающиеся уже в нынешнем столетии открытия новых возбудителей ОРВИ у человека. При этом некоторые из «новых» возбудителей (в частности, бокавирусы и метапневмовирусы) циркулировали среди людей уже давно. Указанное обстоятельство, а также достаточно большая частота вирусных микст-инфекций являются причинами, по которым сегодня удовлетворительный контроль над сезонной заболеваемостью вирусными инфекциями дыхательных путей с помощью специфических средств профилактики и лечения *a priori* не возможен.

По данным ВОЗ, каждый взрослый человек в среднем 2–4 раза в год болеет острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), школьник — 4–5 раз, ребенок дошкольного возраста — 6 раз, а ребенок первого года жизни переносит от 2 до 12 эпизодов респираторной инфекции. Во время эпидемий поражается 10–20% всего населения. При этом до 40% случаев гриппа и ОРВИ приходится на людей старшего возраста, и около 50% случаев — на долю детей до 14 лет.

Среди ОРВИ особое эпидемиологическое и социальное значение имеет грипп, характеризующийся высокими показателями заболеваемости и смертности, а также тяжелыми социально-экономическими последствиями. Особенностью вируса гриппа является уникальная изменчивость генома, позволяющая этому вирусу быстро изменять свою структуру, приобретать новые свойства и ускользать от иммунной системы человека. Эта особенность возбудителя гриппа приводит к его быстрому распространению среди населения и обуславливает развитие за короткий период времени эпидемии или пандемии.

В XX столетии человечество перенесло три пандемии гриппа, связанные с выходом в циркуляцию среди людей принципиально новых по антигенным свойствам вирусов (механизмы и варианты изменения антигенных характеристик возбудителя гриппа — антигенный дрейф и антигенный сдвиг — освещены в разделе 5.2.2). Испанский грипп 1918 г. был вызван вирусом подтипа H1N1 и унес жизни, по разным оценкам, от 20 до 100 млн человек. Азиатский грипп 1957 г. был обусловлен вирусом A(H2N2), появившимся в результате реассортации, или комбинации, генетического материала разных исходных вирусов птиц и человека. Гонконгский грипп 1968 г. был вызван реассортантным вирусом A(H3N2). Во всех трех случаях серотип возбудителя пандемии отличался от такового вирусов гриппа, циркулировавших до начала пандемии.

В 1977 г. один из вирусов подтипа H1N1 повторно вошел в циркуляцию, однако это не привело к пандемии, и этот вирус сезонно распространялся среди населения вместе с подтипом вируса H3N2 до 2009 г.

Первая пандемия в XXI веке произошла в 2009 г., когда новый реассортантный вирус гриппа A(H1N1) свиного происхождения приобрел способность к циркуляции в человеческой популяции, о чем будет сказано ниже.

В межпандемические периоды регистрируются ежегодные вспышки гриппа, получившие название сезонного гриппа. Длительность их составляет в среднем

от 6 до 8 недель, во время которых наблюдается увеличение показателей массовой заболеваемости и смертности. Гриппом может заболеть каждый, однако особенно опасна эта инфекция для людей, относящихся к группам риска, в которые входят пожилые пациенты и лица, страдающие хроническими — в частности, сердечно-сосудистыми и бронхолегочными — заболеваниями.

Пандемия гриппа 1968–1969 гг. дала мощный толчок развитию международной системы эпидемиологического надзора за гриппом. В настоящее время под эгидой ВОЗ функционирует 110 национальных лабораторий в 79 странах мира (в том числе два центра в России). Основная задача этих центров — детальное изучение свойств вирусов, выделенных от больных ОРВИ.

Результаты международного мониторинга респираторных вирусов позволили установить, что каждый эпидемический сезон имеет свои особенности.

Особенностью зимнего периода 1995–1996 гг. в большинстве стран Европы, Азии и США явилась активная циркуляция среди населения вируса гриппа А(Н1N1). В большей части регионов России, по результатам серологических исследований, ведущая роль в подъеме заболеваемости гриппом в этот период принадлежала вирусу гриппа А(Н3N2) — 38–74%. В это время в Москве среди школьников доминирующее этиологическое значение имел вирус гриппа А(Н1N1) — 55%, и лишь 3% приходилось на долю подтипа Н3N2.

Сезон 1996–1997 гг. в большинстве стран мира характеризовался началом эпидемического подъема заболеваемости респираторными инфекциями в октябре-ноябре и был в основном обусловлен вирусом гриппа А(Н3N2). В Москве особенностью этого эпидемического сезона являлось затянувшееся снижение заболеваемости гриппом, которое было связано с активным проникновением в популяцию населения вируса гриппа В. Причем увеличение числа заболевших гриппом В в конце эпидемического сезона отмечалось не только в России, но и в странах Западной Европы и США. В этот же период как в России, так и в других регионах мира в развитии эпидемического процесса наряду с вирусами

гриппа активное участие принимали аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус и вирусы парагриппа 1-го, 2-го и 3-го типов.

Грипп в сезоне 1997–1998 гг. проявлялся в виде локальных вспышек и эпидемических подъемов заболеваемости на региональном уровне. При этом грипп чаще поражал детей и подростков в сравнении с взрослым населением. В целом по России сезонный подъем заболеваемости ОРВИ (ноябрь–декабрь 1997 г.) в большинстве городов был связан с активизацией циркуляции аденовирусов, являвшихся причиной заболеваний в 10,9–14,6% случаев. По отдельным городам перед началом эпидемии гриппа удельный вес аденовирусной инфекции достигал 15,0–17,5%, в то время как доля вирусов гриппа А(Н3N2), А(Н1N1) и В в этот же период была незначительна и составляла 0,5–1,6%. Затем происходило постепенное замещение ранее циркулировавших возбудителей гриппа А(Н3N2) и А(Н3N1) на появившиеся новые варианты этих вирусов с незначительными изменениями поверхностных антигенов. На фоне снижения эпидемии гриппа в апреле наблюдалось превалирование аденовирусной инфекции. При этом увеличилось число больных с тяжелым и среднетяжелым течением ОРВИ.

Анализ этиологической структуры ОРВИ в сезон 1998–1999 гг. показал, что в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом (в декабре–январе) также регистрировался довольно высокий уровень заболеваемости аденовирусными инфекциями (6,6–10,1%).

По данным НИИ гриппа, не менее значимое участие аденовирусов в развитии эпидпроцесса отмечено в сезон 1999–2000 гг. — 18,4%.

В последующие сезоны вплоть до 2009 г. результаты сероэпидемиологических исследований свидетельствуют о смешанном характере гриппозных эпидемий, связанных с преимущественной циркуляцией вируса гриппа типа А(Н3N2) при слабом участии вируса гриппа А(Н1N1) и умеренной активности вирусов гриппа В. В каждом сезоне до периода эпидемической заболеваемости гриппом и после него, а в некоторые годы и во время этого периода среди больных ОРВИ доминировали другие респираторные вирусы.

В апреле 2009 г. у двух детей в Калифорнии (США) выделен новый вирус гриппа А(Н1N1)pdm09/Калифор-

ния. Эксперты ВОЗ после тщательного изучения выделенных вирусов и установления передачи его от человека к человеку (три страны Северной Америки: США, Мексика, Канада) объявили международную опасность для общественного здоровья и высокую степень пандемической опасности. Заболевание, вызванное новым вирусом и получившее название в среде журналистов «свиного» гриппа, стремительно распространялось по всему миру.

В России первые случаи заболевания пандемическим гриппом были диагностированы в мае 2009 г. По данным официальной статистики, число подтвержденных случаев заболеваний, вызванным вирусом гриппа A(H1N1)pdm09, в России превысило 4,5 тыс. человек, по состоянию на 10 ноября 2009 г. от этой инфекции умерли 19 человек. Начиная с октября, происходило постепенное увеличение частоты выявления штамма A(H1N1)pdm09 у больных острыми респираторными инфекциями. По данным территориального управления Роспотребнадзора (ТУР) по г. Москве, в октябре-декабре 2009 г. доля пандемического штамма вируса гриппа составляла до 23,7% от всех респираторных вирусов, выделенных из материала от больных ОРВИ.

Об окончании последней пандемии гриппа A(H1N1)/Калифорния/04/09 ВОЗ объявила 10 августа 2010 г. С этого времени пандемический штамм начал свою циркуляцию среди населения как возбудитель сезонного варианта гриппа.

В сезоне 2012–2013 гг. в большинстве регионов мира (в частности, в Северном полушарии) в начале эпидемии гриппа преобладали вирусы A(H3N2), на пике заболеваемости доминировал штамм A(H1N1)pdm09, а к концу эпидемии чаще других выявляли вирусов типа В. Циркуляция вирусов гриппа в России в этом сезоне имела особенности в сравнении с общемировыми данными: сезон высокой заболеваемости был короче, эпидемия началась позже (со второй половины января 2013 г.), а пандемический штамм A(H1N1)pdm09 доминировал уже в экспо-

ненциальной фазе распространения гриппа и сохранял лидирующие позиции в период максимальной заболеваемости. И только когда заболеваемость прошла свой пик, существенную долю циркулирующих среди населения сероподтипов начали составлять вирусы А(Н3N2). В фазе снижения заболеваемости ранней весной 2013 г. преобладали вирусы типа В.

В сезоне 2013–2014 гг. в Северном полушарии и мире в целом в течение всех фаз эпидемии преобладали вирусы гриппа А, главным образом А(Н1N1)pdm09 (рис. 1А). Только когда заболеваемость гриппом снизилась с максимального уровня вдвое, вирусы сероподтипа А(Н3N2) и типа В приобретали сопоставимую с пандемическим штаммом этиологическую роль.

В России, так же как и в предыдущем сезоне, высокая заболеваемость гриппом стала отмечаться несколько позже в сравнении с большинством стран Северного полушария (со второй половины зимы), а пик числа случаев лабораторно подтвержденного гриппа наблюдался в марте (рис. 1Б). При этом, в отличие от общемировых данных, преобладающими находками были возбудители сероподтипа А(Н3N2), превосходившие в этом отношении вирус А(Н1N1)pdm09. В период максимальной заболеваемости еженедельные показатели последнего были примерно в 3 раза ниже таковых предыдущего сезона.

И в мире, и в России в эпидсезоне 2013–2014 гг. циркуляция вирусов гриппа В была самой минимальной за последние 5 лет. Как и в предыдущие годы, во всех регионах России практически весь период наблюдения в возрастной структуре заболеваемости преобладали детские контингенты.

В Европе зарегистрировано 396 летальных исходов, из которых 230 были обусловлены вирусом гриппа А(Н1N1)2009, что свидетельствует о том, что, хотя этот вирус и перешел в разряд сезонного гриппа, своей эпидемиологической значимости он не утратил.

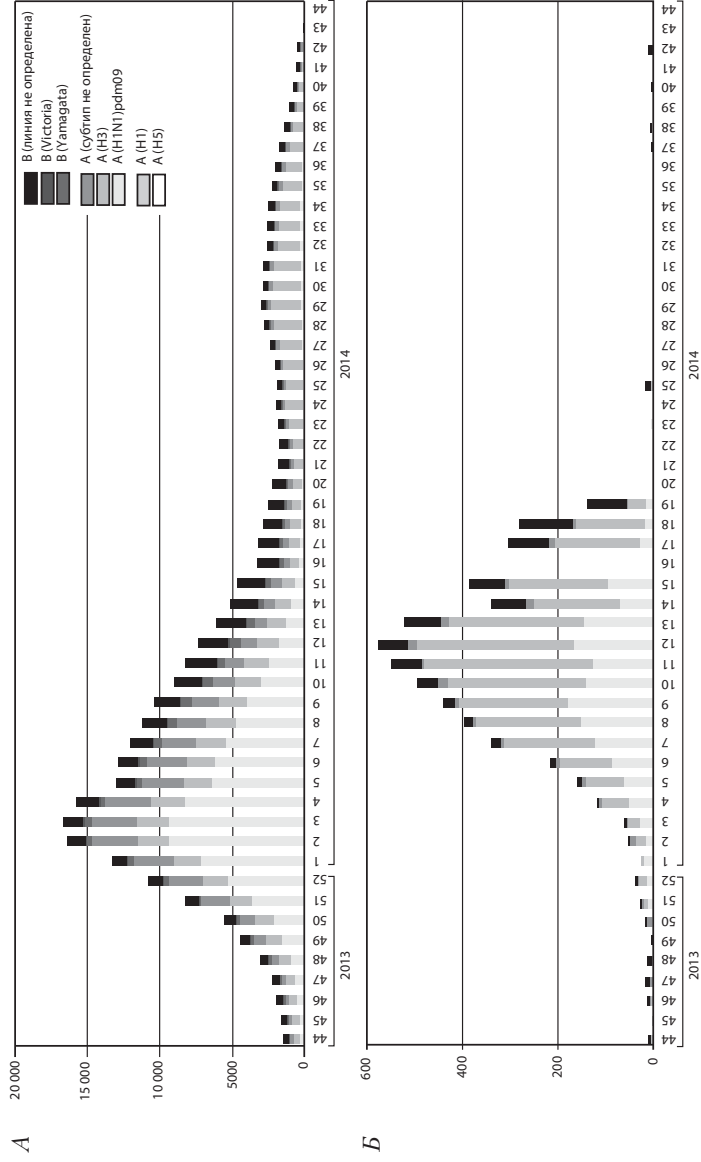


Рис. 1. Динамика выявления различных серотипов и сероподтипов вируса гриппа, определяющих заболеваемость в мире (А) и России (Б), с октября 2013 по октябрь 2014 г. (данные ВОЗ). По оси ординат — число зарегистрированных и лабораторно подтвержденных случаев гриппа; по оси абсцисс — порядковый номер недели в текущем году

О том, что проблема появления новых вирусов гриппа продолжает оставаться актуальной, свидетельствуют материалы международного мониторинга за респираторными вирусами. Так, в середине сезона в 2011–2012 гг. появилась информация о выявлении новых антигенных вариантов гриппа А(Н3N2) — Victoria/361/2011 — и двух вариантов гриппа В — В/Wisconsin/1/2010 и В/Brisbane/60/2008. В ряде стран наблюдали случаи тяжелых респираторных заболеваний, вызванных этими новыми реассортантными вирусами. В 11 штатах США с июля 2012 г. было зарегистрировано 306 случаев заболеваний, вызванных вирусом А(Н3N2) v, содержащим ген матричного белка вируса гриппа А(Н1N1) pdm09 («свиного»). Эпидемиологическим исследованием было установлено, что большинство заболевших имели контакт с животными (свиньями) или участвовали в сельскохозяйственных ярмарках.

Остается тревожной ситуация с «птичьим» гриппом. До 1997 г. считалось, что вирусы гриппа, циркулирующие среди пернатых, не опасны для людей, так как в случае непосредственного контакта человека с инфицированной птицей регистрировались редкие случаи заболеваний людей с клинической картиной конъюнктивита или легких форм ОРЗ. Но во время эпизоотий в Гонконге в 1997 г., Таиланде и Вьетнаме в 2003–2004 г., во Вьетнаме в 2005 г. «птичий» грипп приводил к тяжелым формам пневмонии с высокой частотой летальных исходов. Случаи тяжелых, смертельно опасных заболеваний человека, вызванных гриппом птиц, продолжают. Зафиксированы заболевания людей, вызванные подтипами H5N1, H7N7, H9N2 и H7N9.

С марта по июль 2013 г. включительно в Китайской Народной Республике зарегистрировано свыше 134 лабораторно подтвержденных случаев инфицирования людей вирусом гриппа птиц А(Н7N9), из которых 43 закончились летально. По результатам эпидрасследования установлено, что источником заболевания явилась инфицированная домашняя птица. Новый выделенный вирус приобрел свойства нескольких вирусов, относящихся к птичьим видам, которые ранее не вызывали клинической симптоматики у человека. В настоящее время нет данных об устойчивой передаче инфекции от человека человеку, однако возможность ограниченного заражения при близком контакте (в домашних очагах, при уходе за больным и т.п.) имеется. Всего к концу

февраля 2015 г. зафиксирован 571 случай инфицирования человека вирусом гриппа А(Н7N9), из которых 212 привели к смерти больных.

В сентябре 2012 г. ВОЗ проинформировала об обнаружении новой разновидности коронавируса, вызывающего у человека острое заболевание, позже получившее название ближневосточного респираторного синдрома (MERS). К концу августа 2015 г. зарегистрировано 1511 лабораторно подтвержденных случаев MERS, 574 из которых имели летальный исход. К числу осложнений этой инфекции относятся тяжелая пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность, почечная недостаточность, коагулопатия, перикардит. Особую тревогу вызывает выявленная способность нового коронавируса (MERS-CoV) передаваться от человека к человеку при близком контакте.

Существовавшее ранее представление о лидирующей роли вирусов гриппа в ежегодных эпидемических подъемах заболеваемости респираторными инфекциями в результате исследований отечественных и зарубежных специалистов претерпело обоснованное изменение. Эти работы выявили эпидемическую активность всех компонентов комплекса ОРВИ и высокую этиологическую значимость риновирусов, РСВ, коронавируса, аденовирусов и др.

По мнению отечественных исследований, проблема значительного социально-экономического ущерба от всего комплекса респираторных инфекций обусловлена не столько вспышками гриппа, сколько высокой заболеваемостью другими ОРВИ в течение всего года, затрагивающей большую часть городского населения, наиболее подверженного так называемым простудным заболеваниям, связанным в том числе с неблагоприятными факторами внешней среды крупных мегаполисов.

Особенностью современной эпидемиологической ситуации является высокая частота респираторных заболеваний среди детей. По некоторым данным, дети болеют в 3,75 раза чаще взрослых, а уровень заболеваемости составляет 69 000 случаев на 100 000 населения. При этом

у детей респираторные инфекции формируют более 60% в структуре впервые зарегистрированной патологии.

Результаты постоянного эпидемиологического надзора, изучение многолетней и годовой динамики заболеваемости гриппом и ОРВИ в России позволило выявить следующие **современные особенности эпидемий вирусных респираторных инфекций**.

1. *Уникальная изменчивость антигенных свойств вирусов гриппа*, которая приводит к возникновению эпидемий и пандемий. При этом среди населения, как правило, отмечается одновременное распространение нескольких типов/подтипов вирусов гриппа. В последние годы у человека чаще всего выявляли вирусы гриппа А (сероподтипы H3N2 и H1N1) и В. В сезоне 2014–2015 гг. штамм А(H1N1)pdm09 утратил доминирующую роль.
2. *Одновременная циркуляция в человеческой популяции нескольких респираторных вирусов*: риновирусов (в последние годы с ними связывают около половины всех случаев ОРВИ), возбудителей гриппа типов А и В с периодическим преобладанием одного из них, вирусов парагриппа, РСВ, коронавирусов, аденовирусов и др. У больных ОРВИ нередко наблюдается смешанная этиология заболевания: сочетание вирусов (аденовирусы и РСВ, энтеровирусы и вирусы гриппа А, возбудители парагриппа и РСВ и другие комбинации), а также ассоциации вирусов и бактерий (аденовирусы, вирусы гриппа В и *M. pneumoniae* и другие сочетания).
3. *Регистрация высокой заболеваемости ОРВИ в течение всего эпидемического периода*, особенно среди лиц, относящихся к группам риска. Отмечается преимущественное поражение детских контингентов, не имеющих стойкого противогриппозного иммунитета. Период активности ОРВИ, как правило, растянут с сентября по май.

4. *Развитие вторичных иммунных нарушений после перенесенной вирусной инфекции*, что является одной из основных причин постгриппозных осложнений (пневмонии, средние отиты, риносинуситы, пиелонефриты, холециститы, синдром поствирусной астении и др.) и обострений хронических заболеваний легких (ХОБЛ, астма, муковисцидоз).
5. *Быстро развивающаяся резистентность респираторных вирусов к этиотропным средствам*, определяющая актуальность поиска новых препаратов и подходов к рациональной фармакотерапии и требующая периодической смены противовирусных средств для лечения и экстренной профилактики этих инфекций.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии доминирования какого-либо одного инфекционного агента в развитии ОРВИ и диктуют необходимость проведения комплекса профилактических мероприятий по предупреждению эпидемических подъемов ОРВИ и поддержанию заболеваемости этими инфекциями на социально-приемлемом уровне.

ГЛАВА 2

Современные представления о наиболее значимых возбудителях ОРВИ

Респираторные вирусы имеют повсеместное распространение, а интенсивность их циркуляции зависит от времени года, возрастного состава населения и климатогеографических особенностей территорий. Наиболее актуальными возбудителями ОРВИ в последние годы, по данным международных центров слежения, признаны риновирусы, вирусы гриппа, РСВ, парагриппозные вирусы 1-го, 2-го, 3-го типов, коронавирусы, аденовирусы и др. Каждая группа респираторных вирусов имеет свои эпидемиологические особенности.

2.1. Вирусы гриппа

Возбудители гриппа относятся к РНК-содержащим вирусам рода *Influenza virus* семейства *Orthomyxoviridae* и могут вызывать заболевания у людей, птиц, свиней, лошадей, верблюдов и др. Респираторные инфекции у человека вызывают вирусы гриппа трех типов: А, В и С.

Основным местом размножения этих возбудителей является респираторный тракт, поэтому они относятся к пневмотропным вирусам.

Наиболее широко распространены в природе вирусы гриппа А, которые могут поражать как людей, так и млекопитающих и птиц. Вирусы гриппа В выделяются только у человека. Возбудители типа С чаще всего выявляются у людей, однако в последние годы в Китае появились случаи обнаружения этих патогенов у свиней. Вирусы гриппа А и В ответственны за ежегодные эпидемические подъемы заболеваемости гриппом. Несмотря на то что вирус гриппа С достаточно широко циркулирует среди населения, связанных с ним крупных эпидемий до настоящего времени не зарегистрировано.

Наибольшее значение для человечества имеют **вирусы гриппа А**, которые были причиной всех известных пандемий гриппа и доминируют при сезонных эпидемиях этой инфекции. Вирусы типа А обладают уникальной способностью к изменению своих поверхностных высокоиммуногенных белков — гемагглютинина (НА) и нейраминидазы (НА), которые выступают на наружной оболочке вируса в виде «шипов». НА обеспечивает прикрепление вирусов к эпителиальной клетке. НА отвечает за способность вирусной частицы проникать через богатую муцинами слизь к эпителиоциту, а после внутриклеточного размножения обеспечивает высвобождение почкующегося вириона из зараженной клетки, тем самым определяя высочайшую контагиозность гриппозной инфекции. Эти два антигена являются факторами агрессии вирусов гриппа: НА определяет интенсивность интоксикации, НА обладает выраженным иммунодепрессивным действием.

В настоящее время известны 17 подтипов НА и 10 подтипов НА вирусов гриппа А, циркулирующих среди людей. По данным вирусологических, иммунологических и сероархеологических исследований, начиная с 1889 г., эпидемии и пандемии были вызваны вирусами, имеющими один из трех подтипов НА (Н1, Н2 или Н3) и один из двух подтипов НА (N1 или N2).

Вирусы гриппа типа А обладают двумя видами изменчивости: точечные изменения, происходящие в НА

или в НА (дрейф), или полная замена одного из поверхностных белков на новый путем реассортации (шифт, или сдвиг), что описано в разделе 5.2.2. Каждый шифтовой или дрейфовой вариант возбудителя способен в той или иной мере преодолевать иммунитет человека, приобретенный в результате вакцинации и/или естественных контактов с ранее циркулирующими штаммами вируса гриппа А.

Высокая изменчивость вирусов гриппа А является важнейшим фактором, обуславливающим их эпидемическое распространение. Отсутствие у населения протективного иммунитета к новым вариантам вирусов гриппа и их высокая вирулентность могут привести к быстрому распространению инфекции в мире — пандемии.

По современным представлениям гриппозные пандемии имеют следующие отличительные черты:

- убиквитарный характер инфекции, вызванной вирусом гриппа с шифтовым изменением молекулы гемагглютинина (новый субтип) и (периодически) нейраминидазы;
- глобальное распространение в течение 1–2 лет с весенне-летней первичной волной;
- поражение всех возрастных групп населения на фоне низкого уровня или отсутствия популяционного иммунитета;
- постепенное вытеснение вируса-предшественника (исключение — коциркуляция вирусов гриппа А(Н3N2) + А(Н1N1) с 1977 г.);
- повышенные заболеваемость (в 3–4 раза в сравнении с текущими эпидемиями), частота клинически тяжелых форм инфекции, осложненных пневмониями, и смертность;
- опасность дезорганизации социальной жизни общества и крупные экономические потери.

Вызвавший последнюю пандемию 2009–2010 гг. вирус гриппа А/Калифорния/04/09 (Н1N1) в настоящее время циркулирует среди населения как возбудитель сезонного гриппа.

Вирусы гриппа В уступают вирусам гриппа А по уровню вирулентности, контагиозности и эпидемиологической значимости. Возбудители типа В характеризуются более медленной и плавной изменчивостью НА и выраженной консервативностью НА. Эпидемии гриппа В до 1988 г. возникали в среднем один раз в 3–4 года. Начиная с этого периода, активность вируса гриппа В резко усилилась, и эпидемии с его участием стали отмечаться через 1–2 года, а с 1993 г. практически ежегодно, кроме сезона 1997–1998 гг. Для эпидемий, вызванных гриппом В, характерна большая длительность до 3–4 недель и меньшая интенсивность эпидпроцесса.

Вирусы гриппа С обладают значительно большей стабильностью антигенных и биологических свойств и по некоторым характеристикам отличаются от других представителей семейства ортомиксовирусов. В связи с этим вирус типа С ассоциирован со спорадическими и ограниченными вспышками острых респираторных заболеваний, как правило, в детских коллективах, или единичными случаями, чаще выявляемыми в предэпидемический период или во время эпидемий гриппа А и В. Вирус гриппа С не подвержен антигенному дрейфу, поскольку мутации в гене НА не носят последовательного характера. Грипп С имеет незначительный удельный вес в инфекционной патологии человека и в большинстве случаев протекает в легкой и бессимптомной форме. В результате многолетних наблюдений установлено, что увеличение частоты выявления вирусов гриппа С нередко предшествует или сопровождает эпидемические подъемы заболеваемости гриппом А и В.

По данным А.А. Сомининой и соавт. (2001), изучавших хронологию циркуляции различных субтипов вирусов гриппа, включая локальные вспышки атипичной этиологии, наблюдается определенная периодичность смены возбудителей пандемий и эпидемий. Самый длительный цикл циркуляции отмечен у вируса гриппа А(Н3N2), названного Гонконгским вирусом, который вызвал пандемию 1968 г. Этот вирус через 11 лет вытеснил предыдущий субтип. Особенностью нового

субтипа вируса гриппа А(Н3N2) являлся пантропизм, т.е. способность инфицировать как людей, так и других млекопитающих, в том числе свиней, лошадей, а также птиц (куры, утки) в различных частях мира. Способность этого вируса к высокой антигенной изменчивости породила большое число последовательных дрейф-вариантов и позволило ему циркулировать более 30 лет.

Открытым остается вопрос о возможных местах резервации новых пандемических вирусов в биосфере. Согласно антропонозной концепции происхождения пандемий А.А. Смородинцева, поддерживаемой рядом отечественных и зарубежных ученых, среди человеческой популяции существует прослойка лиц, инфицированных давно ушедшими из циркуляции пандемическими вирусами, персистирующими в организме хозяина. Наличием латентной и персистентной инфекций некоторые исследователи объясняют механизм антигенного шифта и повторные включения в циркуляцию основных подтипов вируса гриппа А. Особый интерес в последние годы вызывают результаты геногеографических исследований, свидетельствующие о том, что у жителей Юго-Восточной Азии наблюдается длительная резервация вышедших из циркуляции штаммов в виде бессимптомных или латентных инфекций, не сопровождающихся выраженным иммунным ответом, который при определенных условиях мог бы оказать иммуноселективный прессинг на возбудителя.

По данным эпидемиологических наблюдений, в целом заболеваемость населения зависит от степени антигенной новизны вирусов гриппа. Однако только изменений свойств возбудителей для возникновения пандемии недостаточно. Одним из важнейших компонентов является состояние коллективного иммунитета, который снижается с течением времени после исчезновения возбудителя из активной циркуляции.

Источник инфекции при гриппе — больные с явными, стертыми или бессимптомными формами заболевания. Формирование вирусоносительства или хронической гриппозной инфекции не исключается, но достоверных данных об этом пока нет. Наибольшую эпидемиологическую опасность как источник инфекции представляют заболевшие гриппом, и определяют ее два фактора: коли-

чество вирусов в верхних дыхательных путях и выраженность катарального синдрома. Доза вирусов, способная инфицировать организм человека, по некоторым данным, составляет 0,1 мкл носоглоточного секрета. В инкубационном периоде из-за «запаздывания» катарального синдрома, характерного для гриппа, возбудители выделяются в небольшом количестве. В разгар заболевания, когда наиболее выражены катаральные симптомы, вирусы выделяются от больного очень интенсивно.

Опасность для окружающих представляют и реконвалесценты после нормализации температуры при наличии остаточных катаральных явлений в дыхательных путях. Ранее считалось, что вирусы гриппа быстро элиминируют из организма человека после его выздоровления. Однако некоторые из переболевших гриппозной инфекцией могут выделять вирус в течение 25–30 дней. Более того, в последние годы появились сведения о том, что вирус может персистировать в организме еще больший период времени — до нескольких месяцев. Такое длительное выделение возбудителей гриппа чаще встречается у маленьких детей и обусловлено физиологическим иммунодефицитом, а также у больных с функциональной иммунной недостаточностью, обусловленной наличием тяжелого соматического заболевания. Сроки выделения вирусов необходимо учитывать при проведении противоэпидемических и изоляционно-ограничительных мероприятий в очагах заболеваний.

Основной путь передачи гриппа — аэрогенный (воздушно-капельный и воздушно-пылевой), когда человек заражается, вдыхая выделяемый больным аэрозоль, содержащий возбудитель. Отмечен бытовой путь передачи через инфицированные предметы.

Вирусы гриппа распространяются с частицами слизи и мокроты, выделяемыми больным при кашле, чихании или разговоре. Дальность рассеивания аэрозольных частиц обычно не превышает 2–3 метров. Вокруг больного гриппом образуется зона с максимальной концентрацией

таких частиц, содержащих вирусы. Поэтому наибольшую эпидемиологическую опасность больной представляет для лиц, находящихся в непосредственной близости.

Репродукция вирусов гриппа происходит с высокой скоростью: при попадании в верхние дыхательные пути одной вирусной частицы уже через 8 ч количество вирусов составляет 10^3 , а к концу суток — 10^{23} . Такой темп размножения вирусов гриппа объясняет короткий инкубационный период.

В последние годы некоторые возбудители гриппа птиц (H7N9, H5N1, H7N7) преодолели видовой барьер и обрели способность инфицировать человека и вызывать заболевания людей. Установлена возможность алиментарного пути передачи вирусов (через инфицированное мясо птицы).

Вспышки гриппа имеют выраженную зимнюю сезонность. Наблюдения в течение многих лет за формированием эпидемического процесса гриппа показывают, что первыми в него вовлекаются дети; это является предвестником наступающей эпидемии.

Вирусы гриппа малоустойчивы во внешней среде. В экспериментах показано, что эти микроорганизмы сохраняются в воздухе помещений в течение 2–9 ч, на бумаге, картоне и тканях — 8–12 ч, на металлических предметах и пластмассе — 24–48 ч. После контакта с инфицированной поверхностью вирусы гриппа сохраняют свою жизнеспособность на коже рук в течение 8–12 мин, на поверхности стекла — 10 дней. При комнатной температуре они разрушаются в течение нескольких часов. Вирусы гриппа быстро погибают под действием практически всех применяемых в практическом здравоохранении дезинфицирующих средств и при ультрафиолетовом облучении. Нагревание до 50–60 °C инактивирует вирусы в течение нескольких минут. Возбудители гриппа способны выживать, не теряя своих инфекционных свойств, в течение многих лет. Оптимальными для размножения вирусов гриппа является температура 37 °C и слабощелочная среда. Как и другие вирусы, возбудители гриппа

не чувствительны к антибиотикам и некоторым другим химиопрепаратам, применяемым практическими врачами для лечения респираторных заболеваний.

2.2. Вирусы парагриппа

Возбудители парагриппа (ПГ) относятся к подсемейству *Paramyxovirinae* семейства *Paramyxoviridae*, объединяющему вирусы парагриппа человека 1–5-го типов, Сендай и болезни Ньюкасла. Вирусы 1-го и 3-го типов относятся к роду *Respirovirus*, а таковые 2-го, 4-го и 5-го типов принадлежат к роду *Rubulavirus*. В отличие от вирусов гриппа им не свойственна высокая вариабельность антигенной структуры. Вирусы ПГ характеризуются гемагглютинирующими и гемолитическими эффектами, реплицируются в цитоплазме, оказывая цитопатическое действие на клетки-мишени. Вирусы обладают тропностью к эпителию разных отделов дыхательных путей, особенно носа и гортани. Преобладающие клинические проявления парагриппа зависят от типа возбудителя. ПГ-1 и ПГ-2 чаще ассоциируются с развитием крупа у детей, а ПГ-3 и ПГ-4 — с заболеваниями нижних дыхательных путей (бронхиолиты, бронхопневмонии). Этиологическая значимость ПГ-5 изучена недостаточно, и в литературе имеются лишь единичные сообщения о том, что этот вирус способен поражать как верхние, так и нижние дыхательные пути.

Наибольшее распространение имеет инфекция, обусловленная ПГ-3, которой в основном свойственна осенне-весенняя цикличность. Специалисты НИИ гриппа установили связь парагриппа, так же как и РСВ и аденовирусной инфекций, с эпидемиями гриппа. Заболеваемость детей парагриппом в эпидемические по гриппу периоды в 1,5 раза выше, чем в межэпидемические. Можно предположить, что это связано с иммуносупрессией, вызванной гриппозной инфекцией. Обычно подъемы заболеваемости парагриппом повторяются один раз в четыре года. Интенсивность развития эпидемического процесса максимально

выражена при ПГ-инфекции 3-го типа, что сопровождается высоким уровнем заболеваемости и большей частотой выделения возбудителя. Активность циркуляции ПГ-1 и ПГ-2 увеличивается в осенне-зимний период, а ПГ-3 — в весенне-летнее время, в результате чего наблюдается двухволновый характер заболеваемости.

Источником инфекции при парагриппе являются больные с явными, стертыми или бессимптомными формами заболевания. Наиболее интенсивное выделение ПГ отмечено в первую неделю манифестной формы парагриппа. Имеются данные о выделении вируса в течение 36 дней от начала заболевания и даже от здоровых детей, что не исключает инфицирования окружающих.

Вирусы парагриппа довольно устойчивы в окружающей среде и могут выживать при комнатной температуре в течение 4–12 дней.

Заболеванию этой инфекцией подвержены все возрастные группы населения. Пассивный иммунитет у новорожденных, как и при других респираторных вирусных инфекциях, сохраняется до 6 месяцев. В случае инфицирования эта возрастная группа детей переносит заболевание в большинстве случаев в более легкой форме. Особенно высокая восприимчивость к парагриппу отмечается среди детей раннего возраста. Установлено, что у детей формируется кратковременный парагриппозный иммунитет, наличие которого не исключает повторного инфицирования ПГ одного и того же типа. Однако заболевание после повторного инфицирования протекает значительно легче. Парагрипп обуславливает значительную часть госпитализаций детей младше пяти лет по поводу заболеваний нижних дыхательных путей, уступая в этом отношении только РСВ-инфекции. В этой возрастной группе ПГ чаще вызывают тяжелые и среднетяжелые формы острых респираторных заболеваний и лихорадку, чем возбудители гриппа. Эпидемиологические наблюдения выявили четкую зависимость характера заболеваемости от возраста: частота тяжелых ПГ-инфекций, требующих госпитализа-

ции, после кратковременного подъема в раннем возрасте в дальнейшем значительно и неуклонно снижается.

Путь передачи инфекции — воздушно-капельный. Человек заражается, вдыхая выделяемый больным аэрозоль, содержащий возбудитель. Вспышки парагриппозной инфекции характеризуются интенсивным развитием с длительностью от 2 до 5 недель. Если очаг инфекции сформировался в организованном коллективе, то за время вспышки может переболеть 75% детей младшего возраста.

2.3. Аденовирусы

Возбудители аденовирусной инфекции относятся к роду *Mastadenovirus* семейства *Adenoviridae*. Этот род включает в себя ДНК-содержащие вирусы, среди которых по крайней мере 49 серотипов являются патогенами человека. Мастоаденовирусы различаются по степени патогенности, антигенным, гемагглютинирующим и другим свойствам. В соответствии с современной таксономической классификацией, мастоаденовирусы человека разделяются на семь видов (А, В, С, D, E, F, G), каждый из которых включает в себя от одного до 28 серотипов. Каждая группа вирусов имеет свое «излюбленное» место локализации в организме человека. Заболевания респираторного тракта чаще всего вызываются вирусами подгрупп В, С и Е; энтериты — подгрупп А, F и G; конъюнктивиты — подгруппы D.

Изучение спектра циркулирующих на территории нашей страны возбудителей аденовирусной инфекции показало, что наиболее актуальны мастоаденовирусы человека В (серотипы 3, 7), С (серотипы 2, 6) и Е (серотип 4), но в последние годы происходит их частичное замещение на другие виды и серотипы, в том числе вызывающие латентные инфекции.

Эпидемический процесс при аденовирусной инфекции характеризуется медленным развитием, длительным течением и меньшей выраженностью, чем при гриппе. Прослеживается зависимость интенсивности эпидемического процесса от серотипов аденовирусов: большая выра-

женность при циркуляции 3-го и 7-го типов, чем таковых 2-го, 4-го и 6-го типов.

Источником инфекции, как и при других респираторных вирусных инфекциях, является больной человек. Но при этой инфекции большее значение в эпидемическом процессе имеют «здоровые» вирусоносители.

Основная локализация аденовирусов — слизистая оболочка и лимфатический аппарат глотки. Кроме того, вирусы могут находиться в эпителии и региональных лимфоузлах кишечника, в конъюнктиве и роговице глаза. Длительность выделения вируса может достигать 40 дней.

Основной путь передачи инфекции — воздушно-капельный. Кроме этого, доказано большое значение пищевого (фекально-орального) и контактного (через предметы быта, воду в бассейне и др.) механизмов передачи. Установлены случаи внутриутробного инфицирования. Аденовирусы довольно устойчивы во внешней среде: они активны при комнатной температуре в течение 10–14 дней.

Заболевания, вызванные аденовирусами, регистрируются в течение всего года (с максимальными показателями в зимне-весенний период) в виде спорадических случаев и локальных эпидемических вспышек. Среди населения происходит постоянный обмен разными типами аденовирусов, поэтому они циркулируют практически постоянно. Форма заболевания дыхательных путей определяется типом аденовирусов: при манифестных клинических фенотипах болезни чаще выявляются возбудители 3-го, 4-го, 7-го, 14-го и 21-го типов, при латентных формах — 1-го, 2-го, 5-го и 6-го типов. Восприимчивость к этой инфекции особенно высока у детей. В детских дошкольных учреждениях во время вспышек переболевает от 30 до 80% детей, в школах — до 40% учащихся.

Аденовирусная инфекция более тяжело протекает у детей младшего возраста с достаточно частым присоединением пневмонии, у них же нередко наблюдается диарея. Последовательное и регулярное инфицирование организма различными разновидностями аденовирусов

и приобретение к ним протективного иммунитета происходит в первые 15–20 лет; лица пожилого возраста этой инфекцией болеют редко.

2.4. Респираторно-синцитиальный вирус

Респираторно-синцитиальный вирус относится к роду *Pneumovirus* семейства *Paramyxoviridae*. В последние годы РСВ вносит существенный вклад в заболеваемость ОРВИ за счет широкого распространения среди населения во всем мире.

РСВ отличается от других представителей своего семейства отсутствием гемагглютинина и нейраминидазы. Различают три группы РСВ по вирулентности, репродукции и чувствительности к нейтрализующим антителам: высоковирулентные, слабовирулентные и занимающие промежуточное положение. Эти микроорганизмы обладают тропностью к поверхностному эпителию слизистой нижних дыхательных путей — бронхов и бронхиол.

Наибольшая активность циркуляции РСВ отмечается в осенне-зимний период.

РСВ-инфекция относится к высококонтагиозным болезням. Зараженный человек является **источником инфекции** и опасен для окружающих в конце первой и начале второй недели заболевания. От клинически здоровых лиц РСВ выделяется менее чем в 1% случаев. В эпидемический процесс вовлекаются практически 100% детей первого года жизни и 70–80% детей более старшего возраста. Чем младше дети, тем чаще поражаются нижние дыхательные пути, тем тяжелее клиническое течение болезни.

Основной **механизм передачи** — воздушно-капельный; установлена передача инфекции через контаминированные предметы личного обихода. При комнатной температуре вирус сохраняется до 5–6 ч на инструментах, резиновых перчатках, халатах и пр. На коже рук РСВ

сохраняет жизнеспособность до 25 мин. Возбудитель высокочувствителен к действию стандартных дезинфицирующих средств и высушиванию.

Особое значение РСВ-инфекция приобретает во время эпидемических подъемов инфекций, вызванных другими респираторными вирусами, когда длительно персистирующий в организме РСВ активизируется и способствует формированию или обострению хронических воспалительных процессов в легких.

РСВ поражает людей всех возрастных групп, вызывая как спорадические заболевания, так и вспышки респираторных инфекций, наиболее ярко выраженные среди детей младшего возраста и пожилых людей. В ясельных группах детских учреждений этот вирус за короткий период может инфицировать от 80 до 100% детей. РСВ-инфекция у взрослых составляет 8–15% от общего числа ОРВИ и имеет различные варианты течения: острое, затяжное, хроническое. С РСВ связано до 70% случаев бронхитов и бронхиолитов, до 58,2% — пневмоний.

РСВ в ассоциации с другими респираторными вирусами встречается в 30% случаев. Наиболее часто смешанная инфекция наблюдается в периоды одновременной интенсивной циркуляции различных респираторных вирусов. В этиологической структуре микст-инфекций, протекающих с участием РСВ, превалируют возбудители гриппа, коронавирусы и аденовирусы.

По многолетним наблюдениям высокая заболеваемость РСВ-инфекцией среди населения отмечается в период с ноября по март, минимальная — летом. Обычно продолжительность наиболее активной циркуляции РСВ среди детей в возрасте 0–2 лет составляет 6 месяцев (с ноября по апрель), 3–6 лет — 4 месяца (декабрь–март), у школьников и взрослых — 3 месяца (декабрь–февраль). В это время заболеваемость повышается в 2,5–10 раз и более по сравнению с неэпидемическим периодом и достоверно превышает эпидемический порог. Каждые

шесть лет наблюдается резкое повышение активности РСВ среди всех возрастных групп с особенно широким охватом в период эпидемии детей младшей возрастной группы.

В последние годы РСВ приобретает особое значение как возбудитель внутрибольничной инфекции, при которой очень высоки показатели контагиозности. Во время эпидемий 20–40% новорожденных, поступающих в стационары по поводу соматических неинфекционных заболеваний, могут оказаться зараженными РСВ с развитием тяжелых поражений нижних дыхательных путей. Это же касается половины обслуживающего персонала педиатрических клиник.

2.5. Риновирусы

Риновирусы — РНК-содержащие безоболочечные вирусы, относящиеся к роду *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*. Они являются наиболее частой причиной ОРВИ и, по данным ряда современных исследований, вызывают более чем половину этих заболеваний и стоят миллиарды долларов ежегодно с учетом медицинских визитов и пропущенных рабочих дней. Чаще всего риновирусы являются причиной инфекций верхних дыхательных путей и вызывают профузный насморк.

Совершенствование молекулярных методов исследования обеспечило существенный прогресс в изучении геномной структуры вируса и позволило выделить три вида риновирусов человека (РВЧ): А, В, и С. Известно, как минимум, 113 серологических типов РВЧ. Эти вирусы отличаются высокой генетической вариативностью; серотипические рекомбинации вносят большой вклад в их разнообразие. Вирусы группы В существенно уступают таковым групп А и С по частоте выявления среди больных ОРВИ. Установлено, что геномные рекомбинации циркулирующих РВЧ А и С лежат в основе возникновения более вирулентных штаммов патогена и определяют тяжесть заболевания.

Особенностью вызванного РВЧ инфекционного заболевания является отсутствие или слабая выраженность общей интоксикации у значительного числа заболевших. Однако у детей раннего возраста эти вирусы могут приводить к развитию более тяжелых поражений. Около 30–40% случаев риновирусной инфекции вызваны двумя серотипами, 10–15% — тремя и иногда даже четырьмя серотипами возбудителя.

Источник заболевания — больной человек, который опасен для окружающих в течение 5–7 дней. По данным одних исследователей, РВЧ малоконтагиозны и редко вызывают вспышечную заболеваемость; другие, наоборот, полагают, что они обладают способностью активно индуцировать вспышки ОРВИ различной интенсивности. Представляется, что вторые ближе к истине, принимая во внимание крайне высокий уровень распространения риновирусной инфекции.

Основной путь передачи — воздушно-капельный. Возможен также контактный механизм, например с самовнесением возбудителя через контаминированные руки или предметы обихода на слизистые носа, которые являются основными входными воротами и ареной дальнейших патологических событий при этой инфекции. Но с учетом невысокой стойкости вируса во внешней среде воздушно-капельный путь имеет существенно большее значение.

РВЧ распределены повсеместно и поражают все возрастные группы. Установлен двухволновый характер заболеваемости с максимальной интенсивностью в осенний и весенний периоды. В разных регионах циркулируют разные серотипы вирусов, которые могут вызывать эпидемии продолжительностью от нескольких месяцев (доминантный тип) до нескольких лет (редко встречающиеся разновидности). По всей видимости, это также связано с социальными условиями и природными особенностями территорий.

РВЧ очень часто обнаруживаются по отдельности или в комбинации с другими патогенами у пациентов, госпита-

лизированных по поводу свистящих хрипов и пневмонии. Один или несколько РВЧ можно выявить у большинства детей и взрослых с обострением астмы; доказано, что эти вирусы играют существенную роль в обострениях других хронических заболеваний легких, таких как муковисцидоз и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). РВЧ С, как правило, вызывают более тяжелые респираторные заболевания и чаще выявляются у детей с пневмонией, обострением бронхиальной астмы и острыми эпизодами свистящих хрипов.

2.6. Коронавирусы

Подсемейство *Coronavirinae*, относящееся к семейству *Coronaviridae*, объединяет РНК-содержащие плеоморфные вирусы средней величины, оболочка которых покрыта ворсинками более редкими, чем у вирусов гриппа. Ворсинки прикрепляются к вириону посредством узкого стебля и расширяются к дистальному концу, напоминая солнечную корону во время затмения (отсюда — название подсемейства и семейства). Коронавирусы содержат сложный комплекс антигенов, способных вызывать образование вируснейтрализующих, преципитирующих и антигемагглютинирующих антител. Эти вирусы размножаются в цитоплазме инфицированных клеток. При этом дочерние вирионы появляются через 4–6 ч после инфицирования.

Подсемейство *Coronavirinae* включает в себя несколько вирусов птиц, животных и человека. Среди людей всех возрастных групп широко распространены представители двух родов коронавирусов: *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus*.

Чаще всего коронавирусная инфекция носит спорадический характер, но может быть причиной вспышек в организованных коллективах и стационарах. Описано участие коронавирусов в поражениях органов желудочно-кишечного тракта.

Со времени своего открытия в середине 1960-х годов коронавирусы человека (HCoV), представленные HCoV-OC43 (по современной номенклатуре — бета-коронавирус-1, BetaCoV-1) и HCoV-229E, считались относительно безвредными. Этот статус резко изменился с появлением в 2002 г. SARS-CoV — коронавируса, вызывающего атипичную пневмонию, или тяжелый острый респираторный синдром (SARS). Пандемия SARS унесла 774 жизней по всему миру, всего заболело более 8000 человек в 29 странах. SARS-CoV имеет зоонозное происхождение и передается человеку от летучих мышей, являющихся природным резервуаром, через несколько видов животных (например, кошек, куниц, енотовидных собак, которые продаются для потребления человеком на рынках Южного Китая). Эпидемия была остановлена в 2003 г. благодаря высокоэффективным глобальным ответным мерам общественного здравоохранения, и SARS-CoV в настоящее время не циркулирует среди людей. Вспышка SARS-CoV-инфекции, опасность ее повторного появления в человеческой популяции, а также риски возникновения других зоонозных коронавирусных инфекций вызвали большой интерес к этой группе вирусов. Вскоре после вспышки SARS были выявлены HCoV-NL63 и HCoV-HKU1. Известно, что HCoV-229E, BetaCoV-1, HCoV-NL63 и HCoV-HKU1 обычно вызывают гораздо более легкие респираторные заболевания по сравнению с атипичной пневмонией, вместе с тем эти инфекции обуславливают 10–20% случаев госпитализации детей раннего возраста и взрослых с ослабленным иммунитетом по поводу заболеваний дыхательных путей.

Основной путь передачи коронавирусной инфекции — воздушно-капельный. Во внешней среде коронавирусы нестойки, поэтому контактно-бытовой путь через предметы окружающей обстановки имеет небольшое значение в передаче этого патогена.

Источником коронавирусной инфекции, за исключением редких и тяжелых форм зоонозных инфекций (SARS и MERS), является больной человек.

Эта инфекция имеет ежегодные сезонные подъемы заболеваемости и эпидемические вспышки с интервалом в 2–3 года.

Отличительная особенность коронавирусов — это их активное участие в эпидпроцессах, вызванных другими вирусами. Удельный вес смешанных форм инфекции с участием коронавирусов достигает 70–85% случаев. Наиболее часто в ассоциацию с ними вступают вирусы парагриппа, риновирусы, бокавирусы, вирусы гриппа А, РСВ, метапневмовирусы и аденовирусы, реже — вирусы гриппа В. Больные со смешанными формами инфекций с участием коронавирусов переносят более тяжелые формы заболевания. Довольно часто коронавирусная инфекция протекает по типу острого гастроэнтерита.

Коронавирусы во внешней среде нестойки, разрушаются при температуре 56 °С за 10–15 мин.

Спектр вирусов, вызывающих ОРВИ, не ограничивается перечисленными возбудителями. Достаточно часто причиной этих заболеваний являются метапневмовирус человека, бокавирус человека, вирусы ЕСНО, Коксаки, реовирусы, вирус Эпштейна—Барр и др. Эти возбудители могут сами по себе вызвать поражение респираторного тракта и, кроме того, выявляются как коинфицирующие патогены при описанных выше этиологических вариантах ОРВИ. К сожалению, проводить этиологическую расшифровку всех случаев респираторных инфекций не представляется возможным в связи с обилием материала и техническими трудностями. Однако в условиях клинико-эпидемиологических исследований определение спектра возбудителей дает ценную информацию не только об удельном весе отдельных патогенов, но и позволяет наметить тактику лечения и профилактики ОРВИ.

ГЛАВА 3

Современные методы лабораторной диагностики ОРВИ и гриппа

Диагностировать тот или иной вариант ОРВИ только по клиническим проявлениям заболевания крайне сложно. В период эпидемического подъема заболеваемости респираторных органов практикующие врачи «первичного» звена могут при постановке диагноза учитывать наличие клинических и эпидемиологических данных. Вместе с тем расширение ассортимента химиопрепаратов и других средств против респираторных вирусов, многие из которых обладают специфическим действием в отношении конкретных вирусов, требует этиологической расшифровки ОРВИ как для лечения, так и для эффективной профилактики этих заболеваний. Установление преобладающих возбудителей является важным компонентом в планировании и проведении противоэпидемических мероприятий среди детей, посещающих различные детские коллективы.

Для постановки диагноза имеет значение эпидемиологическая ситуация в районе проживания или длительного нахождения заболевших:

- возникновение массовых однотипных заболеваний в организованных коллективах, особенно детских;
- резкий подъем респираторных заболеваний среди других нозологических форм инфекций.

Такую информацию специалисты амбулаторно-поликлинических учреждений могут получить в территориальном управлении Роспотребнадзора (ТУР), в котором ведется круглогодичный и сезонный мониторинг за инфекционной заболеваемостью и циркуляцией респираторных вирусов среди населения на обслуживаемой территории.

Возбудитель острого респираторного заболевания и точный диагноз инфекции могут быть установлены только с помощью лабораторных методов исследований. Вместе с тем в практических условиях проведение широкомасштабных лабораторных исследований не проводится по ряду причин. Эпидемический процесс ОРВИ и гриппа характеризуется быстрым нарастанием числа заболевших с коротким инкубационным периодом и со схожими клиническими симптомами и синдромами. Эпидемиологическая ситуация в регионе быстро приобретает характер эпидемии той или иной респираторной вирусной инфекции. С целью выявления этиологически значимых вирусов на основании ретроспективного и оперативного анализа при увеличении числа заболевших в эпидочагах эпидемиологами и вирусологами ТУР проводится лабораторное обследование заболевших. Результаты этого исследования включаются в комплекс противоэпидемических мероприятий и при наличии других компонентов (клинические симптомы, основные дифференциальные признаки, эпидемиологическая обстановка в этом и близлежащем регионе, в стране и мире и др.) могут быть использованы для постановки диагноза ОРВИ или гриппа. Такая система наблюдения за циркуляцией респираторных вирусов, применяемая в нашей стране в течение многих лет, показала свою целесообразность и эффективность как с эпидемиологических, так и с экономических позиций.

Обязательное подтверждение диагноза ОРВИ лабораторными методами проводится:

- *в эпидемических очагах* — для выявления источника инфекции и адекватного проведения противоэпидемических мероприятий;

- *в стационарах* — при лечении тяжелых форм болезни для рационального выбора противовирусных препаратов, эффективных против конкретного возбудителя;
- *в регионах* — ежегодно для проведения мониторинга за циркулирующими среди населения вирусами с последующим изучением их свойств.

Для установления возбудителя и этиологической расшифровки ОРВИ в современных условиях могут применяться следующие методы лабораторной диагностики:

- иммуноферментный анализ (ИФА);
- метод иммунофлюоресценции;
- радиоиммунологический анализ;
- иммуноэлектронная микроскопия;
- серологический, вирусологический и бактериологический методы (последний — для выявления коинфицирующих бактерий и своевременной верификации вторичной бактериальной инфекции).

В практическом здравоохранении для постановки диагноза ОРВИ у заболевших или контактировавших с ними наибольшее применение имеют методы иммунофлюоресценции и ИФА.

3.1. Метод иммунофлюоресценции

Метод иммунофлюоресценции более эффективен в первые дни заболевания ОРВИ. Он основан на выявлении антигенов вируса в цитоплазме эпителиальных клеток носа и носоглотки. Применение этого метода позволяет одновременно исследовать большое количество клинических образцов и быстро, через 1–2 ч, получать результаты исследований. Метод иммунофлюоресценции наиболее часто используют в очагах ОРВИ и гриппа, особенно в организованных коллективах, для выявления источника и уточнения диагноза. Мазки из зева и носа обычно берут врачи-отоларингологи или специально подготовленные медицинские работники. Пробы доставляют в лабора-

тории территориального управления Роспотребнадзора в специальном контейнере.

3.2. Метод иммуноферментного анализа

Метод ИФА не обладает такой экспрессностью, однако имеет довольно высокую чувствительность и обеспечивает точность при идентификации респираторных вирусов, исключая неспецифические реакции. С помощью ИФА можно проводить количественное определение вирусных антигенов и диагностику инфекционных заболеваний вирусной этиологии в динамике, что является важным при проведении мониторинга инфекционного процесса. Эти исследования чаще проводят в лечебно-профилактических учреждениях для контроля за эффективностью лечения у больных с тяжелым клиническим течением.

3.3. Серологические методы

Чаще всего применяются серологические тесты для определения нарастания титров антител в парных образцах сыворотки в реакции связывания комплемента (РСК), реакции нейтрализации (РН) и реакции торможения гемагглютинации (РТГА). Для исследования берут у пациента кровь из вены.

При **гриппе** парные образцы сыворотки берут с интервалом 7–15 дней, диагностическим является повышение титров антител в 4 раза. В период эпидемического подъема при выраженной клинической картине гриппа диагностическое значение имеет двукратное увеличение титра антител.

При **парагриппе** титр антител нарастает медленнее, через 3–4 недели, с увеличением в 2–4 раза.

При **аденовирусной инфекции** серологическую диагностику проводят в РСК в парных образцах сыворотки, взятых с интервалом 2–3 недели. Диагностическим ти-

тром является обнаружение четырехкратного и большего нарастания титра антител во второй пробе. Учитывают и двукратное повышение титра антител в эпидемических очагах аденовирусной инфекции.

При **РСВ-инфекции** при ретроспективной диагностике по общепринятой методике результативность РСК возрастает с увеличением интервала времени между взятием парных образцов сыворотки до 5–6 недель.

3.4. Метод полимеразной цепной реакции

Перечисленные выше методы лабораторной диагностики далеко не всегда отвечают требованиям, которые предъявляются на современном этапе. Каждый из них имеет определенные недостатки и ограничения. Так, серологические методы длительны в постановке и поэтому неудобны как для медицинского персонала, так и для пациентов. Культуральные методы диагностики трудоемки, требуют значительных материальных затрат, а также должны проводиться до начала этиотропной терапии, что практически невозможно, учитывая скорость патогенеза и развития клинической симптоматики ОРВИ, а также вероятность возникновения в короткие сроки осложнений. Все это диктует необходимость поиска и внедрения в практику новых высокоспецифичных и чувствительных методов выявления респираторных вирусов.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) объединяет все основные положительные качества других методик — быстроту исследования, малый объем клинического материала, возможность его длительного хранения, не только качественный, но и количественный анализ, высокочувствительность и специфичность и др. Одно из преимуществ метода — возможность обнаружения вирусов в различном материале: носоглоточных аспиратах, мазках из зева и носа, смывах из носоглотки, мокроте, трахеобронхиальных аспиратах, плазме крови, моче, фекалиях и др. Методика ПЦР позволяет идентифициро-

вать от двух до девяти различных вирусов одновременно в «одной пробирке», что существенно ускоряет процесс и делает его менее дорогостоящим, не ухудшая при этом качества результатов исследования.

Особую значимость метод ПЦР приобретает в современных условиях, когда велика опасность возникновения нового штамма вируса гриппа с пандемическим потенциалом, т.е. способным вызвать пандемию гриппа. ПЦР-метод в сравнении с культуральными методами является безопасным для персонала, что особенно важно при работе с высокопатогенным микроорганизмами, к которым относится вирус гриппа. В сравнении с серологическими методами ПЦР позволяет выявлять вирусы гриппа на самых ранних стадиях инфекции задолго до появления антител, что дает лечащим врачам и эпидемиологам возможность начать своевременное лечение и проведение противоэпидемических мероприятий.

ГЛАВА 4

Основные клинические проявления и дифференциальные признаки гриппа и ОРВИ

Общее в патогенезе большой и многоликой группы ОРВИ — это проникновение возбудителя в организм человека через респираторный тракт. Все респираторные вирусы имеют свойство размножаться в эпителии слизистых дыхательных путей, который является первым и основным местом, где локализуется патологический процесс.

В Европейском руководстве ВОЗ по эпиднадзору за гриппом среди людей представлены стандартные определения острой респираторной инфекции (ОРИ) и гриппоподобного заболевания (ГПЗ), лечение которых осуществляется в амбулаторных условиях, а также требующей госпитализации тяжелой ОРИ (ТОРИ).

ОРИ характеризуется острым началом болезни и наличием по крайней мере одного из следующих четырех респираторных расстройств: кашель, боль в горле (фарингит), одышка, насморк, а также клиническим заключением о том, что заболевание обусловлено инфекцией. ОРИ может протекать с повышением или без повышения температуры тела.

ГПЗ: острое развитие лихорадки $> 38^{\circ}\text{C}$ и кашель или боль в горле (фарингит) при отсутствии иного диагноза.

Диагноз ТОРИ (для пациентов в возрасте 5 лет и старше) ставится в случае заболевания, возникшего в течение предшествующих 7 дней, потребовавшего госпитализации и характеризующегося следующими проявлениями: лихорадка $> 38^{\circ}\text{C}$, кашель или боль в горле (фарингит), а также одышка или затруднение дыхания. При этом в руководстве подчеркивается, что у взрослых ТОРИ не является эквивалентом классической пневмонии и не всегда проявляется в виде пневмонии.

Каждая группа респираторных вирусов имеет те или иные преимущественные зоны поражений в респираторном тракте. Так, риновирусы инфицируют эпителиальный покров носовых ходов и носоглотки, что клинически проявляется ринитом и/или назофарингитом. При гриппе обычно развивается трахеит или трахеобронхит. При аденовирусных инфекциях, кроме ринита, часто развивается фарингит, тонзиллит с выраженным экссудативным компонентом, нередко в сочетании с конъюнктивитом. При парагриппозной инфекции поражается гортань, поэтому в клинической картине преобладает ларингит, нередко развивается ложный круп. При РСВ-инфекции наблюдается преимущественное поражение нижних дыхательных путей — бронхит, бронхиолит.

Нацелить врача на то или иное респираторное заболевание вирусной природы могут результаты мониторинга за циркуляцией респираторных вирусов в регионе, прогноз на предстоящий эпидсезон, знание эпидемиологических особенностей, основных клинических симптомов и вариантов течения ОРВИ и гриппа.

4.1. Грипп

Грипп — острая респираторная антропонозная инфекция, вызываемая вирусами гриппа типов А, В и С, с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся массовым распространением, кратковременной лихорадкой, интоксикацией, поражением эпителия слизи-

стой оболочки респираторного тракта, а также развитием большого числа осложнений.

В соответствии с МКБ-10 определяют:

J10 — Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа;

J10.0 — Грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован;

J10.1 — Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа идентифицирован;

J10.8 — Грипп с другими проявлениями, вирус гриппа идентифицирован;

J11 — Грипп, вирус не идентифицирован;

J11.0 — Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован;

J11.1 — Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа не идентифицирован;

J11.8 — Грипп с другими проявлениями, вирус гриппа не идентифицирован.

Стандартного определения случая заболевания нет.

Грипп характеризуется внезапным началом, циклическим течением, выраженным токсикозом и поражением верхних дыхательных путей.

Длительность инкубационного периода при гриппе может колебаться от нескольких часов до 3 и даже до 7 дней, но чаще всего этот период составляет 1–2 дня. Уже в инкубационном периоде развивается вирусемия, которая клинически проявляется токсическим действием на нервную и сосудистую системы. Эти процессы приводят к нарушению функциональных свойств иммунокомпетентных клеток и далее к развитию транзиторного иммунодефицита.

Можно выделить следующие последовательные фазы инфекционного процесса при гриппе: проникновение и размножение вируса в эпителиальных клетках дыхательных путей, выход патогена из инфицированных эпителиоцитов, разрушение пораженных клеток, развитие катарального синдрома, вирусемия, токсемия, реконвалесценция, формирование иммунитета.

Репликация вирусов гриппа в респираторном эпителии приводит к тому, что пораженные клетки подвергаются дегенерации, некрозу и отторжению. Эти процессы приводят к накоплению различных микроорганизмов в слизистой оболочке носоглотки и бронхов и, как следствие, присоединению вторичных бактериальных инфекций, усиливающих воспалительные и аллергические реакции организма. Факторы внешней среды (например, переохлаждение) способствуют нарушению функций обкладочных (слизистых и бокаловидных) клеток эпителия и более быстрому проникновению вируса в организм.

Значительное влияние на клиническое течение гриппа оказывают возраст инфицированных и состояние их иммунной системы; большое значение имеют свойства самого вируса (вирулентность, устойчивость, способность передаваться от человека к человеку и т.д.), образ жизни и ряд других причин.

Клиническая симптоматика гриппа подразделяется на два четко очерченных синдрома: интоксикационный и катаральный. Тяжесть течения гриппа определяется выраженностью и продолжительностью интоксикации, характеризующейся острым началом с повышением температуры тела, которая в течение нескольких часов достигает высоких цифр (до 39–40 °С и выше). Лихорадка при неосложненном гриппе продолжается от 2 до 5 дней, затем температура тела снижается чаще укороченным лизисом. В небольшом проценте случаев наблюдается второй подъем температуры на 3–4-й день, что обуславливает двухфазный характер лихорадки даже в отсутствие явных признаков вторичной бактериальной инфекции.

Один из ведущих признаков интоксикации — головная боль преимущественно в лобной части. Кроме того, больные ощущают общую слабость, разбитость, а также мышечные и суставные боли. В тяжелых случаях наблю-

даются гипертермия, адинамия, головокружение, обморочные состояния, нарушение сознания; у детей или ослабленных пациентов возможны судорожный синдром и менингизм.

Часто в начале заболевания гриппом катаральный синдром со стороны верхних дыхательных путей может отсутствовать или начаться на 2–4-е сутки заболевания с появления насморка вплоть до сукровичных выделений. Больные испытывают неприятные ощущения, связанные с сухостью слизистых оболочек носа, которые имеют застойно-гиперемированный и отечный вид. Набухание носовых раковин затрудняет дыхание через нос. Ринорея у заболевших гриппом в первые дни скудная или отсутствует, позднее появляются серозные, слизистые или сукровичные выделения из носа. Слизистая оболочка задней стенки глотки и миндалин синюшная, гиперемирована и суховата. Пациенты жалуются на першение и сухость в глотке. Язык чистый, влажный или слегка обложен. Глазные симптомы при гриппе проявляются в виде светобоязни, слезотечения, жжения и боли в глазных яблоках и являются одним из дифференциально-диагностических признаков этого инфекционного заболевания. Характерен внешний вид больного: гиперемия щек, горячая влажная кожа, красные слезящиеся глаза, отечность век и сужение глазных щелей.

Одно из типичных проявлений гриппа — трахеобронхит, сопровождающийся саднением и болью за грудиной и мучительным сухим кашлем. При обследовании у больного отмечаются приглушенные тоны сердца, частота пульса соответствует повышению температуры тела, но возможны как брадикардия, так и тахикардия. Артериальное давление чаще снижено. В периферической крови при неосложненном гриппе выявляется лейкопения с нейтропенией и умеренный палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле. СОЭ обычно нормальная или умеренно увеличенная.

Длительность заболевания неосложненным гриппом обычно не превышает 3–5 дней. В последние годы отмечается тенденция к увеличению периода клинических проявлений болезни, в некоторых случаях — до 3 недель. Известны факты выделения вирусов гриппа из организма больного на 14–24-е сутки от начала заболевания. Выраженная астения — синдром поствирусной астении (СПА) — может сохраняться в течение одного месяца и дольше.

Прогноз при неосложненном течении заболевания в большинстве случаев благоприятный.

Осложнения наблюдаются в 10–15% случаев. Часто присоединяется вторичная бактериальная инфекция, как правило, за счет реактивации патогенных и условно-патогенных бактерий, колонизирующих слизистые дыхательных путей еще до вирусной инвазии. Наиболее частым осложнением при гриппе является пневмония. Возможно развитие инфекционно-токсического шока, геморрагического синдрома и отека легких. Тяжелая молниеносная форма гриппа может привести к смерти на 2–3-и сутки вследствие острого геморрагического отека легких на фоне резко выраженного интоксикационного синдрома. Наиболее грозным осложнением у больных гриппом является отек мозга.

Часто у заболевших гриппом наблюдают обострения ранее имевшихся хронических заболеваний: сахарного диабета, бронхиальной астмы, ХОБЛ и др. В основе патогенеза некоторых из них лежат проявления ДВС-синдрома. В период эпидемий учащаются случаи инсультов и инфарктов миокарда, острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

По тяжести течения выделяют следующие формы гриппа:

- *легкую* (удовлетворительное состояние больного с кратковременным повышением температуры тела до 38 °С);
- *среднетяжелую* (выраженные интоксикационные и катаральные симптомы с лихорадкой до 39 °С в течение 4–5 дней);

- *тяжелую* (быстро развивающиеся и резко выраженные симптомы интоксикация и слабость; длительная лихорадка выше 39 °С; часто геморрагические, легочные и сердечно-сосудистые осложнения);
- *крайне тяжелую* (крайняя выраженность и быстротечность заболевания; лихорадка более 40 °С в течение 5 дней и более, нейротоксикоз с отеком мозга; сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность; кровоизлияния в жизненно важные органы; ДВС-синдром; респираторный дистресс-синдром; часто летальный исход).

По характеру течения болезни выделяют *типичную*, *атипичную* (без лихорадки и/или симптомов интоксикации и/или трахеита) и *молниеносную* формы гриппа.

В последние годы увеличилось количество случаев гриппа в сочетании с другими вирусными инфекциями (микст-инфекции), вызванными аденовирусами, энтеровирусами, парамиксовирусами, РСВ (чаще у детей и ослабленных пациентов) и др. В таких случаях заболевание протекает тяжелее, а диагностика только на основании клинической симптоматики оказывается затруднительной и требует дополнительных исследований.

4.2. Парагрипп

Парагрипп — антропонозное острое респираторное вирусное заболевание, характеризующееся умеренно выраженной общей интоксикацией, поражением верхних дыхательных путей, преимущественно гортани.

Стандартного определения случая заболевания нет.

В МКБ-10 различают следующие варианты инфекции:
J12.2 — Пневмония, вызванная вирусом парагриппа;
J20.4 — Острый бронхит, вызванный вирусом парагриппа.

Инфекционное заболевание, вызванное ПГ, отличается от гриппа постепенным развитием, при котором мак-

симптомальная выраженность клинической симптоматики достигается в течение 2–3 дней. Проявления интоксикации при этой инфекции выражены меньше, чем при гриппе, и непродолжительны. При неосложненном течении продолжительность интоксикации не превышает 2–3 дней, катаральные симптомы сохраняются до 10 суток.

У детей первые симптомы заболевания начинаются с ринита или фарингита на фоне субфебрильной или фебрильной температуры. Температура тела при развитии инфекции обычно в пределах 37,5–38,5 °С, реже может подниматься до более высоких цифр в течение 2–7 дней, чаще нормализуется к 3–5-м суткам. Ранним и типичным для ПГ-инфекции является поражение гортани: ларингит или ларинготрахеит с осиплостью голоса и сухим грубым лающим кашлем. В тяжелых случаях это заболевание может сопровождаться развитием ларингоспазма и стеноза гортани (синдром ложного крупа). В 30–40% парагрипп может сопровождаться вовлечением в инфекционный процесс бронхов и развитием в них воспаления. Возможно развитие пневмонии.

Наибольшее значение парагрипп имеет у детей младшего возраста: он занимает второе место среди причин пневмоний и бронхиолитов, уступая в этом отношении только РСВ-инфекции. У детей при развитии ложного крупа и отсутствии эффективных мероприятий возможно быстрое прогрессирование стеноза гортани вплоть до асфиксии и летального исхода. В случае стеноза гортани II степени необходима неотложная госпитализация в лор-отделение, так как может возникнуть потребность в срочной интубации и трахеотомии.

Роль ПГ в респираторной патологии взрослых не столь велика; парагрипп у них проявляется в основном в виде насморка, либо иннаппарантных форм инфекции. Вместе с тем в последние годы примерно у 10% больных парагрипп может сопровождаться выраженным симптомом интоксикации, что затрудняет его дифференциальную диагностику с гриппом.

4.3. Аденовирусная инфекция

Аденовирусная инфекция — острая антропонозная вирусная инфекция, поражающая слизистые оболочки верхних дыхательных путей, глаз, кишечника, лимфоидную ткань и протекающая с умеренно выраженной интоксикацией.

Стандартного определения случая заболевания нет.

По МКБ-10 различают:

A08.2 — Аденовирусный энтерит;

A85.1 — Аденовирусный энцефалит;

A87.1 — Аденовирусный менингит;

B30.0 — Кератоконъюнктивит, вызванный аденовирусом;

B30.1 — Конъюнктивит, вызванный аденовирусом;

B34.0 — Аденовирусная инфекция неуточненная;

J12.0 — Аденовирусная пневмония.

Инкубационный период колеблется от 4 до 14 дней (чаще 5–7 дней), в течение которых больной опасен для окружающих. Возбудитель выделяется из организма с секретом верхних дыхательных путей до 25-го дня болезни, а с фекалиями — более 1,5 месяцев. Эти свойства аденовирусов необходимо учитывать при оказании медицинской помощи больным на дому и проведении в семье профилактических мероприятий.

Обычно заболевание начинается остро с повышения температуры тела и симптомов интоксикации. Лихорадка в типичных случаях продолжительная, длится до 6–14 дней, нередко носит двухволновый характер даже без бактериальных осложнений.

Наиболее часто воспалительный процесс локализуется во входных воротах инфекции: на слизистых оболочках верхних дыхательных путей и конъюнктиве. Размножение вируса далее может происходить в кишечнике, лимфатических узлах, что обуславливает широкий диапазон клинических проявлений, в том числе нехарактерных для большинства ОРВИ: лимфаденопатия, диарея, гепатоспленомегалия.

Для инфекционного заболевания аденовирусной этиологии характерна выраженность и продолжительность катарального симптома в носоглотке. В самом начале активного инфекционного процесса отмечается затруднение носового дыхания из-за отека слизистой носа, затем начинается стадия обильного серозно-слизистого ринита, переходящая в фарингит с выраженным экссудативным компонентом. На этом этапе кашель из сухого переходит во влажный с обильным количеством мокроты. У больных аденовирусной инфекцией отмечается одутловатость лица, век, отечность задней стенки глотки, миндалин, в том числе и носоглоточных. Наиболее характерным для этой инфекции является увеличение всех групп лимфоузлов.

Аденовирусная инфекция тяжелее протекает у детей младшего возраста с достаточно частым присоединением пневмонии, у них же нередко развиваются бронхит и острый ларинготрахеобронхит, сопровождающийся осиплостью голоса, появлением грубого «лающего» кашля, развитием стенотического дыхания. В случаях возникновения синдрома ложного крупа, в отличие от дифтерии, афонии не бывает.

У детей при заболевании аденовирусной инфекцией нередко наблюдается диарея.

Лица пожилого возраста болеют редко.

Способность аденовирусов к размножению в эпителиальных клетках дыхательных путей, конъюнктивы и кишечника с возникновением в отдельных случаях гематогенной диссеминации создает широкий диапазон клинических проявлений этой инфекции, включая генерализованную лимфоаденопатию, распространенную экзантему, острый неспецифический мезаденит и др.

По преобладанию тех или иных симптомов и их сочетанию выделяют несколько основных форм болезни:

- ринофарингит;
- ринофаринготонзиллит;

- ринофарингобронхит;
- фарингоконъюнктивит (фарингоконъюнктивальная лихорадка);
- конъюнктивит и кератоконъюнктивит;
- пневмония и др.

Для любой из клинических форм аденовирусной инфекции характерна совокупность поражения респираторного тракта и других органов (конъюнктивит, диарея, мезаденит и др.). Исключение составляет кератоконъюнктивит, который может протекать изолированно.

Для дифференциальной диагностики аденовирусных инфекций важной особенностью является то, что при них часто наблюдается поражение глаз, обычно в виде конъюнктивита. Конъюнктивит (катаральный, фолликулярный или пленчатый) обычно начинается с поражения одного глаза; спустя несколько дней присоединяется воспаление другого глаза, чаще оно менее выражено. Характерны светобоязнь, ощущение «песка» в глазах.

Для постановки диагноза ОРВИ аденовирусной этиологии имеет значение последовательное развитие симптомов с достаточно длительным (до 7–14 дней) лихорадочным периодом. Отсутствуют характерные для гриппа симптомы токсикоза в виде мышечных болей, болей в глазных яблоках (ретроорбитальные), повышенной потливости.

Прогноз при неосложненном течении аденовирусной инфекции благоприятный.

Осложнения могут возникнуть на любом сроке заболевания и зависят от присоединения/реактивации патогенной бактериальной флоры. Наиболее часто встречаются пневмонии, ангины, реже — гаймориты, фронтиты. Наиболее тяжелое осложнение при аденовирусной инфекции — очаговая или сливная пневмония, с присоединением которой состояние больного значительно ухудшается, лихорадка усугубляется до 39–40 °С, появляется одышка и цианоз. При этом у пациента усиливаются кашель

и явления интоксикации. Лихорадка может сохраняться в течение достаточно длительного периода, иногда до 2–3 недель, а изменения в легких (клинические и рентгенологические) — до 30–40 дней от начала болезни.

Диспансерное наблюдение за переболевшими осуществляется только в случае осложненной формы инфекции в течение 3–6 месяцев.

4.4. Респираторно-синцитиальная инфекция

Респираторно-синцитиальная инфекция — острое заболевание, вызываемое респираторно-синцитиальным вирусом, проявляющееся преимущественным поражением нижних дыхательных путей, у новорожденных и детей раннего возраста с развитием бронхита, бронхиолита и/или пневмонии.

Стандартного определения случая заболевания нет.

В соответствии с МКБ-10 различают:

J12.1 — Пневмония, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом;

J20.5 — Острый бронхит, вызванный респираторно-синцитиальным вирусом;

J21.0 — Острый бронхиолит, вызванный респираторно-синцитиальным вирусом.

Инкубационный период колеблется от 3 до 6 дней, в среднем 4 дня.

Заболевание характеризуется постепенным развитием и в начальном периоде клинически напоминает другие ОРВИ. РСВ-инфекция начинается на фоне нормальной или субфебрильной температуры проявлениями ринита, ринофарингита и бронхита. Кашель в первые дни болезни сухой, приступообразный, продолжительный, в последующем влажный с легко отделяемой мокротой. В неосложненных случаях у детей старшего возраста и взрослых лихорадка продолжается 2–7 дней, и болезнь заканчивается полным выздоровлением. У детей младшего возраста

часто развивается второй период, для которого характерно вовлечение в процесс нижних дыхательных путей с проявлениями дыхательной недостаточности и астматического синдрома. К числу редких форм РСВ-инфекции относят заболевания взрослых и детей с преимущественным поражением нервной системы, сопровождающиеся судорогами, рвотой, менингеальными симптомами, головными болями, нарушением сна.

Ведущий клинико-дифференциальный критерий — раннее обнаружение клинических признаков бронхита и бронхиолита. Характерные симптомы — затрудненное дыхание, иногда удушье, обычно недлительное (от нескольких часов до 1–2 дней) — являются эквивалентом астматического синдрома, весьма типичного для РСВ-инфекции у детей. Описана способность РСВ длительное время существовать в организме человека, не проявляя себя. Однако при ослаблении защитных свойств организма, особенно в период эпидемического подъема других ОРВИ или гриппа, этот вирус может активизироваться и вызывать тяжело протекающие инфекции.

В зависимости от места локализации вирусного поражения дыхательных путей различают клинические варианты РСВ-инфекции:

- ринофарингит;
- бронхит;
- бронхиолит;
- пневмонию.

Заболевание может протекать циклически, однако чаще оно приобретает характер затяжного или хронического течения.

Частые осложнения при РСВ-инфекции — средний отит и пневмония.

Дифференциальную диагностику проводят с гриппом и другими ОРВИ, аллергическим ринитом, риносинуситом, ларинготрахеобронхитом, бронхиальной астмой, бронхитом, бронхиолитом и пневмонией другой этиологии. При этом необходимо учитывать, что при РСВ-ин-

фекции симптомы бронхита преобладают над симптомами поражения верхних отделов дыхательного тракта при слабовыраженной интоксикации. Для детей раннего возраста характерно острое начало с быстрым развитием симптомов бронхиолита и пневмонии.

РСВ часто присоединяется к другим вирусным или бактериальным респираторным заболеваниям. РСВ-инфекция может развиваться на фоне хронических заболеваний (ХОБЛ, астма), вызывая их обострение.

4.5. Риновирусная инфекция

Риновирусная инфекция — острое антропонозное вирусное заболевание с преимущественным поражением слизистой оболочки носа.

Стандартного определения случая нет.

В соответствии с МКБ-10 выделяют:

J20.6 — Острый бронхит, вызванный риновирусом.

Риновирусная инфекция начинается симптомами поражения слизистой оболочки носа и носоглотки. Ведущим симптомом болезни является ринорея. Наблюдаются также сухость, першение и боль в горле, кашель. Заболевание сопровождается отсутствием или слабовыраженной общей интоксикацией. Риновирусную инфекцию следует отличать от других ОРВИ. При проведении дифференциальной диагностики необходимо помнить, что заболевание начинается остро и проявляется заложенностью носа, небольшим общим недомоганием. Развивается катаральный ринит с обильным серозным, а затем слизистым отделяемым. Может присоединиться сухой кашель. Основной и постоянный синдром — насморк. Обращает на себя внимание несоответствие его выраженности и незначительности общетоксических явлений (субфебрильная или нормальная температура тела, удовлетворительное общее состояние).

4.6. Коронавирусная инфекция

Коронавирусная инфекция — острое вирусное заболевание, клинически характеризующееся слабовыраженной интоксикацией и преимущественным поражением верхних отделов респираторного тракта.

Стандартного определения случая нет.

В соответствии с МКБ-10 различают:

V34.2 — Коронавирусная инфекция неуточненная;

U04.9 — Тяжелый острый респираторный синдром.

Инкубационный период длится около 2–3 дней. Заболевание начинается остро и сопровождается слабовыраженной или умеренной интоксикацией. Нередко коронавирусная инфекция начинается диспепсическими проявлениями или рвотой. Коронавирусы, за исключением MERS-CoV, вызывают преимущественно нетяжелое поражение дыхательных путей, как правило, их верхних отделов. Гораздо реже и главным образом у детей заболевание может сопровождаться бронхитами с поражением бронхов крупного и среднего калибра.

Температура тела чаще нормальная или субфебрильная. В последнем случае период повышения температуры тела не превышает 3–5 дней.

Катаральные симптомы обычно выражены незначительно и довольно быстро (в течение 5–7 дней) претерпевают обратное развитие.

Особых клинических проявлений, характерных для этой респираторной инфекции, не выявлено. Она может быть сходна с болезнями, обусловленными РСВ, вирусами парагриппа, но чаще — с риновирусной инфекцией. Отчасти это можно объяснить тем, что коронавирусы в большинстве случаев выявляются в ассоциации с одним или несколькими другими респираторными вирусами.

Заболевание, как правило, протекает легко (71%) или в среднетяжелой форме (20%). Отмечаются уме-

ренно выраженные признаки общей интоксикации в виде общего недомогания (40–60%), головной боли (60–85%), озноба (20–30%). Поражение верхних дыхательных путей проявляется в виде выраженного ринита с наличием значительного количества слизистых и гнойно-слизистых выделений из носа. Кроме того, заболевание часто сопровождается фарингитом, реже ларингитом и трахеитом. Иногда отмечают поражение не только верхних, но и нижних отделов респираторного тракта, проявляющееся кашлем, болью в грудной клетке при дыхании, свистящими хрипами, затруднением дыхания.

У детей коронавирусная инфекция протекает клинически более выражено, чем у взрослых. Кроме вышеперечисленных симптомов, в процесс вовлекаются гортань, наблюдается увеличение шейных лимфатических узлов. Почти в 25% случаев отмечается кашель, свидетельствующий о распространении воспалительного процесса в нижние отделы респираторного тракта. Нередким осложнением этой инфекции является развитие пневмонии. У некоторых больных выявляется кратковременное увеличение размеров печени. Коронавирусная инфекция может протекать также по типу острого гастроэнтерита.

Подтверждением диагноза коронавирусной инфекции являются лабораторные исследования, которые пока не вошли в широкую практику.

Ближневосточный респираторный синдром (MERS), вызываемый новым коронавирусом (MERS-CoV), пока не имеет большой актуальности для России. Но врачам нельзя терять бдительности в случаях развития тяжелой пневмонии, особенно сопровождающейся почечной недостаточностью, у пациентов, вернувшихся после участия в массовых религиозных мероприятиях (хаджа или умры) из Саудовской Аравии. MERS характеризуются очень высокими показателями смертности и отсутствием эффективных методов лечения.

4.7. Дифференциально-диагностические признаки ОРВИ и гриппа

Современные технологии лечения и методы профилактики ОРВИ предусматривают использование противовирусных препаратов, влияющих на разные этапы жизнедеятельности вирусов. Некоторые из этих препаратов обладают специфическим действием в отношении конкретных вирусов. В связи с этим врачи практического здравоохранения должны уметь их применять и, соответственно, знать клинические особенности ОРВИ. Несмотря на сложность дифференциальной диагностики группы респираторных инфекций, существуют некоторые клинические симптомы, характерные для каждой из нозологических форм, позволяющие клиницистам предположить вероятную этиологию болезни и как можно раньше начать этиотропную терапию.

Клинико-дифференциальными признаками, характеризующими **грипп**, являются сильный токсикоз, определяющий длительность и тяжесть течения гриппа, и быстротечность развития симптомов. Большинство заболевших испытывает сильную боль в лобной части, области надбровных дуг, висков, глаз, в поясничных и икроножных мышцах и суставах. Характерен внешний вид больных гриппом — гиперемия и одутловатость лица, выраженная инъекция сосудов склер и конъюнктив, повышенная потливость, поражение мелких сосудов, цианоз губ и слизистых оболочек, геморрагические проявления. Отмечается запаздывание катаральных симптомов на несколько часов или 1–2 дня, умеренный ринит (в среднем от 3 до 6 дней), сухость слизистой оболочки носа и глотки. Часто выявляются трахеит и поражения крупных бронхов. На основании этих симптомов в совокупности с наличием подъема заболеваемости гриппом в регионе врач может назначить лечение. Описанная симптоматика характерна для заболевания средней тяжести. В тяжелых случаях гриппа может наблюдаться сильнейшее голово-

кружение, кровотечения, судорожный синдром, даже нарушение сознания. Такие больные должны лечиться в стационаре.

Дифференциальным признаком **при парагриппе** является постепенное развитие клинической картины, достигающей максимума в течение 2–4 дней. Практически всегда отмечается насморк, затруднение носового дыхания. Однако наиболее характерной чертой являются проявления ларингита: осиплость, вплоть до потери голоса, сухой «лающий» кашель, на основании чего можно заподозрить парагрипп и назначать лечение, эффективное при этом заболевании. У 10% больных парагриппозная инфекция может сопровождаться выраженным симптомом интоксикации, схожим с гриппом.

Постепенное начало болезни с признаками ринита и бронхита с одышкой, напоминающей астматический приступ, характерно для **РСВ-инфекции**. Больные, особенно дети младшего возраста, испытывают затрудненное дыхание, чувство удушья. Бронхит быстро претерпевает обратное развитие. Присоединение к РСВ-инфекции других вирусов определяет особенности клинической картины болезни: при сочетании с гриппом характерны высокая температура, выраженные симптомы интоксикации, геморрагический синдром, трахеит; с парагриппом — часто субфебрильная температура, слабовыраженные общетоксические симптомы, наличие ларингита.

Дифференциальными признаками **аденовирусной инфекции** являются экссудативный характер поражения дыхательных путей с отеком слизистой оболочки глотки и носа, длительность и волнообразный характер лихорадки. Ринит проявляется обильным серозно-слизистым отделяемым, выраженной заложенностью носовых ходов. Фарингит сопровождается гиперплазией глоточных лимфоидных образований; может быть лакунарная и фолликулярная ангина. Часто наблюдается поражение глаз, обычно в виде конъюнктивита, и генерализованная лимфаденопатия. Аденовирусная инфекция может

сопровождаться диарейным синдромом («кишечный грипп»).

Наличие групповых заболеваний в семье или коллективе, протекающих преимущественно в легкой форме и сопровождающихся ринитом с обильным серозным отделяемым из носа при отсутствии лихорадки и общей интоксикации, может свидетельствовать о наличии **рино-вирусной инфекции**.

Отсутствие типичного симптомокомплекса при **коронавирусной инфекции** и высокая частота участия коронавирусов в респираторных микст-инфекциях затрудняет дифференциальную диагностику с риновирусной инфекцией (легкая форма) и парагриппом (среднетяжелые и тяжелые формы). В отличие от риновирусной инфекции при коронавирусной инфекции начальный период характеризуется более выраженным токсикозом и ринореей, болезнь реже сопровождается кашлем. Больным коронавирусной инфекцией за сутки приходится в 2–3 раза чаще менять носовые платки, чем при риновирусной инфекции. Заболевание может протекать также по типу острого гастроэнтерита. При вспышках острых гастроэнтеритов следует проводить дифференциальную диагностику с другими вирусными диареями.

4.8. Показания к госпитализации больных гриппом и ОРВИ

Госпитализация заболевших гриппом или ОРВИ проводится в инфекционный стационар по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

Показания для госпитализации в стационар больных с тяжелыми и осложненными формами гриппа и ОРВИ:

- выраженный токсикоз с циркуляторными расстройствами и нарушениями важнейших систем жизнеобеспечения больного;
- развитие неотложных состояний (гипертермия, нарушение сознания, рвота, судорожный, менинге-

альный или геморрагический синдром, инфекционно-токсический шок, энцефалопатия, острая дыхательная или сердечно-сосудистая недостаточность и др.);

- наличие осложнений (сохранение высокой лихорадки и интоксикации более 5 дней);
- больные с заболеваниями средней степени тяжести при неблагоприятном преморбидном фоне (наличие хронических заболеваний легких, сердечно-сосудистой, эндокринной систем и др.).

Эпидемиологические показания для госпитализации:

- одинокие и пожилые люди;
- больные из организованных и закрытых коллективов (военнослужащие, учащиеся интернатов, студенты, проживающие в общежитиях) при невозможности их изоляции от окружающих по месту жительства;
- больные, за которыми невозможно организовать постоянное медицинское наблюдение (жители удаленных и труднодоступных районов).

В остальных случаях лечение гриппа и ОРВИ проводят на дому.

ГЛАВА 5

Иммунный ответ при вирусных инфекциях дыхательных путей

5.1. Противовирусные защитные механизмы

5.1.1. Общая характеристика и взаимосвязь врожденных и приобретенных звеньев противоинфекционной защиты

Человек ежедневно подвергается угрозе со стороны миллионов потенциальных патогенов из окружающей среды, которые при непосредственном контакте, вдыхании или проглатывании пытаются проникнуть через кожу и слизистые оболочки во внутреннюю среду макроорганизма. Более того, некоторые патобионты более или менее длительное время бессимптомно присутствуют на коже и слизистых в готовности при любом благоприятном для них случае активизироваться и вызвать болезнь. Слизистые оболочки респираторного тракта, имея у взрослого человека общую поверхность около 70 м^2 , являются одной из основных зон внедрения болезнетворных вирусов и бактерий.

Природные механизмы защиты от патогенов, в частности от возбудителей ОРВИ, можно условно разделить на врожденные и приобретенные. Эти механизмы отличаются по скорости и специфичности действия, а также по

способности запоминать патогены при первичном контакте для более эффективной защиты при повторной встрече с ними (табл. 1).

Таблица 1

Ключевые особенности врожденных и адаптивных защитных механизмов (Mak T.W., Saunders M.E., 2005)

Сравниваемая характеристика	Врожденная иммунная защита	Приобретенная (адаптивная) иммунная защита
Скорость эффективного ответа	Быстрая (минуты/часы)	Медленная (дни)
Специфичность	Неспецифическая	Специфическая*
Защитные механизмы при первичной встрече с патогеном	Часть механизмов действует конституционально и предшествует первому контакту с патогеном, часть — индуцируется	Все механизмы индуцируются
Иммунная память после первичной встречи с патогеном	Не формируется*	Формируется
Характер иммунного ответа при повторной встрече с патогеном	Не изменяется*	Быстрее и эффективнее
Клетки-эффекторы иммунного ответа	Респираторный эпителий, нейтрофилы, альвеолярные макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры	Т-клетки, В-клетки

* Характеристики, в настоящее время подвергаемые ревизии.

Врожденный иммунитет (его часто называют **неспецифическая резистентность** или **неспецифический иммунитет**) представляет собой первую и оперативную линию защиты от инвазии патогенов. Эта линия начала формироваться не менее одного миллиарда лет назад и является наиболее древней системой защиты организма от проникновения болезнетворных микробов; в том или ином виде она обеспечивает противoinфекционную за-

щиту не только у человека, но и у других позвоночных и беспозвоночных животных, а также у растений.

Факторы врожденного иммунитета эффективно противостоят заражению человека со времени его рождения, они относительно неспецифичны и одновременно направлены на различные чужеродные агенты. Кроме того, для функционирования этих защитных механизмов не требуется предварительная встреча с возбудителем. Долгое время считалось, что компоненты врожденного иммунного ответа после контакта с патогеном не приобретают памяти, которая помогает им более действенно отвечать на последующие встречи с болезнетворными микробами. Однако последнее положение в настоящее время подвергается ревизии, в связи с чем сформулирована концепция *«тренированного иммунитета»* для обозначения памяти врожденного иммунитета. В рамках этой концепции можно объяснить не только терапевтическую активность, но и профилактическую эффективность средств неспецифического укрепления противоинфекционной защиты в отношении возбудителей ОРВИ и вторичных бактериальных инфекций. Это открывает путь для модернизации тактических схем лечения/предотвращения инфекционных болезней, в том числе ОРВИ, за счет оптимизации сферы и схем применения известных модуляторов врожденного иммунитета и внедрения новых эффективных препаратов.

Приобретенный (или адаптивный) иммунитет формируется в результате встречи с конкретным возбудителем и обеспечивается Т- и В-лимфоцитами, специфически обнаруживающих патоген с помощью соответствующих антигенраспознающих рецепторов. Т-лимфоциты реализуют клеточные адаптивные реакции, ведущие к разрушению (цитолизу) вирусинфицированной клетки. Активированные В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, или плазмоциты, вырабатывающие антитела и обеспечивающие гуморальную адаптивную защиту. В отличие от врожденного ответа, для активации кото-

рого требуются минуты, приобретенные иммунные реакции формируются в течение нескольких дней, которые необходимы для формирования клонов цитотоксических Т-лимфоцитов или клеток-антителопродуцентов. При повторной встрече с болезнетворным микробом сформированная в результате первичной встречи с этим же штаммом патогена иммунная память обеспечивает более скорый и эффективный протективный (защитный) ответ, специфичный в отношении конкретного возбудителя. Сегодня специфичность адаптивного иммунитета, а точнее ее степень, пересматривается, что связано в первую очередь с открытием перекрестнореагирующих (или кросс-реактивных) антител и Т-клеток памяти, которые обеспечивают действенный вторичный иммунный ответ не только в отношении первичного штамма патогена, но и в отношении других штаммов, иммунологически отличающихся от первого.

Адаптивный ответ является более поздним продуктом эволюции. Он появился примерно 450–500 миллионов лет назад у первых челюстноротых: примитивных акул и скатов. Филогенетически челюсти дали рыбам преимущества в питании, позволили увеличить им свои размеры и продолжительность жизни, но одновременно увеличили риск травматизации и инфицирования, в том числе повторного, слизистых оболочек кишечника. Это и считается основным толчком развития иммунологической памяти.

Существует и альтернативная гипотеза возникновения адаптивного иммунитета. Вполне обоснованны доводы о том, что комменсалы оказывают большее эволюционное давление на иммунную систему, чем патогены, и тем самым играют большую роль в филогенезе этой системы. По самым сдержанным оценкам многоклеточные организмы приобрели резидентную микрофлору более полумиллиарда лет назад, что с небольшой форой опережает появление антигенраспознающих рецепторов. Все это время макроорганизмы и микробы коэволюционируют и адаптируются

друг к другу. Животные явились для заселивших их бактерий стабильными экосистемами, изобилующими нутриентами. Здоровье хозяина приобрело для индигенных микробов первостепенное значение, о чем они стали заботиться. В связи с этим многие иммунные механизмы, в том числе защиту от патогенов, можно представить как компонент комплексной системы, важнейшей задачей которой является поддержание микробиоты, обеспечивающей ряд жизненно важных функций нашего организма. С этих позиций неудивительно, что преобладающий изотип антител слизистых оболочек IgA нацелен на резидентную микробиоту, но при этом обеспечивает не защиту от симбионтов, а иммунную толерантность к ним. Вполне вероятно, что филогенез системы адаптивного иммунитета связан с необходимостью быстро приспосабливаться к новым комменсалам и симбионтам, которые попадают в наш организм с новой пищей и помогают хозяину детоксицировать и переваривать эту пищу и, кроме того, обеспечивают колонизационную резистентность и другие механизмы защиты от патогенов.

Эта альтернативная гипотеза приведена в настоящем издании, адресованном в первую очередь практическим врачам, в контексте тезиса «онтогенез есть краткое повторение филогенеза». Микробиота управляет не только филогенезом иммунной системы, но и ее онтогенетическим развитием, определяя эффективность и адекватность противоинфекционного ответа. Нарушения эволюционно сложившихся этапов неонатального и постнатального заселения микробами нашего организма, а также вторичные, в том числе ятрогенные, расстройства микробиоценоза ведут к недостаточности защиты от респираторных патогенов и иммунозависимым заболеваниям.

В этой связи отдельно следует выделить **микробиологические факторы защиты** нашего организма, которые обеспечиваются на коже и слизистых открытых полостях представителями нормальной микробиоты. Естественная колонизация респираторного тракта симбионтами и комменсалами в значительной степени затрудняет внедрение

патогенов. Этот протективный механизм обозначается термином «*колонизационная резистентность*». Кроме того, эффективная работа адаптивных и врожденных звеньев противoinфекционной защиты в дыхательных путях обеспечивается сигналами, поступающими от индигенных бактерий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Между врожденным и приобретенным иммунитетом существует тесная взаимосвязь.

Во-первых, клетки, которые традиционно относят к врожденному звену защиты (моноциты/макрофаги, дендритные клетки), обеспечивают представление антигенов патогенов клеткам адаптивного звена иммунной защиты (хелперным и эффекторным Т-лимфоцитам), тем самым иницируя антигенспецифические клеточные и гуморальные иммунные реакции.

Во-вторых, клетки врожденного иммунитета (вышеуказанные антигенпрезентирующие клетки и естественные киллеры) вырабатывают большое число хемокинов и цитокинов, которые привлекают и активируют клетки, реализующие адаптивную защиту, и, наоборот, продуцируемые Т-клетками цитокины стимулируют или подавляют реакции врожденной защиты.

В-третьих, антитела, вырабатываемые плазмócитами (потомками активированных В-лимфоцитов), опсонизируя (т.е. покрывая поверхностные антигены) патогенов, существенно облегчают их фагоцитоз нейтрофилами, обеспечивают антителозависимый лизис НК-клетками и активацию комплемента.

Накапливающиеся научные факты о взаимосвязи и общих чертах этих двух звеньев иммунной системы (в частности, раскрытие определенной специфичности и механизмов формирования памяти для врожденного иммунитета, с одной стороны, и перекрестной реактивности в рамках адаптивного иммунитета, с другой) делают разделение защитных реакций на врожденные и приобретенные, так же как на неспецифические и специфические, достаточно условным.

5.1.2. Врожденный иммунный ответ на респираторные вирусы

Одним из механизмов врожденного иммунитета является **видовая невосприимчивость** к некоторым потенциально патогенным микроорганизмам, связанная с конституциональным отсутствием у человека специфических рецепторов или субстратов для соответствующих лигандов или ферментов таких микробов. Так, штаммы вируса гриппа, циркулирующие у других млекопитающих и птиц, как правило, непатогенны для человека, так как НА (один из поверхностных гликопептидов) вируса не может связаться с соответствующими рецепторами (сиаловыми кислотами) на поверхности респираторного эпителия человека. Мутации гена, кодирующего НА, ведущие к появлению у этого гликопептида способности связываться с поверхностными структурами эпителиальных клеток человека, а также приобретение таких свойств в результате реассортации генетического материала разных вирусов, попавших в одну клетку подходящего животного-«смесителя» (например, свиньи), могут привести к зоонозному заражению людей и даже к устойчивой передаче нового вируса от человека человеку.

Большое значение во врожденной иммунной защите играют **физические барьеры**. Они обеспечиваются кровными тканями, первыми контактирующими с внедряющимися патогенами. При ОРВИ ключевую роль в этом отношении играют барьеры слизистых оболочек респираторного тракта. Они складывается из:

- целостности респираторного эпителия, в котором соседние клетки благодаря межклеточным сцепляющим и запирающим элементам (плотным контактам, десмосомам, адгезионным контактам) образуют единый и непрерывный механический барьер;
- секретируемой богатой муцинами слизи, образующей на поверхности дыхательных путей серьезное гелеобразное препятствие для контакта патогенов с подлежащими эпителиоцитами;

- колебательных движений ресничек мерцательного эпителия, обеспечивающих мукоцилиарный клиренс, в результате которого около 90% частиц, в том числе вирусов, попавших в респираторный тракт с вдыхаемым воздухом, транспортируется со слизью обратно от бронхиол к трахее.

Не меньшее значение имеют **химические барьеры**. Патогены, внедряющиеся в организм через кожу и ЖКТ, сталкиваются с такими химическими факторами, как органические кислоты пота, соляная кислота желудка, желчные кислоты и пищеварительные ферменты. В контексте респираторных инфекций в первую очередь следует упомянуть антибактериальные и противовирусные пептиды (лизозим, лактоферрин, β -дефензины) в составе слизи, а также слезной жидкости и слюны. Эти компоненты противоинфекционной защиты, наряду с интерферонами (ИФН) I и III типов, коллектинами и системой комплемента, относят к **гуморальным факторам врожденного иммунитета**.

Первичные мишени вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ — **эпителиальные клетки**, выстилающие дыхательные пути. Эпителий действует «на передовой» против респираторных патогенов не только как физический барьер и аппарат мукоцилиарного клиренса, но и с помощью других иммунных функций. Эпителиоциты иницируют ряд механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа, обнаруживая вирус с помощью различных внутриклеточных и поверхностных сенсоров — паттернраспознающих рецепторов, связывающих высококонсервативные молекулы (паттерны, или образы) патогенов, главным образом нуклеиновые кислоты респираторных вирусов.

В распознавании возбудителей ОРВИ участвуют так называемые Toll-подобные рецепторы (TLR). В эндосомах эпителиальных клеток дыхательных путей выявляются TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9. Важнейшее следствие контакта этих рецепторов с вирусными нуклеиновыми кислотами — это продукция ИФН I и III типов.

Наиболее изучена роль TLR3 — сенсора двухцепочечной РНК (дцРНК) — в реакции эпителиоцитов на инвазию возбудителей ОРВИ, включая риновирусы, РСВ и вирусы гриппа. Взаимодействие дцРНК с TLR3 инициирует специфические сигнальные пути, задействующие адаптерный белок TICAM-1 (также называемый TRIF) и ведущие к активации факторов транскрипции NF- κ B и IRF-3. Вероятно, TLR3-зависимый активационный каскад, завершающийся продукцией цитокинов, включая ИФН I и III типов, хемокинов, других провоспалительных медиаторов, и индукцией апоптоза, имеет решающее значение не только в противовирусной защите дыхательных путей, но и в патогенезе ОРВИ.

Роль других эндосомальных TLR — TLR7, TLR8 и TLR9, распознающих соответственно дцРНК, одноцепочечную РНК (оцРНК) и неметилированные олигодезоксинуклеотидные последовательности, содержащие разделенные фосфатом цитозин и гуанин (CpG-ДНК), — в протективном ответе на респираторные вирусы хорошо изучена на дендритных клетках. Сигналы, проводимые через эти рецепторы, используют MyD88 в качестве важнейшего адаптера для активации транскрипционных факторов NF- κ B и IRF-7, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов и ИФН I и III типов. Однако значение TLR7, TLR8 и TLR9 в противовирусных реакциях эпителиоцитов уточняется.

В распознавании молекулярных паттернов возбудителей ОРВИ участвуют не только TLR3 и другие внутриклеточные сенсоры клеток респираторного эпителия, но и поверхностные рецепторы TLR2, TLR4 и TLR6, для которых в большей степени изучена роль в проведении бактериальных сигналов. Белок слияния (F-протеин) РСВ взаимодействует с TLR4, вызывая MyD88-зависимые иммунные реакции в эпителиальных клетках дыхательных путей. Также установлено взаимодействие РСВ с TLR2 и TLR6, ведущее к воспалительному ответу.

Кроме того, вирусные дцРНК и оцРНК определяют цитозольными сенсорами RIG-I (ген I, индуцируемый ретиноевой кислотой) и MDA5 (ген 5, ассоциированный с дифференцировкой меланомы), которые являются членами семейства RIG-I-подобных рецепторов. РСВ и вирус гриппа вызывают в эпителиоцитах RIG-I-опосредованную активацию промотора ИФН- β . MDA5 обеспечивает индукцию ИФН- β , ИФН- λ и провоспалительных цитокинов при риновирусной инфекции.

Относительно недавно установлена роль в распознавании вирусных паттернов цитозольных NOD-подобных рецепторов (NLR), которые ранее были описаны как сенсоры компонентов бактериальных пептидогликанов. Так, NOD2 отвечает за индукцию ИФН I типа при РСВ-инфекции, гриппе и парагриппе. NALP3-инфламмосомы обеспечивают каспаза-1-зависимую активацию выработки провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), в ответ на инвазию возбудителей гриппа, РСВ и некоторых других респираторных вирусов. Вместе с тем некоторые NLR, в частности NLRX1, являются негативными регуляторами воспаления при гриппе и других ОРВИ.

После контакта с респираторными вирусами эпителиальные клетки продуцируют целый набор противовирусных веществ, в том числе ИФН I и III типов, лактоферрин, β -дефензины и оксид азота, а также ряд цитокинов и хемокинов, которые рекрутируют другие клетки врожденного иммунитета и иницируют/стимулируют адаптивный иммунитет.

Основными клетками, участвующими во врожденных защитных реакциях против вирусов в респираторном тракте, помимо самих эпителиоцитов, являются **моноциты/макрофаги, естественные киллеры (НК-клетки) и дендритные клетки (ДК)**. При вирусной инвазии эпителиальные клетки вырабатывают хемоаттрактанты, в частности хемокин CCL2, привлекающие альвеолярные макрофаги и моноциты. Привлеченные и активированные макрофаги вырабатывают фактор некроза опухоли (ФНО), ИЛ-6 и некоторые другие провоспалительные медиаторы, которые запускают противовирусные иммунные реакции, но вместе с тем в значительной степени определяют местные и общие симптомы заболевания. Альвеолярные макрофаги играют непосредственную роль в ограничении распространения вируса путем фагоцитоза опсонизированных (покрытых антителами) вирусных частиц, а также апоптотических инфицированных клеток. Они также участвуют в регуляции адаптивного иммунного ответа, выполняя роль антигенпрезентирующих кле-

ток. В эксперименте истощение альвеолярных макрофагов приводило к снижению титров антител и числа вирусоспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) у зараженных гриппом животных.

НК-клетки способны распознавать вирусинфицированные клетки по наличию на их поверхности либо белков возбудителей (например, НА вируса гриппа с помощью рецепторов NKp44 и NKp46), либо опсонизирующих антител (с помощью CD16-рецептора к Fc-фрагменту иммуноглобулинов) и осуществлять соответственно непосредственный или антителозависимый лизис зараженных клеток.

ДК представляют собой связующее звено между врожденным и адаптивным звеньями иммунной системы. Плазматоцитоподобные ДК являются основными продуцентами ИФН I типа — важнейшего компонента врожденной противовирусной защиты. Миелоидные ДК являются «профессиональными» (более эффективными, чем макрофаги) антигенпрезентирующими клетками и инициируют адаптивный иммунный ответ, представляя вирусные антигены наивным Т-лимфоцитам и клеткам памяти.

Вирус попадает в ДК двумя путями: (1) при непосредственном заражении этих клеток и (2) при фагоцитозе вирионов или инфицированных апоптотических клеток. В первом случае небольшие пептиды, образуемые в результате деградации вирусных белков в цитозольных протеасомах, транспортируются в эндоплазматический ретикулум, где они образуют комплексы с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) I класса. Затем эти комплексы выводятся через комплекс Гольджи на клеточную мембрану, где распознаются вирусоспецифическими CD8⁺ ЦТЛ. Во втором случае вирусные белки расщепляются в эндосомах/лизосомах на крупные пептиды и представляются на клеточной поверхности в комплексе с молекулами ГКГ II класса, который может быть распознан CD4⁺ Т-хелперами (Th). Далее Th-клетки помогают В-лимфоцитам пролиферировать и дифференцироваться в антителопродуценты. При втором варианте захвата вирусных антигенов ДК могут также пред-

ставлять их эпитопы для распознавания CD8⁺ ЦТЛ (этот феномен известен как кросс-презентация). В противовирусных реакциях участвуют несколько субпопуляций ДК. В упрощенном виде это выглядит так: нагруженные вирусными антигенами CD103⁺ ДК мигрируют в регионарные лимфоузлы, где вместе с резидентными CD8⁺ ДК передают информацию Т-клеткам, вызывая генерацию клонов вирусоспецифических Т-клеток.

5.1.3. Адаптивные клеточные и гуморальные противовирусные реакции

Адаптивные клеточные и гуморальные иммунные реакции составляют второй эшелон противовирусной обороны. В целом адаптивный ответ при первом контакте с микроорганизмом развивается только через несколько дней, но при этом он весьма специфичен к возбудителю заболевания. При повторной встрече с этим же возбудителем, благодаря феномену иммунной памяти, скорость и сила специфической защиты намного выше.

При ОРВИ (в частности, при гриппе) защитное значение имеют как гуморальные, так и клеточные адаптивные реакции. Известно, что антитела к НА обладают вируснейтрализующей активностью, тогда как антитела к NA блокируют распространение патогена. Определенное протективное действие при гриппе имеет гуморальный ответ и на некоторые другие антигены, в частности М2 и NP. Подчеркнем, что защиту от вирусов обеспечивают не только циркулирующие антитела, но и мукозальный секреторный иммуноглобулин А, непосредственно защищающий эпителий респираторного тракта.

Важной особенностью адаптивных Т-клеточных реакций, реализуемых CD8⁺ ЦТЛ при активной помощи CD4⁺ Th1-клеток, является то, что они направлены не только на тот штамм и подтип, который вызвал первичную инфекцию, но и на другие штаммы и подтипы вируса. Считается, что перекрестнореагирующие Т-клетки памяти обусловили в 1957 г. частичную защиту от инфицирования вновь появившимся пандемическим штаммом H2N2 тех лиц,

которые до этого перенесли сезонный H1N1-грипп. Недавнее исследование показало присутствие гетеросубтипических CD8⁺ Т-клеток памяти, распознающих антигены вируса гриппа A(H1N1)pdm09, у 90% людей, серонегативных к этому штамму, что, по крайней мере отчасти, объясняет низкий уровень смертности при высокой частоте заболеваемости у молодых лиц во время первого сезона циркуляции пандемического вируса. В этой связи уместно отметить неспособность современных вакцин увеличивать число гетеросубтипических Т-клеток, что говорит о необходимости совершенствования средств специфической иммунопрофилактики для поддержания пула кросс-реактивных клеток памяти.

5.1.4. Интерфероны как центральное звено противовирусной защиты

По мнению большинства специалистов, центральным звеном противовирусной иммунной защиты от возбудителей ОРВИ является система ИФН — цитокинов, впервые открытых как медиаторы феномена интерференции, т.е. предотвращения повторного вирусного заражения.

Известны три типа ИФН:

- I тип: ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ω и др.;
- II тип: ИФН- γ ;
- III тип: ИФН- λ (ИЛ-29, ИЛ-28А, ИЛ-28В).

ИФН- γ — ключевой медиатор, переключающий дифференцировку наивных (незрелых) CD4⁺ Т-лимфоцитов в направлении Th1-клеток и потенцирующий адаптивные клеточные иммунные реакции в отношении вирусинфицированных клеток. Основные продуценты этого цитокина — Т-лимфоциты и НК-клетки. Продукция ИФН- γ запускается рядом цитокинов, в том числе ИЛ-12 (паракринная индукция) и самим ИФН- γ (аутокринная стимуляция).

ИФН I и III типов представляют собой важнейшие составляющие врожденной противовирусной защиты. ИФН I типа вырабатываются различными клетками в ответ на

инвазию вирусов, тогда как ИФН III типа продуцируются преимущественно эпителиальными клетками, в том числе респираторного тракта, и в этой связи играют существенную роль в защите от возбудителей ОРВИ.

Сенсорами респираторных вирусов, запускающими каскад реакций, ведущих к экспрессии генов ИФН I и III типов, являются паттернраспознающие рецепторы: эндосомальные Toll-подобные рецепторы (главным образом, TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9), цитозольные RIG-I-подобные рецепторы (RLR), а также NOD-подобные рецепторы (NLR), входящие в состав инфламмасом (в частности, NALP3-инфламмасом).

Несмотря на то, что свое биологическое действие ИФН этих типов оказывают через разные рецепторно-сигналь-

Таблица 2

Некоторые продукты ИФН-стимулированных генов, обладающие противовирусной активностью

Белки	Жизненный цикл вируса ↓	Функция
ИФН-индуцированные трансмембранные белки		Ограничивают проникновение вирусов
MxA (протеин-А устойчивости к миксовирусам)		Угнетает ранние фазы репликации вирусов, связываясь с их рибонуклеопротеинами
OAS (2'-5'-олигоаденилатсинтетаза)		Останавливает вирусную репликацию, активируя ген рибонуклеазы L, что ведет к деградации вирусной и клеточной РНК и апоптозу вирусинфицированной клетки
PKR (протеинкиназа R)		Подавляет вирусную репликацию, фосфорилируя факторы трансляции мРНК
ISG15 (ИФН-стимулированный ген 15)		Угнетает почкование вирусов
Виперин		Угнетает почкование вирусов
Тезерин		Блокирует высвобождение почкующихся вирионов, что ведет к их обратному захвату и деградации

ные системы, пути индуцированных ими биохимических событий на определенных стадиях сходятся и приводят к экспрессии более 300 ИФН-стимулированных генов, чьи белковые продукты обладают противовирусной, антимикробной, антипролиферативной/противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. Вполне возможно, что ИФН- λ обладает даже бóльшим в сравнении с ИФН- α/β противовирусным потенциалом при ОРВИ и некоторых других вирусных инфекциях, поражающих главным образом эпителиальные клетки. Однако сегодня гораздо более изучены противовирусные механизмы, запускаемые ИФН I типа (в частности, ИФН- α/β).

Продукты ИФН-стимулированных генов блокируют практически все ключевые этапы жизненного цикла вируса, начиная с его внедрения в клетку и заканчивая высвобождением дочерних вирионов (табл. 2). Более того, ИФН- α и ИФН- β , как и ИФН- γ , потенцируют адаптивные клеточные противовирусные реакции. В этой связи ИФН можно рассматривать как связующее звено между врожденным гуморальным ответом и адаптивной клеточной защитой.

5.2. Уклонение респираторных вирусов из-под действия адаптивных защитных механизмов и подавление врожденного иммунного ответа

Описанная выше комплексная и разноуровневая противовирусная защита казалось бы должна надежно предотвращать клинически значимые вирусные заболевания. Однако эволюционная «гонка вооружений» вирусов с совершенствующейся иммунной системой макроорганизмов привела к тому, что вирусы (в частности, возбудители ОРВИ) научились уклоняться из-под действия адаптивных иммунных реакций и подавлять ключевые врожденные защитные механизмы, в том числе выработку и биологическую функцию ИФН.

5.2.1. Вирусиндуцированные расстройства врожденной иммунной защиты

Расшифрован целый ряд молекулярных механизмов, позволяющих респираторным вирусам противостоять эшелонам противовирусной защиты человека и других млекопитающих. Наиболее изучены способы подавления врожденной иммунной защиты и уклонения от действия адаптивных защитных механизмов, реализуемые вирусами гриппа и РСВ.

В результате вирусной инфекции существенно **нарушается барьерная функция респираторных слизистых**. Раскрыты ключевые механизмы вирусиндуцированных дефектов физических барьеров, включающие в себя *цитотоксичность в отношении эпителиоцитов, нарушения межклеточных контактов, расстройства репаративных процессов, гиперпродукция слизи и мукостаз*.

Некоторые возбудители ОРВИ оказывают непосредственное *цитопатическое действие на эпителиальные клетки дыхательных путей*. Повреждение эпителия характеризуется не только морфологическими изменениями, такими как потеря цилиарных клеток, но и расстройствами гомеостаза дыхательных путей, такими как снижение продукции факторов расслабления гладких мышц (например, оксида азота), что приводит к гиперреактивности дыхательных путей. Вирус гриппа и РСВ оказывают существенное цитотоксическое действие на бронхиальный эпителий. Степень повреждения клеток в результате инфицирования другими возбудителями ОРВИ (в частности, риновирусами человека) требует уточнения. Риновирусная инфекция вызывает поражение бронхиальных эпителиальных клеток, тогда как назальные эпителиоциты остаются практически интактными. Цитотоксичность при инфицировании респираторными вирусами зависит от штамма возбудителя, условий заражения, типа клеток и их плотности.

Цитопатическое действие возбудителей ОРВИ в отношении эпителия дыхательных путей связано с индукцией апоптоза. Программируемая клеточная гибель при этом действует как защитный механизм, чтобы ограничить репликацию и распространение вируса в другие клетки, однако избыточный апоптоз может привести к потере целостности и барьерной функции эпителия.

Вызванные респираторными вирусами *расстройства межклеточных связей в эпителиальном барьере* обусловлены дефектами плотных и адгезивных контактов, приводящими к увеличению парацеллюлярной проницаемости. Риновирусы способны снижать экспрессию МРНК и соответствующих белков плотных (ZO-1, окклюдина, клаудина-1) и адгезивных контактов (кадгерина-1) и индуцировать диссоциацию белка ZO-1 из зон плотных контактов. Заражение РСВ бронхиальных эпителиоцитов человека ведет к перестройкам их цитоскелета и в конечном итоге к значительному снижению барьерной функции монослоя этих клеток, что проявляется уменьшением трансэпителиального электрического сопротивления и увеличением парацеллюлярной проницаемости.

Расстройства целостности эпителия дыхательных путей связаны также с действием на плотные контакты и десмосомы провоспалительных цитокинов, вырабатываемых как эпителиоцитами, так и другими клетками врожденной иммунной системы, мигрирующими в респираторный тракт.

Еще одним механизмом потери эффективной барьерной функции респираторного эпителия являются *замедление и аномалии процессов репарации*. Аномальная репарация эпителия дыхательных путей, ведущая к нарушениям его организации и целостности, и последующие расстройства врожденных иммунных функций рассматриваются как основные механизмы патогенеза хронических заболеваний легких, таких как астма и ХОБЛ.

Установлена роль риновирусов в ремоделировании дыхательных путей, охватывающем не только эпителий, но и другие компоненты слизистой оболочки респираторного тракта. Эти вирусы подавляют пролиферацию и саморепарацию зараженных бронхиальных эпителиоцитов человека, индуцируют субэпителиальный фиброз, усиливая продукцию трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и металлопротеиназ MMP-9 и MMP-10. Кроме того, риновирусы стимулируют ангиогенез, активируя выработку проангиогенных молекул, в том числе амфирегулина — члена семейства эпидермального фактора роста (EGF) — и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).

Также описаны механизмы РСВ-индуцированных расстройств репарации, связанные с увеличением продукции металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9, а также фактора роста фибробластов β (FGF- β) и EGF.

Увеличение выработки слизи и мукостаз в респираторном тракте при вирусной инфекции ведет не только к нарушению мукоцилиарного клиренса как компонента врожденного иммунитета, но и к расстройствам дыхательной функции. Гиперсекреция слизи играет центральную роль в патогенезе тяжелой обструкции дыхательных путей при вирусиндуцированных обострениях астмы, муковисцидоза и ХОБЛ. Обнаружена повышенная экспрессия мРНК муцина-5АС в бронхиальных эпителиальных клетках мышей, зараженных РСВ. Риновирусная инфекция индуцирует продукцию этого муцина в эпителии дыхательных путей человека. Респираторные вирусы также вызывают потерю цилиарных клеток и нарушение мерцательных движений их ресничек, что лежит в основе мукостаза.

Достаточно глубоко изучены механизмы **подавления продукции и биологического действия ИФН I и III типов** вирусами гриппа, РСВ и другими возбудителями ОРВИ. Кроме того, установлена способность респираторных вирусов **угнетать активность клеток врожденной иммунной системы: ДК, моноцитов/макрофагов и NK-клеток.**

Белок NS1 вируса гриппа блокирует на разных уровнях каскад биохимических событий, ведущих к активации генов ИФН I и III типов и других цитокинов, обладающих опосредованной противовирусной активностью. Инфицирование клеток модифицированным вирусом гриппа с дефектным геном NS1 приводит к более выраженной ответной продукции ИФН, чем заражение возбудителем дикого типа. Вирусы с нефункционирующим NS1 обладают сниженной вирулентностью на моделях *in vivo*. NS1 ингибирует RIG-I-зависимые сигналы на разных уровнях:

- блокируя распознавание RIG-I-рецептором одноцепочечной вирусной РНК;
- подавляя ряд дальнейших сигнальных событий, ведущих к активации и транслокации в ядро транскрипционных факторов IRF-3 (интерферонрегулирующего фактора 3), NF-κB (ядерного фактора-κB) и AP-1 (активирующего протеина 1);
- непосредственно угнетая экспрессию генов ИФН I типа и других цитокинов.

NS1 — не единственный белок вируса гриппа, который сдерживает врожденный иммунный ответ. Вирусные протеины PB2 и PB1-F2 ограничивают продукцию ИФН- β , связывая MAVS (митохондриальный противовирусный сигнальный белок). Недавно открытый протеин PA-X способен подавлять экспрессию генов хозяина, участвующих в инициации клеточного иммунного ответа. NP ингибирует действие протеинкиназы R — важнейшего противовирусного фактора, индуцируемого ИФН I и III типов, — и, связывая вирусную РНК, уменьшает образование двухцепочечной РНК, активирующей RIG-I-зависимый ответ. M2 подавляет апоптоз зараженных клеток, увеличивая высвобождение и распространение вирусных частиц. Кроме того, внутриядерная репликация вирусов гриппа А в значительной степени предотвращает распознавание вирусной РНК цитозольными рецепторами.

В дополнение к ограничению выработки ИФН I типа, возбудители гриппа также нарушают сигналы, проводимые через рецепторы ИФН- α/β . В частности, вирусы индуцируют экспрессию SOCS-белков (супрессоров цитокиновых сигналов), которые подавляют проведение сигналов от указанных рецепторов на уровне активации JAK/STAT (янус-киназы/сигнального трансдуктора и активатора транскрипции).

Инфицирование вирусом гриппа моноцитов снижает их способность дифференцироваться в зрелые ДК. NS1 ингибирует созревание ДК и, таким образом, ограничивает индукцию вирусоспецифических CD8⁺ Т-клеток-эффекторов.

Возбудители гриппа могут напрямую инфицировать и убивать НК-клетки. Кроме того, вирусы способны уклоняться от действия этих клеток. Один из механизмов этого феномена состоит в мутациях сайтов гликозилирования вирусного НА, что нарушает распознавание НК-клетками поверхностного вирусного гликопептида. Второй механизм связан со способностью НА подавлять ζ -цепь НКр46 рецептора, что ведет к ослаблению проведения сигналов через этот рецептор и снижению цитотоксичности НК-клеток.

Известны основные молекулярные события, лежащие в основе иммуносупрессивного действия РСВ. За угнетение врожденного иммунного ответа в значительной степени отвечают неструктурные белки вируса: NS1 и NS2.

NS1 подавляет фосфорилирование IRF-3 и нарушает его связь с промотором гена ИФН, а также индуцирует протеосомальную деградацию STAT2. NS2 также вызыва-

ет деградацию STAT2, снижает уровень TRAF3 (фактора-3, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли) и, кроме того, взаимодействует с RIG-I, что в совокупности ведет к подавлению синтеза ИФН I и III типов. Оба неструктурных белка РСВ подавляют апоптоз инфицированных клеток, потенцируя репродукцию вируса.

При исследовании локализации вирусной геномной РНК и NP внутри зараженных РСВ клеток обнаружено, что эти структуры патогена контактировали с RIG-I и MDA5 (геном 5, ассоциированным с дифференцировкой меланомы) уже через 6 ч после инфицирования. К 12-му часу после заражения MDA5 и MAVS локализовались в крупных вирусных тельцах-включениях. Установлено, что в этих тельцах вирусный NP был в непосредственной близости к MDA5 и MAVS на протяжении всего инфекционного цикла. Известно, что локализация MDA5 и MAVS в вирусных тельцах-включениях в 27 раз ингибирует экспрессию мРНК ИФН- β , индуцированную вирусом болезни Ньюкасла. Вероятно, вирусный NP, взаимодействуя с MDA5 и MAVS, обеспечивает их транслокацию в тельца-включения и тем самым подавляет ответную выработку ИФН I типа.

Раскрыты механизмы, которые используются и другими респираторными патогенами (в частности, вирусами парагриппа и метапневмовирусами) для противостояния врожденным защитным реакциям. Так же, как вирус гриппа и РСВ, эти возбудители блокируют внутриклеточные события, ведущие к выработке ИФН I и III типов, а также индуцированные этими цитокинами противовирусные сигналы.

5.2.2. Уклонение вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ от действия адаптивного иммунного ответа

Респираторные вирусы отличаются высокой антигенной изменчивостью, позволяющей им уклоняться от приобретенной в результате естественного инфицирования или вакцинации иммунной памяти.

Поверхностные гликопептиды вируса гриппа — HA и NA — являются наиболее иммуногенными структурами этого патогена, иммунный ответ на которые имеет протектив-

ное (защитное) значение. В этой связи, находясь под постоянным эволюционным прессингом со стороны адаптивного иммунного ответа, вирусы приобрели высокую структурную и антигенную вариативность этих гликопептидов.

HA и NA претерпевают значительные изменения при репликации вируса в результате частых точечных мутаций их генов. Вставки, делеции и изменения нуклеотидных последовательностей этих генов ведут к структурному полиморфизму HA и NA, хотя степень этого полиморфизма, как правило, недостаточно высока для изменения основных антигенных свойств этих белков и номенклатурной принадлежности вируса. Такие мутации, получившие название антигенный дрейф, приводят к частичной потере иммунитета к возбудителю гриппа в данной популяции и возникновению эпидемий или спорадических вспышек, хотя при этом серотипы HA и NA, а значит и сероподтип вируса (например, H1N1) не меняются.

В основе пандемий лежат более существенные изменения антигенных свойств вируса, результатом которых является практически полная потеря протективного иммунитета среди населения. Такие изменения, обозначаемые как антигенный сдвиг (или шифт), происходят, когда вирус приобретает принципиально новый по антигенности HA (с новым NA или без такового), адаптированный для связывания с человеческими рецепторными структурами.

Антигенный сдвиг может быть следствием:

а) генетической рекомбинации между адаптированными к человеку и животным штаммами в коинфицированном хозяине, ведущей к появлению вируса-реассортанта, который может устойчиво передаваться среди людей;

б) возникновения нового HA, способного к высокоаффинному связыванию с сиаловыми кислотами на поверхности респираторного эпителия человека, в результате чего вирус гриппа А, исходно циркулировавший у птиц или млекопитающих, передается без рекомбинации из природного резервуара человеку.

При антигенном сдвиге HA и NA могут серотипически не отличаться от аналогичных гликопептидов сезонно цир-

кулирующих штаммов вируса. Важнейшим в этом феномене (и, следовательно, в потенциальной способности к пандемическому распространению) является не смена серотипа возбудителя, а появление принципиально нового по антигенным характеристикам вируса, к которому в человеческой популяции либо совсем отсутствует иммунитет, приобретенный в результате перенесенных заболеваний и вакцинации, либо он присутствует на очень низком уровне, не имеющем протективного значения. Так, пандемический штамм вируса гриппа A(H1N1)pdm09 значительно отличается по антигенным свойствам от ранее циркулирующих штаммов, в том числе от достаточно давно циркулирующего сезонного H1N1.

Особое внимание как резервуар вирусов гриппа А, в котором может происходить реассортация генетического материала вирусов различного происхождения, привлекают к себе свиньи. Эпителий респираторного тракта этих животных имеет остатки сиаловых кислот, с которыми эффективно связывается НА вирусов, циркулирующих как у млекопитающих, так и у птиц. В результате свинья выполняет функцию «смесителя», пригодного для реассортации и адаптации вирусов к новому хозяину, что может привести к антигенному сдвигу.

Недавно установлена роль перепелов как промежуточных хозяев вирусов гриппа А, в которых также может происходить реассортация патогенов птиц и млекопитающих. Очевидно, в ближайшем будущем будут открыты и другие животные, выполняющие роль «смесителя» вирусов гриппа и/или «адаптера» к заражению человека.

Крайне высокой генетической изменчивостью и серотипическим разнообразием отличаются риновирусы. Большой вклад в антигенную вариативность этих патогенов вносят серотипические рекомбинации. Установлено, что геномные рекомбинации циркулирующих РВЧ А и С лежат в основе возникновения более вирулентных штаммов патогена и определяют тяжесть заболевания. Большое серотипическое разнообразие и высокая антигенная изменчивость позволяют этим самым распространенным возбудителям ОРВИ уклоняться от действия адаптивного иммунного ответа. Это серьезный вызов для разработчиков профилактической вакцины.

ГЛАВА 6

Вторичная бактериальная инфекция и другие осложнения ОРВИ

6.1. Влияние респираторных вирусов на возникновение и течение вторичных бактериальных инфекций дыхательных путей

Как указывалось выше, бактериальные суперинфекции являются частым следствием ОРВИ, в связи с чем вирусы гриппа, РСВ и некоторые другие респираторные вирусные патогены в значительной степени определяют заболеваемость *пневмонией*, а также *средним отитом*. Во время пандемий гриппа 1918, 1957 и 1968 гг. высокая смертность больных в существенной мере была вызвана вторичными бактериальными инфекциями. При пандемии 1918 г. летальность превышала 2,5%. Основной причиной такого высокого уровня смертности считают вторичные бактериальные инфекции, в первую очередь пневмококковую пневмонию. Вирус гриппа A(H1N1)pdm09 отличается от предыдущих возбудителей пандемического гриппа тем, что вторичные бактериальные инфекции вносят меньший вклад в летальность, ассоциированную с этим возбудителем.

Изучение эпидемиологии бактериальных суперинфекций играет значительную роль в снижении частоты вторичных заболеваний и смертности от гриппа и других ОРВИ, так как позволяет своевременно проводить адекватную эмпирическую антибактериальную терапию.

Респираторный тракт человека, особенно его верхние отделы, является нишей для разнообразного сообщества комменсалов и потенциальных возбудителей (патобионтов), в том числе *Streptococcus pneumoniae* (пневмококки), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Staphylococcus aureus*, которые могут трансформироваться в патогенов и вызывать инфекционные заболевания. В развитии бактериальной инфекции ключевым событием является колонизация соответствующих ниш носоглотки и нижележащих дыхательных путей патогенами. Колонизация этих ниш представляет собой динамический процесс, при котором происходит приобретение и элиминация видов, сложный межмикробный диалог, а также взаимодействие между микробами и системой мукозального иммунитета на фоне воздействия других экологических факторов. В сбалансированном состоянии микробиота верхних дыхательных путей как часть микробиома человека играет важную роль в поддержании здоровья человека. Расстройства микробиоценоза способствуют приобретению новых бактериальных или вирусных возбудителей, носительству нескольких потенциально патогенных бактерий или вирусной коинфекции. Впоследствии дисбаланс в этой экосистеме может привести к избыточному росту и инвазии бактериальных патогенов, вызывающих респираторные заболевания, особенно у детей в силу незрелости их иммунной системы. Одним из факторов, который вызывает такой дисбаланс, являются ОРВИ.

Взаимодействие между вирусами и бактериями в патогенезе респираторных инфекций достаточно широко освещено в литературе. Наиболее изучен синергизм между вирусами гриппа и *S. pneumoniae*. При этом существует не только однонаправленная вирусная провокация пневмо-

кокковой инфекции, но и, наоборот, асимптоматическое носительство *S. pneumoniae* облегчает инвазию возбудителя гриппа и влияет на исход вирусного заболевания. Нейраминидаза (NA) пневмококков может играть ведущую роль в распространении вирусов гриппа, участвуя в высвобождении почкующихся дочерних вирионов, когда их собственная NA подавлена действием занамивира или осельтамивира.

В ряде исследований установлены отличия в развитии вторичных бактериальных инфекций у пациентов с гриппом, вызванным различными сероподтипами и штаммами возбудителя. Возможно, эти отличия связаны с тем, что обследованные пациенты с А(Н3N2)-гриппозной инфекцией, как правило, были старше и имели более высокий уровень коморбидности в сравнении с больными гриппом, вызванным штаммом А(Н1N1)pdm09. Тем не менее следует констатировать, что у первой категории больных чаще выявлялись возбудители респираторных бактериальных инфекций и соответствующие вторичные заболевания, и это являлось причиной более частой госпитализации. Несмотря на это, интенсивная терапия требовалась чаще больным гриппом, вызванным пандемическим штаммом. Любопытно, что у пациентов с А(Н3N2)-гриппом в нижних дыхательных путях доминировали (в порядке убывания) *S. pneumoniae* (пневмококки), *S. aureus* и *H. influenzae*, тогда как у больных А(Н1N1)pdm09-инфекцией преобладали *S. aureus*, *Streptococcus dysgalactiae* и коагулазонегативные стафилококки.

Существенный прогресс достигнут и в изучении причин тяжелых, зачастую фатальных, пневмоний при коинфицировании человека РСВ и *S. pneumoniae*. Доказано, что РСВ не только индуцирует вторичные бактериальные (в частности, пневмококковые) инфекции, но и увеличивает их тяжесть. Это связано с тем, что РСВ потенцирует вирулентность и устойчивость *S. pneumoniae* к антибактериальной терапии. С практической точки зрения важно то, что даже потенциально чувствительные к антибиотикам

пневмококки, не несущие генов резистентности к антимикробным препаратам, взаимодействуя с РСВ, приобретают фенотипическую устойчивость к химиотерапевтическим средствам.

Выявлены ассоциации и между другими респираторными вирусами и бактериями (табл. 3).

Таблица 3

Вирусно-бактериальные ассоциации, по данным клинических исследований, а также экспериментов *in vivo* и *in vitro* (Bosch A.A.T.M. et al., 2013)

Вирусы	Бактерии	Связь	Вид исследования, в котором получены доказательства связи		
			клинические исследования	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>
Риновирусы человека	<i>S. pneumoniae</i>	+	+	НД	+
	<i>H. influenzae</i>	+	+	НД	+
	<i>S. aureus</i>	+	НД	НД	+
	<i>M. catarrhalis</i>	+	+	НД	НД
РСВ	<i>S. pneumoniae</i>	+	+	+	+
	<i>H. influenzae</i>	+	НД	+	+
Вирусы гриппа	<i>S. pneumoniae</i>	+	+	+	+
	<i>H. influenzae</i>	+	НД	+	+
	<i>S. aureus</i>	+	НД	+	НД
Вирусы парагриппа	<i>S. pneumoniae</i>	+	НД	НД	+
	<i>M. catarrhalis</i>	+	+	НД	НД
Аденовирусы	<i>S. pneumoniae</i>	+	НД	НД	+
	<i>H. influenzae</i>	+	+	+	НД
	<i>M. catarrhalis</i>	+	+	НД	НД
Коронавирусы	<i>H. influenzae</i>	+	НД	+	НД
Метапневмовирус человека	<i>S. pneumoniae</i>	+	НД	+	+

Примечание: НД — нет опубликованных данных.

Ключевые события, за счет которых вирусы потенцируют развитие вторичных бактериальных инфекций, раскрыты и включают в себя:

- нарушение эпителиального барьера;
- усиление адгезии бактерий за счет стимуляции экспрессии адгезионных молекул на эпителиальных клетках и некоторых других механизмов (например, за счет продукции вирусом гриппа и парагриппа НА, который отщепляет остатки сиаловых кислот, открывая рецепторы для бактерий на поверхности респираторного тракта);
- фенотипическое повышение вирулентности бактерий и их устойчивости к антимикробным средствам;
- дисфункцию различных компонентов иммунной системы.

Характеризуя состояние иммунной системы при ОРВИ в общих чертах, можно отметить, что вирусная инвазия вызывает дисбаланс иммунной системы с преобладанием противовирусных (при этом не всегда эффективных) реакций и недостаточностью антибактериального ответа, облегчающей бактериальную экспансию.

Механизмы иммуносупрессивного действия респираторных вирусов, провоцирующие бактериальные суперинфекции, разнообразны: подавление функции нейтрофилов, усиление их апоптоза, угнетение функции естественных киллеров (NK-клеток) и моноцитов, а также истощение альвеолярных макрофагов.

Для эффективной защиты от *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и некоторых других бактерий необходима генерация клонов Th17-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17 (рис. 2А). Большую роль в этом играет ИЛ-23, вырабатываемый дендритными клетками под влиянием бактериальных стимулов. ИЛ-17 обеспечивает протективный нейтрофильный ответ за счет индукции продукции целого ряда хемоаттрактантов и активаторов гранулоцитов: ИЛ-8, моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1, колониестимули-

рующего фактора гранулоцитов (Г-КСФ), колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ), ИЛ-1 β , ИЛ-6 и некоторых других веществ.

Контакт вирусных молекулярных паттернов с дендритными клетками индуцирует в них выработку ИФН I типа, которые подавляют продукцию ИЛ-23 и последующую экспансию ИЛ-17-продуцирующих клеток. В результате существенно снижается эффективность нейтрофильного антибактериального ответа (рис. 2Б).

В этой связи роль ИФН I типа в развитии вторичных бактериальных заболеваний после ОРВИ является объектом интенсивных исследований.

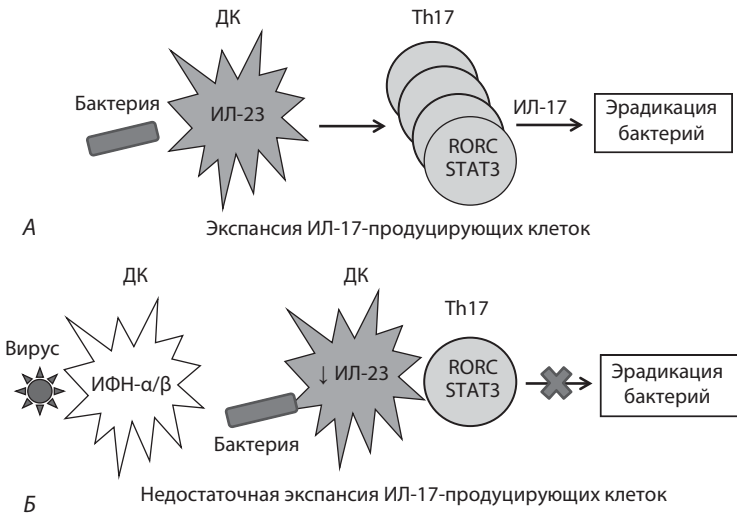


Рис. 2. Антибактериальный ответ в норме (А) и при вирусно-бактериальной коинфекции (Б) (Chen K., Kolls J.K., 2013)

Показано, что у зараженных гриппом мышей с генетическим дефектом проведения сигналов через рецепторы ИФН- α/β (*Ifnar*^{-/-} мыши) улучшались показатели выживаемости и эрадикации *S. pneumoniae* из легких и крови после вторичного бактериального инфицирования по сравнению с животными дикого типа. Менее эффективный антибактериальный ответ у животных дикого типа был связан с нарушением выработки нейтрофильных хемоаттрактантов КС

(CXCL1) и MIP2 (CXCL2). Это приводило к недостаточности нейтрофильного ответа во время ранней фазы иммунной защиты при суперинфекции *S. pneumoniae*. В условиях этой модели мыши дикого типа приобретали способность эффективно противостоять вторичной пневмококковой пневмонии после внутрилегочного введения экзогенных КС и MIP2, тогда как нейтрализация CXCR2, общего рецептора для этих хемокинов, препятствовала действенному протективному ответу у *Ifnar*^{-/-} мышей.

Другое объяснение причины увеличения чувствительности к пневмококковой пневмонии при ОРВИ заключается в том, что ИФН I типа подавляет функцию легочных $\gamma\delta$ Т-клеток, в частности продукцию ими ИЛ-17, важнейшего для эффективной защиты от *S. pneumoniae* цитокина, привлекающего в зону бактериальной инвазии нейтрофилы.

В совокупности представленные данные говорят о том, что вызванные ИФН I типа подавление выработки СХС-хемокинов и негативная регуляция ИЛ-17 и $\gamma\delta$ Т-клеток являются важными, если не ключевыми, механизмами, посредством которых противовирусный ответ при ОРВИ повышает восприимчивость к вторичной бактериальной пневмонии.

Сочетанное инфицирование организма РСВ и *S. pneumoniae* вызывает увеличение экспрессии ряда генов вирулентности пневмококка (в частности, гена пневмолизина). В результате увеличивается адгезионная способность *S. pneumoniae* по отношению к цилиарным клеткам дыхательных путей человека *in vitro* и вирулентность этой бактерии на моделях пневмонии у мышей *in vivo*, что коррелирует с данными клинических наблюдений. Ключевым событием, ведущим к указанным фенотипическим изменениям биологических свойств *S. pneumoniae*, является взаимодействие пенициллинсвязывающего белка 1а пневмококка с G-гликопротеином вируса. Еще одним следствием этого взаимодействия является увеличение устойчивости к антибиотикам.

6.2. Связь ОРВИ с обострениями хронических заболеваний легких

Среди хронических болезней человека, в совокупности представляющих ведущую причину смерти в мире, третьей

по медикосоциальной значимости группой являются хронические легочные заболевания, которые обуславливают приблизительно 4 млн летальных исходов в год. Обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма — самые распространенные социально-значимые заболевания дыхательных путей, а муковисцидоз представляет собой наиболее частое генетическое заболевание. ХОБЛ, астма и муковисцидоз существенно отличаются по этиологии и патогенезу. ХОБЛ и астма вызваны воздействием соответствующих факторов окружающей среды (в основном сигаретного дыма и аэроаллергенов соответственно) у пациентов с генетической предрасположенностью, в то время как муковисцидоз вызывается генетическими мутациями. Обычно клиническая картина этих болезней характеризуется хроническими проявлениями симптомов с периодами обострений. Обострения признаны значимыми событиями в ходе всех трех заболеваний и имеют огромное значение для пациентов и для медицинских работников. Они ускоряют прогрессирование заболевания, ухудшают качество жизни, обуславливают значительную морбидность больных и являются основной причиной их смерти. Кроме того, они являются основными драйверами избыточных расходов, связанных с лечением, незапланированными визитами и госпитализациями. Поэтому предотвращение обострений — это одна из основных целей ведения пациентов с указанными заболеваниями. Однако сегодня эта цель в полной мере не может быть достигнута. Несмотря на различия между ХОБЛ, астмой и муковисцидозом, все три имеют общую черту, заключающуюся в том, что респираторные вирусные инфекции являются одним из основных триггеров обострений. Важным механизмом этого феномена могут быть вирусиндуцированные иммунные расстройства, прогресс в понимании которых способствует разработке новых методов лечения хронических заболеваний легких, что может существенно снизить вероятность их обострений и прогрессирования.

6.2.1. Влияние ОРВИ на течение хронической обструктивной болезни легких

ХОБЛ относится к наиболее распространенным заболеваниям дыхательных путей, определяющим инвалидизацию и летальность населения. По экспертным оценкам, общее число больных ХОБЛ в 2000 г. составило 210 млн. В 2004 г., по данным ВОЗ, среднетяжелыми и тяжелыми формами ХОБЛ в мире страдали 64 млн человек, а в 2005 г. от ХОБЛ умерли более 3 млн человек, что составило примерно 5% от всех случаев смерти (<http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>). Распространенность этого заболевания и связанная с ним летальность продолжают увеличиваться. В результате недавнего анализа эпидемиологической ситуации в 12 странах мира (США, Мексика, Бразилия, Франция, Германия, Италия, Испания, Великобритания, Нидерланды, Россия, Япония, Южная Корея), проведенного в период с ноября 2012 г. по март 2013 г., установлено, что ХОБЛ поражает 7–9% населения в возрасте 40 лет и старше, а в некоторых странах (Бразилия) — до 12% (Landis S.H. et al., 2014). Специалисты прогнозируют, что ХОБЛ к 2030 г. станет третьей по значимости причиной смертности в мире.

Предотвращение обострений ХОБЛ — одна из основных и, к сожалению, пока далеких до полного решения задач ведения пациентов со стабильным течением заболевания.

Связь обострений ХОБЛ и ОРВИ была предметом большого числа независимых исследований и в целом не вызывает сомнений. Вместе с тем продолжают уточняться известные и раскрываются новые механизмы этой связи, модернизируются представления о роли вирусов в формировании фенотипов ХОБЛ с частыми обострениями.

В настоящем разделе проанализированы современные данные о влиянии возбудителей ОРВИ на обострения и клинический фенотип ХОБЛ, а также о механизмах этого влияния с целью сделать еще один шаг к дальней-

шей оптимизации лечения этого заболевания, в частности к более широкому использованию эффективных и безопасных средств профилактики респираторных инфекций и связанных с ними обострений ХОБЛ. Также приведены данные о некоторых механизмах вирусиндуцированных обострений астмы в силу их общности с таковыми при ХОБЛ и достаточно высокой частоты *overlap*-фенотипов заболевания (ХОБЛ + астма).

Влияние вирусов на течение ХОБЛ. Исторически патогенные бактерии рассматривались как основная инфекционная причина обострений ХОБЛ. Однако высокая степень ассоциации острых эпизодов утяжеления течения этой болезни с зимними пиками заболеваемости ОРВИ, а также частое предварение обострений ХОБЛ симптомами острых инфекций верхних дыхательных путей позволили предположить большее этиологическое значение респираторных вирусов. В работах 70–80-х годов прошлого века, в которых для верификации возбудителей ОРВИ использовали серологические и клеточные культуральные тесты, респираторные вирусы выявлялись в 10–20% случаев обострений ХОБЛ. В исследованиях последних 10–15 лет с применением молекулярных методов определения патогенов установлено, что вирусы присутствуют в респираторном тракте у 47–56% больных с обострением ХОБЛ.

В недавнем систематическом обзоре проанализированы данные восьми оригинальных работ по верификации респираторных вирусов при обострениях ХОБЛ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или ПЦР с обратной транскрипцией (Mohan A. et al., 2010). Средневзвешенная частота выявления этих патогенов составляла 34,1%. Наиболее часто (17,3%) обнаруживали пикорнавирусы (преимущественно риновирусы), затем вирус гриппа — 7,4%, РСВ — 5,3%, коронавирусы — 3,1%, вирусы парагриппа — 2,6%, аденовирус — 1,1%, метапневмовирус человека — 0,7%. Максимальная доля вирус-ассоциированных обострений ХОБЛ регистрирова-

лась в исследованиях, проведенных в Европе, за которым следовали в порядке убывания этого показателя работы из США, Австралии и Азии. Пикорнавирусы (главным образом РВЧ) были наиболее распространенными находками в западных странах, тогда как возбудители гриппа доминировали в Азии. Представленные результаты говорят о том, что географическая эпидемиология вирусов должна учитываться при выработке оптимальной региональной стратегии ведения больных ХОБЛ, направленной на предотвращение обострений.

По данным последнего из доступных метаанализов на эту тему, в который включены результаты опубликованных в 1990–2012 гг. 17 независимых оригинальных исследований, отвечающих семи заданным критериям, средневзвешенная частота выявления респираторных вирусов при обострениях ХОБЛ составляла 39,3%, тогда как при стабильном течении заболевания — 13,6% (Wu X. et al., 2014). Метаанализ подтверждает значимость возбудителей ОРВИ, в первую очередь РВЧ, как индукторов острых эпизодов ухудшения симптомов ХОБЛ, требующих изменения терапии.

Вероятно, реальная частота вирусассоциированных обострений ХОБЛ значительно выше, так как верификация возбудителей проводится при обращении за медицинской помощью, что часто бывает существенно позже начала этого обострения, т.е. когда вирус уже может не определяться.

Связь вирусных инфекций и характера течения ХОБЛ привлекает внимание из-за отсутствия полной ясности в вопросе о причинах существования различных по частоте обострений клинических фенотипов этого заболевания. Несмотря на то что в целом существует корреляция частоты обострений и тяжести заболевания, описаны и легкие формы ХОБЛ с частыми эпизодами ухудшения респираторных симптомов. В этой связи выдвинута и является предметом проверки гипотеза о существовании фенотипа с частыми обострениями, которые

не зависят от тяжести заболевания; эта гипотеза подразумевает существование базовых механизмов (генетических, биологических или поведенческих), определяющих восприимчивость к повторным обострениям. Высокая восприимчивость к вирусным инфекциям дыхательных путей рассматривается как один из таких механизмов. Потенциальная высокая чувствительность к ОРВИ может быть объяснена увеличением экспрессии молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 — основного рецептора для некоторых вирусов. Как правило, вирусиндуцированные обострения ХОБЛ являются более тяжелыми и длительными.

Установлено увеличение частоты обострений у больных, у которых при стабильном течении ХОБЛ в биологических образцах из верхних дыхательных путей обнаруживали респираторные вирусы, главным образом РСВ. Присутствие РСВ в респираторном тракте больных вне обострения коррелировало с повышением уровня фибриногена в плазме и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови. Это свидетельствует о том, что хроническая вирусная инфекция может поддерживать воспаление в дыхательных путях и увеличивать тяжесть ХОБЛ стабильного течения. В поддержку этого тезиса можно привести данные о роли латентной аденовирусной инфекции в развитии и прогрессировании ХОБЛ у курящих людей.

В недавней работе швейцарские ученые на вполне репрезентативной выборке больных продемонстрировали, что связь текущего обострения с выявлением респираторных вирусов не увеличивает частоты последующих обострений и летальности в течение года наблюдения (Kherad O. et al., 2014). Авторы этого исследования подтвердили известный тезис о том, что надежным предиктором высокой частоты острых эпизодов ухудшения респираторных симптомов ХОБЛ, требующих коррекции проводимого лечения, является история частых предыдущих обострений. Таким образом, роль вирусов в формировании фенотипов ХОБЛ с частыми обострениями требует дальнейшего уточнения.

На многие вопросы о патогенетических/саногенетических событиях при инфицировании вирусами больных ХОБЛ проливают свет исследования в условиях экспериментального заражения человека РВЧ. Эта модель позволяет изучать механизмы развития обострения и защитные реакции организма с самых ранних этапов проникновения вируса в организм, а также четко определять исходные клинические, инструментальные и лабораторные показатели, что обычно остается за кадром при клинических исследованиях, проводимых на пациентах с естественно возникающими обострениями. Mallia P. и соавт. (2012) продемонстрировали, что экспериментальная риновирусная инфекция у больных ХОБЛ вызывала в 60% случаев вторичную бактериальную инфекцию (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *H. parainfluenzae*), тогда как у исходно клинически здоровых курящих и некурящих добровольцев, зараженных РВЧ, доля положительных результатов бактериологических исследований индуцированной мокроты в отношении указанных патобионтов не превышала 10%. Эти данные коррелировали с увеличением бактериальной нагрузки в мокроте, которое наблюдалось только у больных ХОБЛ с полноценно воспроизведенной риновирусной инфекцией. Пик вирусной нагрузки отмечали на 5–9-е сутки после интраназальной инокуляции РВЧ, тогда как бактериальная нагрузка начинала превосходить базальный уровень только с 9-го дня и достигала максимума на 15-е сутки. При этом количественные вирусологические показатели через 5–9 дней после заражения коррелировали с числом колониеобразующих единиц патобионтов на 15-е сутки. В совокупности эти факты подтверждают способность вирусов индуцировать вторичные бактериальные инфекции. Установлено, что у больных с вторичной бактериальной инфекцией усугубление респираторных симптомов было более выраженным и длительным в сравнении с пациентами с негативными результатами бактериологического исследования индуцированной мокроты на наличие ХОБЛ-ассоциированных патобионтов.

Установлено, что у больных ХОБЛ в начале обострения в 21% случаев в биологических образцах из носа и глотки выявляли только респираторные вирусы, в 30% — только патогенные бактерии, а в 12% — вирусно-бактериальные ас-

социаты. Когда через 5–7 дней пациентов с обнаруженными вирусами подвергали повторному обследованию на наличие респираторных патогенов, у 36% из них отмечали развитие вторичной бактериальной инфекции. С другой стороны, симптомы вирусной инфекции верхних дыхательных путей предвещали возникновение обострения ХОБЛ у 71% всех больных с верифицированными патогенными бактериями и у 78% пациентов с наиболее часто выявляемым в этой работе патобионтом — *H. influenzae* (Hutchinson A.F. et al., 2007). Таким образом, истинная доля вирусиндуцированных вторичных бактериальных инфекций, в значительной степени определяющих тяжесть и длительность обострения ХОБЛ, может быть существенно выше.

Механизмы вирусиндуцированных обострений ХОБЛ. Как уже указывалось выше, важной, но при этом далеко не единственной причиной того, что респираторные вирусы провоцируют и увеличивают тяжесть обострений ХОБЛ, является индукция вторичной бактериальной инфекции.

Взаимодействие между вирусами и бактериями, а также основные механизмы вирусиндуцированных бактериальных суперинфекций, связанные с ИФН I типа, освещены в главе 5 настоящего издания. Вероятнее всего, у больных ХОБЛ базовый уровень выработки ИФН I и III типов снижен, что является причиной высокой восприимчивости к ОРВИ, но при возникновении последних не дефицит, а, наоборот, избыточная продукция этих цитокинов провоцирует обострения астмы и ХОБЛ.

Во многих случаях вирусиндуцированные обострения ХОБЛ обусловлены генетически детерминированным и/или приобретенным избыточным ответом организма, сила которого не отражает эффективность противовирусной защиты и является в рассматриваемой ситуации эндогенным повреждающим фактором.

Раскрыты и механизмы увеличения вирусами тяжести обострений ХОБЛ, связанных с табачным дымом и другими микрочастицами.

Одним из механизмов РВЧ-спровоцированной вторичной бактериальной инфекции и более тяжелого течения обострения ХОБЛ может быть вирусиндуцированное усиление продукции эластазы нейтрофилами, которая в свою очередь вызывает деградацию важнейших антимикробных пептидов: секреторного ингибитора лейкопротеазы (SLPI) и элафина.

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* установлена активация продукции экстрацеллюлярных везикул различными типами клеток дыхательных путей в ответ как на вирусные, так и на бактериальные стимулы. На фоне повышенного уровня внеклеточного АТФ, который наблюдается в респираторном тракте больных ХОБЛ, патогениндуцированное увеличение уровня этих везикул ведет к АТФ-зависимому высвобождению из них ИЛ-1 β и ИЛ-18 — цитокинов, концентрация которых коррелирует с уровнем нейтрофилии и тяжестью обострений ХОБЛ.

Выявлены дефекты гуморального звена противовирусной защиты, предрасполагающие к более тяжелым РВЧ-ассоциированным обострениям ХОБЛ. Пациенты, госпитализированные по поводу острого ухудшения респираторных симптомов этого заболевания, имели более низкие уровни РВЧ-специфических антител в сыворотке, чем пациенты с обострениями, тяжесть которых не требовала стационарного лечения.

Как один из медиаторов вирусиндуцированных обострений ХОБЛ и астмы привлекает внимание тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) — ИЛ-7-подобный проаллергический цитокин, продуцируемый главным образом эпителиоцитами и способный прямо или через дендритные клетки направлять дифференцировку незрелых посттимических Т-клеток-предшественников в направлении Th2-лимфоцитов. Продемонстрирована гиперпродукция TSLP клетками респираторного эпителия больных ХОБЛ, но не здоровых доноров, в ответ на различные вирусные стимулы: инфицирование РВЧ, внесение в культуру клеток двухспиральной ДНК (агониста эндосомального рецептора TLR3) или двухспиральной РНК (агониста цитозольных RIG-I-подобных хеликаз). Способность индуцировать RIG-I-зависимую выработку TSLP описана и для РСВ. В культурах бронхиальных эпителиальных клеток двухспиральная РНК индуцировала большую экспрессию мРНК TSLP и продукцию соответствующего белкового продукта у больных ХОБЛ в сравнении с аналогичными культурами, изолированными у клинически здоровых курящих лиц. Установлено, что статины (в частности, симва-

статинов) подавляют вирусиндуцированную продукцию TSLP респираторными эпителиоцитами. Этот факт и ретроспективные данные о способности статинов снижать летальность и частоту госпитализаций у больных ХОБЛ подтверждают гипотезу об участии TSLP в патогенезе ОРВИ-ассоциированных обострений и определяют перспективное направление поиска средств предотвращения и снижения тяжести вирусиндуцированных эпизодов ухудшения респираторных симптомов ХОБЛ. Вероятно, гиперпродукция TSLP у больных ХОБЛ связана с полиморфизмом гена этого цитокина, что также было продемонстрировано у пациентов с астмой.

В целом бронхиальные эпителиальные клетки больных ХОБЛ характеризуются избыточным воспалительным ответом на инвазию РВЧ и некоторых других респираторных патогенов, выраженность которого не отражает эффективность противовирусной защиты. Чрезмерная продукция ИФН- β и ИФН- λ , вызванная РВЧ в культуре бронхиальных эпителиоцитов больных ХОБЛ, усиливала апоптоз этих клеток, но не потенцировала подавление вирусной репликации в сравнении со здоровыми донорами. Установлен целый ряд генов, в том числе сигнальных белков *pellino-1* и *IRAK2* (киназы-2, ассоциированной с рецептором ИЛ-1), полиморфизм которых обуславливает гиперреактивность респираторного эпителия при вирусной инфекции.

Еще одним механизмом вирусиндуцированных обострений ХОБЛ и астмы может быть десенситизация β_2 -адренорецепторов гладкомышечных клеток дыхательных путей. Обнаружено, что заражение этих клеток РВЧ *in vitro*, а также внесение в культуральную среду РНК этого вируса или комбинации синтетических агонистов TLR3 и TLR7/8 (вирусных миметиков) приводили к циклооксигеназа-2-зависимой индукции простагландинов и десенситизации β_2 -адренорецепторов. Предположительно, сходным характером влияния на чувствительность указанных рецепторов обладают и некоторые другие респираторные вирусы. Благодаря этому, возбудители ОРВИ могут не только непосредственно усугублять выраженность обструкции дыхательных путей у больных астмой и ХОБЛ, но и снижать эффективность бронхолитических препаратов.

Весомый вклад в прогрессирование ХОБЛ и астмы может вносить выявленная в моделях *in vitro* и *in vivo* способность РВЧ индуцировать ремоделирование дыхатель-

ных путей за счет усиления продукции экстрацеллюлярных матриксных протеинов бронхиальными эпителиоцитами и фибробластами паренхимы легких.

В экспериментах *in vivo* установлено, что повторные РСВ-инфекции у животных, подверженных воздействию табачного дыма, увеличивают миграцию в дыхательные пути макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов, потенцируют выработку цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-1 α , -17, -13, ГМ-КСФ), хемокинов (КС, CXXL9, RANTES, MIF) и протеаз (ММР-2, -8, -12, -13, -16 и катепсинов E, S, W, Z). Кроме того, РСВ и табачный дым синергично активировали апоптоз респираторного эпителия и подавляли экспрессию фосфатаз, оказывающих противовоспалительное и антипротеазное действие. В результате сочетание этих двух патогенных факторов приводило к выраженному фиброзу и ремоделированию дыхательных путей.

Практические шаги к предотвращению и снижению тяжести вирусиндуцированных обострений ХОБЛ.

Представленные выше данные говорят о том, что обострения ХОБЛ в гораздо большей степени связаны с ОРВИ, чем это удастся выявить с помощью молекулярных методов верификации респираторных вирусов. Особого внимания заслуживает информация об участии возбудителей ОРВИ в «бактериальных» и связанных с табачным дымом острых эпизодах ухудшения респираторных симптомов ХОБЛ.

Необходимость предотвращения ОРВИ у больных хроническими заболеваниями легких в целом не вызывает сомнений. Внедрение вакцинации против гриппа в стандарты лечения больных ХОБЛ стабильного течения явилось первым эффективным шагом в этом направлении.

Однако до сих пор другие средства профилактики ОРВИ так и не стали неотъемлемой составляющей ведения пациентов с ХОБЛ. В федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению этого социально значимого хронического заболевания подчеркивается роль вирусов, главным образом РВЧ, наряду с патогенными бактериями и атмосферными поллютантами как наиболее частых причин обострений, а предотвращение последних

рассматривается как одна из основных долгосрочных целей терапии. При этом в качестве метода профилактики ОРВИ в указанном контексте упоминается только вакцинация против гриппа; других рекомендаций по предотвращению вирусассоциированных обострений ХОБЛ не содержится. Отсутствие средств специфической профилактики в отношении риновирусной и большинства других ОРВИ определяет целесообразность поиска других действенных средств предотвращения респираторных инфекций и вирусиндуцированных обострений у больных ХОБЛ. В России зарегистрировано и представлено на фармацевтическом рынке большое число препаратов, усиливающих противовирусную защиту, однако последние существенно различаются по степени доказательств их эффективности и безопасности, что усложняет задачу рационального выбора. В этом отношении по качеству и количеству испытаний у больных ХОБЛ выделяются лизаты бактерий — единственная группа иммуномодулирующих лекарственных средств, на которые есть указания, хоть и весьма сдержанные, в докладах рабочей группы Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) последних пересмотров. В GOLD-2015 возможностям иммуномодулирующей терапии посвящено лишь два предложения, содержание которых не отличается от такового в более ранних версиях этого консенсусного документа: «В исследованиях, касающихся применения иммунорегуляторов у больных ХОБЛ, было выявлено снижение тяжести и частоты обострений. Однако прежде чем будет рекомендовано регулярное применение такого вида терапии, потребуются дополнительные исследования для изучения ее долгосрочных эффектов». Примечательно, что представленный в GOLD-2015 вывод о недостаточности данных для формулировки рекомендаций по использованию иммуностимуляторов и иммуномодуляторов при ХОБЛ по-прежнему базируется на положениях передовой статьи N.R. Anthonisen, опубликованной в 1997 г., которая неизменно цитируется в разных версиях GOLD, причем с одной и той же опечаткой. Эта статья посвящена

анализу многообещающей работы (на нее также ссылаются авторы последних версий GOLD), которая свидетельствует об эффективности перорального бактериального лизата, аналогичного по составу с Бронхо-Ваксомом® и Бронхо-муналом, как средства сокращения числа дней госпитализации больных ХОБЛ. Самая «свежая» работа на указанную тему, процитированная в консенсусном документе 2015 г., вышла в свет в 2004 г. Подчеркнем, что в последние 10–15 лет обнародованы данные большого числа оригинальных исследований и нескольких метаанализов, выводы которых склоняют чашу весов экспертных суждений в пользу более четких и однозначных рекомендаций о применении иммуномодуляторов, главным образом лизатов бактерий, в комплексном ведении больных ХОБЛ для предотвращения и снижения тяжести респираторных инфекций, провоцирующих обострения и/или осложняющих течение рассматриваемого хронического заболевания.

Несмотря на то что систематические обзоры из-за высокой гетерогенности данных математически не подтверждают выводы рандомизированных исследований о способности химических и механических бактериальных лизатов предотвращать обострения ХОБЛ, не ставится под сомнение действенность этих препаратов как средств снижения тяжести и длительности обострений (Cazzola M. et al., 2012). Немаловажным обстоятельством является и то, что бактериальные лизаты, помимо неспецифической стимуляции противовирусной защиты, индуцируют антигенспецифические мукозальные и системные реакции в отношении входящих в их состав бактериальных патогенов. Результаты исследований эффективности лизатов, различающихся по технологии производства (щелочной лизиз или механическая деструкция под высоким давлением) и путям введения (*per os* или сублингвально), у больных ХОБЛ в целом сопоставимы.

Очевидно, что мишенями иммуномодулирующей терапии у больных ХОБЛ с вирусиндуцированными обостре-

ниями могут быть не только сами вирусы, но и вторичные медиаторы индуцируемых ими патогенетических событий. Так или иначе, роль возбудителей ОРВИ в обострениях ХОБЛ заслуживает большего практического внимания.

6.2.2. Связь ОРВИ и бронхиальной астмы

Астмой страдают около 300 млн человек во всем мире. Это заболевание тесно связано с генетической предрасположенностью к развитию аллергических реакций на аэро-аллергены. Однако не все люди с атопией имеют астму, и большое значение в возникновении и прогрессировании заболевания играют другие факторы окружающей среды, которые могут действовать в качестве пусковых сигналов развития астмы у генетически восприимчивых индивидуумов. Одним из таких факторов, который привлекает к себе внимание исследователей, являются респираторные вирусные инфекции, в частности вызванные РСВ и РВЧ.

Влияние респираторных вирусов на развитие и течение астмы. РСВ долгое время оставался основным объектом внимания исследователей как потенциальный триггер развития и обострения астмы. В большинстве случаев РСВ вызывает самоограничиваемую инфекцию верхних дыхательных путей, но у детей в возрасте до одного года это может привести к более серьезной инфекции нижних дыхательных путей — бронхоолиту. Вызванный РСВ бронхоолит связывают с повышенной частотой последующих эпизодов свистящего дыхания и астмы. Относительно недавно выявлено, что риновирусная инфекция также связана с развитием астмы. Более того, оказалось, что РВЧ чаще, чем РСВ, выявляется у больных с обострением астмы. Однако направление причинно-следственных связей между вирусными инфекциями и астмой точно не установлено. В одной из работ, благодаря анализу данных о госпитализации по поводу РСВ-инфекции всех близнецов, родившихся в Дании в период между 1994 и 2000 г., было показано, что случаи госпитализации с РСВ-инфек-

цией положительно связаны с астмой, при этом выявлен ряд доказательств того, что именно астма является причиной респираторной инфекции, требующей стационарного лечения (Thomsen S.F. et al., 2009). Изучение временной зависимости между сенсibilизацией к аэроаллергенам и вирусиндуцированными эпизодами свистящих хрипов продемонстрировало, что аллергическая сенсibilизация увеличивала риск развития болезни, тогда как свистящие хрипы не повышали вероятности последующей аллергической сенсibilизации. Таким образом, связь между астмой и вирусной инфекцией может быть обусловлена генетически детерминированными изменениями в дыхательных путях или иммунореактивности организма, которые predisполагают как к инфекции, так и к астме.

Тем не менее гипотеза о том, что вирусные инфекции провоцируют возникновение астмы у генетически predisположенных лиц, не опровергнута.

Благодаря молекулярным методам исследования, установлено, что у 80–85% детей школьного возраста и 60–80% взрослых больных при обострении астмы выявляются респираторные вирусы. Уровень определения этих возбудителей в период ремиссии астмы существенно ниже. РВЧ составляют 2/3 всех вирусов, ассоциированных с обострением астмы, тогда как РСВ и вирус гриппа являются более редкими находками. РВЧ в большей степени связаны с основными пиками обострения астмы ранней осенью и весной, тогда как РСВ и вирус гриппа ассоциированы с зимними обострениями этого заболевания.

Помимо вышеуказанных вирусов, у части больных (преимущественно у детей) с обострениями астмы определяются аденовирусы, возбудители парагриппа, бокавирусы и метапневмовирусы. Следует отметить, что антигены аденовирусов часто выявляются у детей с рефрактерной астмой.

В ряде недавних работ авторы рассматривают вирусы парагриппа и метапневмовирусы как важные индукторы обострений хронического заболевания легких, чье зна-

чение в этом отношении приближается к таковому РВЧ и РСВ, а роль гриппа в эпизодах нарастания симптоматики астмы дискутируется (Tsukagoshi H. et al., 2013).

Таким образом, роль респираторных вирусов как триггеров обострения астмы не вызывает сомнения, тогда как значение ОРВИ в возникновении этого хронического заболевания легких требует уточнения.

Механизмы вирусиндуцированных обострений астмы. Одним из главных механизмов высокой частоты ассоциации респираторных вирусов и обострения астмы долгое время считали установленное в ряде исследований угнетение продукции ИФН I, II и III типов у больных астмой. Недостаточность выработки этих цитокинов, с одной стороны, ведет к преобладанию Th2-зависимых иммунных реакций, лежащих в основе патогенеза астмы, а с другой стороны — к дефициту врожденной противовирусной защиты и клеточных иммунных реакций, направленных на вирусинфицированную клетку.

Но результаты недавних работ говорят о гораздо более сложных причинно-следственных связях выработки ИФН I и III типов и обострений астмы. Вероятнее всего, у больных астмой базовый уровень выработки этих цитокинов действительно снижен, что является причиной высокой восприимчивости к ОРВИ, но при возникновении последних не дефицит, а, наоборот, избыточная продукция ИФН I и III типов провоцирует обострения астмы.

В этой связи модуляция продукции ИФН- α и ИФН- λ_1 представляется рациональной стратегией как для снижения частоты ОРВИ у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями, так и для предотвращения обострения последних на фоне вирусной инфекции дыхательных путей.

Одним из механизмов индуцированных вирусами обострений астмы является десенситизация β_2 -адренорецепторов. Этот механизм объясняет снижение эффективности контроля заболевания с помощью агонистов β_2 -адренорецепторов во время вирусассоциированных обострений астмы.

Ряд причин острых эпизодов ухудшения симптомов астмы, в частности вирусиндуцированная продукция TSLP, аналогичны таковым при ХОБЛ и были рассмотрены выше.

Данные о врожденном иммунном ответе (в частности, о продукции ИФН I и III типов) на инвазию респираторных вирусов у больных астмой довольно противоречивы, что связано с существенной гетерогенностью исследований по клинико-лабораторным фенотипам и стадиям заболевания, времени года, экологическим факторам и биологическим образцам, используемым для определения этих цитокинов. Однако в работах последних лет появляется все больше доказательств не снижения, а увеличения выработки ИФН I и III при ОРВИ у больных астмой в сравнении с лицами без этого хронического заболевания легких.

В недавнем проспективном исследовании, в котором участвовало 409 детей с астмой, установлено, что при возникновении риновирусной инфекции концентрация ИФН- λ_1 в респираторных секретах повышается в большей степени у тех детей, у которых респираторная инфекция вызывает свистящие хрипы, в сравнении с больными без таковых (Miller E.K. et al., 2012). При этом именно уровень ИФН- α и ИФН- λ_1 , но не вирусная нагрузка, коррелировал с развитием обострения астмы. Интересно, что ИФН- $\lambda_{2/3}$ не имели такого патогенетического значения.

В отсутствие респираторной инфекции у взрослых с аллергической астмой и/или аллергическим ринитом отмечено увеличение содержания ИФН- λ_1 в сыворотке крови и слизистой оболочке верхних дыхательных путей во время пикового сезона аллергии, а стимуляция аллергенами мононуклеаров периферической крови вело к увеличению экспрессии этого цитокина CD14⁺-клетками. Большинство ИФН- λ_1 -продуцирующих клеток в верхних отделах респираторного тракта также имели CD14⁺-иммунофенотип (He S. et al., 2011).

Эти данные говорят о том, что аллергены и респираторные вирусы могут быть синергистами в ИФН-ассоциированных обострениях аллергических заболеваний.

И вирусы, и аллергены, контактируя с респираторным эпителием, индуцируют выработку «аларминов» TSLP, ИЛ-33 и ИЛ-25, которые усиливают дифференцировку и активацию врожденных лимфоидных клеток и подавляют активацию регуляторных Т-клеток, что в совокупности потенцирует Th2-зависимое аллергическое воспаление.

Практические шаги к предотвращению и лечению вирусиндуцированных обострений астмы. Как и в случае с ХОБЛ, предотвращение ОРВИ у пациентов с астмой рассматривается как полезная опция для снижения частоты обострений этого хронического заболевания.

В этом отношении в последнем пересмотре доклада рабочей группы Глобальной инициативы по астме (GINA, 2014) больным рекомендуется проводить вакцинацию против гриппа каждый год или, по крайней мере, когда проводится общая специфическая иммунизация населения (http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug13.pdf). Но уровень доказательности данных, на которых основана эта рекомендация, не очень высок (D), что связано с неоднородностью и противоречивостью результатов исследований эффективности гриппозных вакцин у больных астмой.

Последний из доступных системных обзоров на эту тему свидетельствует о том, что вакцины против гриппа снижают заболеваемость последним у больных астмой разных возрастных групп, однако влияние специфической иммунизации на гриппассоциированные обострения хронического легочного заболевания требует дальнейшего изучения (Cates C.J., Rowe B.H., 2013). Вместе с тем авторы системного обзора не нашли подтверждений тезиса о возможности увеличения частоты обострений астмы в результате применения живых аттенуированных интраназальных вакцин у детей младше трех лет, что было указано в более ранних версиях консенсусного документа GINA.

Ключевая причина весьма сдержанных заключений об эффективности вакцинации против гриппа в профилактике обострений астмы является то, что возбудители гриппа не являются основной инфекционной причиной острых эпизодов нарастающей симптоматики хронического заболевания легких, уступая в этом плане РВЧ, РСВ и, вероятно, вирусу парагриппа и метапневмовирусу.

Сегодня вакцин против патогенов, доминирующих как причина вирусиндуцированных обострений астмы,

нет. Отсюда выкристаллизовывается целесообразность неспецифической стимуляции противовирусной защиты у астматиков и поиска подходящих для этого эффективных и безопасных средств.

Очевидно, что основной мишенью лечебно-профилактических мероприятий для снижения частоты обострений астмы, связанных с ОРВИ, должен быть РВЧ. Однако четких рекомендаций по предотвращению РВЧ-индуцированной астмы до сих пор нет. В то же время есть заделы для использования с этой целью ряда уже известных методов лечения астмы, в частности ингаляционных кортикостероидов (ИКС).

ИКС снижали проявления гиперчувствительности дыхательных путей у больных астмой с экспериментальной риновирусной инфекцией и уменьшали накопление эозинофилов в слизистой оболочке бронхов. В культуре эпителиальных клеток флутиказона пропионат значительно и дозозависимо ингибировал дсРНК-индуцированную экспрессию мРНК и соответствующих хемокинов, привлекающих воспалительные клетки: CCL5, CXCL8 и CXCL10.

Есть основания полагать, что определенный потенциал в лечении/предотвращении вирусиндуцированной астмы имеет омализумаб — моноклональные антитела к IgE. Известно, что концентрация IgE в сыворотке у больных астмой с экспериментальной риновирусной инфекцией коррелирует с выраженностью симптомов астмы и уровнем ряда воспалительных маркеров.

Таким образом, в условиях отсутствия специфических средств предотвращения обострений астмы, ассоциированных с РВЧ, РСВ, возбудителем парагриппа и метапневмовирусом, основное внимание должно быть сосредоточено на обеспечении должного контроля основного заболевания с применением стандартных средств, в первую очередь ИКС.

ГЛАВА 7

Профилактика ОРВИ и гриппа в России

Одним из важнейших способов эффективного предотвращения распространения инфекций с воздушно-капельным механизмом передачи является стимуляция специфической и неспецифической резистентности организма. Прежде всего это относится к наиболее восприимчивым контингентам из групп повышенного риска заболевания ОРВИ и гриппом. В настоящее время среди всех возбудителей ОРВИ только в отношении вируса гриппа человек может получить специфический иммунитет с помощью вакцинации.

7.1. Специфическая иммунопрофилактика гриппа (вакцинация)

Основной задачей вакцинации против гриппа является создание широкой иммунизированной прослойки населения, устойчивой к заболеванию гриппом. Специфическая иммунопрофилактика при условии совпадения вакцинных штаммов гриппа и таковых, циркулирующих среди населения, может предотвратить заболевание гриппом у 70–80% детей и примерно у 60% взрослых. Если болезнь все-таки развивается, то у привитых она протекает, как

правило, легче и сопровождается меньшим числом осложнений. В результате вакцинация приводит к существенному снижению смертности, сопровождающей эпидемии гриппа.

Гриппозная инфекция относится к частично управляемым инфекциям. Иммунизация против этого заболевания проводится регулярно каждый год. Необходимость ежегодной вакцинации связана с особенностями вирусов гриппа, которые обладают уникальной изменчивостью и свойством «ускользнуть» от иммунной системы человека. Иммунитет формируется только к тем конкретным вирусам, которые циркулировали в данный эпидсезон. К следующему сезону даже незначительные антигенные изменения циркулирующих штаммов делают приобретенный ранее популяционной иммунитет недостаточно эффективным и вынуждают вносить изменения в состав вакцины. В связи с этим коррекция вакцины по содержанию в ней штаммов вирусов гриппа, актуальных для нового сезона, проводится ежегодно. Каждый год ВОЗ направляет во все страны информацию о составе противогриппозной вакцины с учетом циркулирующих штаммов вирусов гриппа в мире.

Во всем мире противогриппозная вакцинация признана самым эффективным способом профилактики этой инфекции. По данным ВОЗ, особую опасность грипп представляет для пожилых людей и лиц, имеющих хронические заболевания: на них приходится 80% летальных исходов гриппа и его осложнений. Вакцинация значительно снижает заболеваемость гриппом, количество осложнений и смертность среди этих категорий населения. Особенно эффективна иммунизация против гриппа среди детей дошкольного возраста. У вакцинированных детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет количество госпитализированных с гриппом снижается на 75%, осложнений в виде отитов — на 25–33%, смертность — на 41%. Отмечено, что иммунизация дошкольников и школьников сопровождается резким снижением заболеваемости гриппом всего населения.

В России противогриппозная вакцинация регламентируется рядом нормативных документов. Она внесена в Национальный календарь профилактических прививок, который утвержден Федеральным законом России от 30.06.2006 № 91-ФЗ «О внесении изменений в статью 9 Федерального закона “Об иммунопрофилактике инфекционных болезней”». На основании этого закона с 2006 г. закупка вакцины против гриппа стала расходным обязательством федерального бюджета. В соответствии с Приказом Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», обязательной вакцинации против гриппа подлежат дети, посещающие дошкольные учреждения, учащиеся 1–4 классов, медицинские работники образовательных учреждений, взрослые старше 60 лет и беременные женщины.

Кроме того, иммунопрофилактика гриппа определяется СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций».

Эффективность вакцинации против гриппа зависит от многих причин, которые можно условно разделить на две: общие для всех групп населения и специфические для некоторых популяций (больших групп, однородных по каким-то признакам).

На эффективность вакцинации против гриппа прежде всего влияет состав штаммов, входящих в вакцину, который ежегодно корректируется ВОЗ.

Важным фактором, влияющим на эффективность вакцинации, является своевременность ее проведения. Ежегодно в каждом регионе по результатам мониторинга за эпидемической ситуацией и заболеваемостью определяются оптимальные сроки проведения иммунизации и группы населения, которые необходимо вакцинировать в первую очередь.

В России, как и в большинстве европейских стран и США, сложившаяся практика специфической иммуно-

профилактики предполагает для создания широкой иммунизированной прослойки населения, устойчивой к гриппу, прежде всего вакцинировать группы риска по заболеваемости этой инфекцией. Противогриппозная иммунизация проводится в первую очередь среди детей дошкольного возраста, посещающих организованные коллективы; лиц пожилого возраста; больных хроническими соматическими заболеваниями и инвалидов; медицинских работников первичного звена (персонала приемных покоев стационаров, врачей и медицинских сестер скорой и неотложной помощи, участковых специалистов педиатрической и терапевтической сети).

Особое внимание уделяется вакцинации групп с высоким риском профессионального заражения от животных (кур, уток, индюков, свиней, лошадей), в организме которых в результате реассортации и адаптивных мутаций могут появиться принципиально новые по антигенным свойствам вирусы, патогенные для человека и потенциально способные вызвать пандемию.

На территории России иммунопрофилактика гриппа проводится вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными в установленном порядке и разрешенными к применению. Список вакцин постоянно пополняется, и информация о зарегистрированных и разрешенных к применению вакцинах имеется в каталоге вакцин.

Врачи практического здравоохранения, составляя планы массовой вакцинации или проводя индивидуальную иммунизацию против гриппа, должны знать некоторые особенности вакцин.

При выборе вакцины врачи должны учитывать возраст прививаемых, противопоказания к иммунизации, удобство, форму и путь введения, а также цену вакцин. С учетом того, что у многих дошкольников нет иммунной памяти в отношении антигенов вируса гриппа, в первый год иммунизации у детей от 12 месяцев до 5 лет вакцина вводится двукратно, в последующие годы — однократно.

Следует помнить, что вакцинацию нельзя проводить в период острого заболевания или обострения хронической болезни и ее следует отложить до окончания острых проявлений болезни. При нетяжелых формах ОРВИ и острых кишечных заболеваниях вакцинацию можно проводить сразу после нормализации температуры тела.

Спектр противогриппозных вакцин в настоящее время чрезвычайно широк и включает в себя как инактивированные, так и живые вакцины. Все вакцины изготавливаются в соответствии с указаниями ВОЗ: доза должна содержать 15 мг гемагглютинина каждого штамма вируса. Ежегодно проводимые эпидемиологические исследования позволяют дать рекомендации по штаммам, которые необходимо включить в вакцину на предстоящий сезон.

Живые гриппозные вакцины (ЖГВ), включающие в себя аттенуированные штаммы вируса гриппа, воспроизводят в организме ослабленную естественную инфекцию, в результате чего стимулируются не только гуморальные, но и клеточные звенья адаптивного иммунитета, что очень важно для длительной и эффективной защиты прививаемого. ЖГВ при интраназальном применении наиболее выраженно стимулируют клеточные и гуморальные звенья мукозального иммунитета непосредственно в воротах инфекции. Такие вакцины характеризуются невысокой стоимостью. Введение ЖГВ, в отличие от инактивированных гриппозных вакцин (ИГВ), не приводит к избыточной стимуляции иммунной системы, что важно для лиц, которые уже имеют достаточный уровень клеток памяти и защитных антител против вводимого вируса. Однако эти вакцины содержат в своем составе реактогенные липиды, что ограничивает их применение у детей до 3 лет. Кроме того, ЖГВ нельзя применять во время пандемии при появлении нового возбудителя гриппа.

Вакцины такого типа наиболее эффективны у лиц пожилого возраста, имеющих, как правило, физиологический иммунодефицит. В то же время их нужно с осто-

рожностью применять у детей и пациентов, имеющих хронические соматические заболевания.

В России разрешены к применению с трехлетнего возраста следующие ЖГВ: *Инфлювир* (НПО Микроген, Россия) и *Вакцина гриппозная аллантоисная интраназальная живая сухая* (Иркутское предприятие по производству бактериальных препаратов, филиал НПО Микроген, Россия). Вакцинация осуществляется введением препарата в каждый носовой ход однократно. После введения этих вакцин в течение 3 дней после иммунизации у 2% привитых появляются легкие проявления катарального синдрома на фоне субфебрильной температуры.

Инактивированные гриппозные вакцины формируют преимущественно гуморальный иммунитет и уступают ЖГВ в способности индуцировать клеточный адаптивный ответ, но имеют меньшее число противопоказаний, что делает возможным их применение в более широких слоях населения, в том числе у детей раннего возраста, людей старше 65 лет и лиц с хроническими заболеваниями.

Различают два типа ИГВ: сплит-вакцины и субъединичные вакцины.

Сплит-ИГВ представляют собой разрушенные вирионы гриппа, из которых удалены реактогенные липиды: *Бегривак* (Novartis Vaccines and Diagnostics, Италия), *Ваксигрип* (Sanofi Pasteur, Франция), *Флюарикс* (Смит-Кляйн Бичем-Биомед, Россия), *Флюоваксин* (Changchun Changsheng Life Sciences, КНР). Бегривак и Ваксигрип вводят детям с 6 месяцев до 3 лет по 0,25 мл двукратно парентерально с интервалом в 1 месяц, детям с 3 лет и взрослым — по 0,5 мл однократно парентерально. Флюарикс вводят детям с 1 года до 6 лет по 0,25 мл двукратно парентерально с интервалом в 4–6 недель, детям старше 6 лет и взрослым — по 0,5 мл однократно парентерально.

Субъединичные ИГВ содержат в своем составе наиболее иммуногенные поверхностные гликопептиды вируса гриппа гемагглютинин (НА) и нейраминидазу (НА) в виде

отдельных молекул; другие компоненты вируса в этих вакцинах отсутствуют.

В России зарегистрированы и доступны следующие зарубежные субъединичные вакцины: *Инфлювак* (Abbott Biologicals, Нидерланды), разрешенный к применению с шестимесячного возраста; *Азрипнал S1* (Novartis Vaccines and Diagnostics, Италия) и *Инфлексал* (Berna Biotech, Швейцария) для детей от 3 лет и взрослых.

Представителем субъединичных ИГВ является отечественная гриппозная трехвалентная полимер-субъединичная жидкая вакцина *Гриппол*. В своем составе одна иммунизирующая доза Гриппола содержит в качестве адъюванта 500 мкг полиоксидония, включение которого позволило снизить прививочную дозу антигена в 3 раза в сравнении с зарубежными аналогами. Снижение содержания вирусных гликопептидов в составе вакцины имеет значение при иммунизации лиц с различными ограничениями. Вакцину вводят внутримышечно или подкожно детям от 6 месяцев до 3 лет по 0,25 мл двукратно с интервалом 4 недели. Если ребенок был вакцинирован в предыдущем сезоне, ему вводится однократно 0,5 мл. Детям старше 3 лет и взрослым без ограничения возраста — по 0,5 мл однократно.

В России зарегистрированы и производятся три вида трехвалентных вакцин группы Гриппол, содержащих полиоксидоний: *Гриппол* (НПО Микроген, Россия) и *Гриппол плюс* (НПО Петровакс Фарм, Россия), разрешенные к применению с шестимесячного возраста; *Гриппол Нео* (НПО Петровакс Фарм, Россия) — детям с 3 лет и взрослым.

Кроме того, разрешены к применению субъединичные моновакцины на основе Полиоксидония против пандемического штамма A(H1N1)swl: *МоноГриппол* (СПбНИИВС ФМБА России), *МоноГриппол Нео* и *МоноГриппол плюс* (НПО Петровакс Фарм, Россия).

Иммунизация инактивированными вакцинами проводится внутримышечно или подкожно в верхнюю треть

наружной поверхности плеча. После однократной вакцинации детей, не имеющих антител к вирусам гриппа (не болели и не прививались ранее), защитный титр антител достигается редко. Для этого требуется повторная вакцинация с интервалом 4 недели: в этом случае спустя 2–3 недели у детей формируется достаточный уровень антител, который сохраняется 6–12 месяцев. Вакцинацию следует проводить в преддверии эпидемического сезона.

Цельновирсионные вакцины и сплит-вакцины, помимо высокоизменчивых поверхностных гликопептидов НА и NA, содержат более консервативные внутренние белки вируса гриппа, в частности матриксные протеины и нуклеопротеин. Кроме того, в этом типе вакцин протективно значимые антигены прикреплены к вирусной оболочке или ее фрагментам. Указанные особенности цельновирсионных и сплит-вакцин способствуют повышению эффективности иммунизации, что необходимо учитывать при выборе вакцины. В этих вакцинах практически отсутствует консервант, что снижает количество противопоказаний и расширяет возможность применения, однако у части привитых могут развиваться побочные эффекты, что характерно для всех средств специфической профилактики. Местные реакции (покраснение, припухлость, болезненность в месте инъекции) встречаются с частотой 6–9% и самопроизвольно проходят в течение 2 суток. Общие реакции (повышение температуры тела, недомогание, озноб, головная боль, миалгия) отмечаются у 0,5–2% привитых, их длительность не превышает 2 дней.

Исследование местного иммунного ответа в верхних дыхательных путях показало, что уже через два дня после парентерального введения вакцины в миндалинах обнаруживаются плазматические клетки, секретирующие вирусоспецифические антитела (IgA и IgM), количественный пик которых наблюдается через 1 неделю. Параллельно с местным иммунитетом происходит быстрое развитие системного адаптивного ответа, о чем свидетельствует

нарастание титров антител к вирусному НА в течение двух дней после вакцинации.

По мнению некоторых ученых, вакцины субъединичного типа высокоэффективны для кратковременной защиты от гриппа. Это связано с тем, что при иммунизации этими вакцинами образуются быстро исчезающие из кровотока антитела с узким спектром активности против конкретных штаммов вируса.

К вакцинам последнего, четвертого поколения относятся **виросомальные вакцины**, которые имеют ряд преимуществ над вакцинами предыдущих поколений (целновирионными, субъединичными и сплит-вакцинами). В сравнительных исследованиях показано, что виросомальные вакцины имеют более высокую иммуногенность и обеспечивают более длительное сохранение протективных антител, чем традиционные субъединичные и расщепленные вакцины. Виросомы рассматриваются как адъювант, усиливающий иммунную реакцию организма.

К противогриппозным вакцинам последнего, четвертого поколения российского производства относится вакцина гриппозная инактивированная расщепленная *Ультрикс*. Технология производства этой вакцины разработана на стыке двух веков и основана на новом подходе разрушения вирионов с последующей самосборкой виросом. Содержащиеся в составе вакцины поверхностные (НА и NA) и внутренние (матриксные белки и нуклеопротеин) антигены собраны в виде виросом. Особенностью этой вакцины является воздействие не только на гуморальный, что свойственно субъединичным и сплит-вакцинам, но и на клеточный иммунитет, что сближает в этом отношении Ультрикс с ЖГВ. Стимуляция клеточных адаптивных реакций против вирусов гриппа — один из существенных факторов предотвращения заболевания гриппом. Вакцину вводят с 12 лет и старше внутримышечно в верхнюю треть наружной поверхности плеча (в дельтовидную мышцу). В настоящее время на стадии регистрации находится вакцина для детей с 6 месяцев.

Абсолютным противопоказанием к применению всех гриппозных вакцин является аллергия к белку куриного яйца. В настоящее время зарегистрирован принципиально новый метод производства гриппозной вакцины, основанный на использовании культуры клеток млекопитающих. Раньше этот метод применялся только для производства ветеринарных вакцин. Внедрение новой технологии приготовления противогриппозной вакцины позволит сделать вакцину еще более безопасной и решить проблему вакцинации у лиц с аллергией на куриный белок. Кроме того, эта технология приобретает очень большое значение в тех случаях, когда необходимо срочно изготовить большое количество вакцины, например в случае пандемии.

Все указанные в настоящем разделе гриппозные вакцины обладают хорошей профилактической эффективностью и имеют показатель защищенности 50–80%.

Жесткой регламентации частоты вакцинаций против гриппа нет. Специалисты считают, что оптимальным является иммунизация взрослого населения один раз в год в течение 2–3 лет подряд с последующим интервалом в 2–3 года.

При угрозе пандемии гриппа тактика иммунизации населения против гриппа резко меняется. Двукратной (в крайнем случае, однократной) вакцинации новой вакциной, содержащей рекомендованный ВОЗ пандемически актуальный вакцинный штамм, должна подлежать основная часть населения страны. При этом экстренная иммунизация должна осуществляться в максимально сжатые сроки (практически по жизненным показаниям).

Каждую прививку, в том числе против гриппа, необходимо вносить в сертификат о профилактических прививках (ф. 156/у-93/), который должен быть выдан учреждением, проводящим иммунизацию населения. Лицам, получающим вакцину, необходимо хранить этот сертификат и предъявлять его при проведении последующих иммунизаций.

Степень эффективности гриппозных вакцин остается предметом дискуссии среди практикующих врачей, что побуждает обратиться к данным последних метаанализов и критических обзоров в этой области.

В метаанализе результатов рандомизированных контролируемых испытаний противогриппозных вакцин, а также наблюдательных исследований, опубликованных с 1967 по 2011 г., оценена эффективность активной иммунизации по относительному снижению риска заболеваемости, вызванной всеми циркулирующими во время индивидуальных сезонов вирусами гриппа. Включенные в метаанализ данные десяти испытаний трехвалентных вакцин в восьми (67%) из 12 сезонов говорят об их 59-процентной эффективности у взрослых в возрасте 18–65 лет. Исследований профилактического действия трехвалентных вакцин, которые бы соответствовали критериям включения в метаанализ, у детей в возрасте 2–17 лет и взрослых старше 65 лет в указанный период не обнаружено. Критическая оценка десяти испытаний живых аттенуированных противогриппозных вакцин в девяти (75%) из 12 сезонов выявила 89-процентную эффективность активной иммунизации у детей в возрасте от 6 месяцев до 7 лет. Работ, соответствующих критериям включения в метаанализ, по изучению действенности этих вакцин у детей в возрасте 8–17 лет не найдено. Медиана эффективности моновалентной вакцины против пандемического штамма A(H1N1) в пяти наблюдательных исследованиях составила 69%. Авторы метаанализа сделали следующие выводы: (1) противогриппозные вакцины могут обеспечить умеренную защиту от вирусологически подтвержденного гриппа, но степень защиты сильно варьирует вплоть до полного отсутствия в некоторых сезонах; (2) доказательств протективной активности вакцин у лиц старше 65 лет не хватает для заключения об их действенности в этой возрастной группе; (3) живые аттенуированные противогриппозные вакцины неизменно показывают высокую эффективность у детей раннего возраста (от 6 месяцев до 7 лет); (4) для дальнейшего снижения заболеваемости и смертности от гриппа необходимы новые более эффективные вакцины (Osterholm M.T. et al., 2012).

Более полная картина и исчерпывающая информация о действенности и безопасности противогриппозных вакцин представлена в критическом обзоре и повторном анализе данных 15 метаанализов, опубликованных в период между

1995 и 2011 гг. В этой работе оценена эффективность и потенциальный вред различных вакцин против сезонного гриппа и заболеваний, вызванных вирусами высокопатогенного «птичьего» (H5N1) и пандемического «свиного» (H1N1) гриппа в различных возрастных группах: у здоровых детей, взрослых и пожилых людей. Для каждой возрастной группы проведен анализ всех испытаний, которые были включены по меньшей мере в один из соответствующих метаанализов и в которых исследовалась вариативность эффекта с течением времени. Несмотря на несколько расхождений выводов метаанализов по поводу сезонных вакцин для детей и пожилых людей, наиболее распространенные вакцины против сезонного гриппа показали статистически значимую действенность/эффективность, которая была приемлемой или высокой для лабораторно подтвержденных случаев заболевания и умеренной для клинически подтвержденных случаев. Данных для суждения об эффективности и безопасности парентеральных инактивированных вакцин у детей в возрасте меньше 2 лет по-прежнему не хватает. Вакцины против вирусов гриппа A(H5N1) и A(H1N1)pdm09 обладают удовлетворительной иммуногенностью, но влияние вакцинации против пандемического гриппа на клинические исходы ни одному метаанализу не подвергалось. Авторы критического обзора делают заключение об удовлетворительной безопасности вакцин, хотя ценность этого ввода невысока из-за существенной противоречивости данных индивидуальных исследований (Manzoli L. et al., 2012).

До конца не решен вопрос об оптимальном режиме вакцинации/ревакцинации и эффективности повторных иммунизаций в следующих сезонах.

В этой связи уместно привести данные работы, в которой оценивали влияние вакцинации против гриппа в течение нескольких сезонов на долю серологически защищенных детей в возрасте от 3 до 15 лет. Дети, включенные в исследование, были иммунизированы трехвалентной инактивированной вакциной против гриппа в сезонах 2005–2006, 2006–2007 и 2007–2008 гг. Часть из детей подвержена вакцинации только в последнем сезоне (2007–2008), другая часть — в двух сезонах (либо 2007–2008 и 2006–2007, либо 2007–2008 и 2005–2006), третья — во всех трех последовательных сезонах. До и через 4 недели после последней вакцинации в сыворотке крови детей определяли титры антител к вирусам, вклю-

ченным в состав вакцин: A/Solomon Islands/03/06 (H1N1), A/Wisconsin/67/05 (H3N2) и B/Malaysia/2506/04. Детей считали серологически защищенными при пороговом титре антител 1:40 или 1:320 в реакции торможения гемагглютинации, поскольку эти титры, по данным разных исследований, обеспечивают как минимум 50-процентную протективную эффективность вакцинации. Доля детей, серологически защищенных от H1N1 и H3N2, была высока ($> 85\%$) вне зависимости от количества иммунизаций в предыдущих сезонах и выбранного для оценки степени защиты порогового титра. Для вируса гриппа В также не выявлено влияния предшествующих вакцинаций на долю защищенных детей, однако эта доля была ниже, чем для H1N1 и H3N2, особенно при оценке с использованием более строгого порогового титра (1:320). Таким образом, доля вакцинированных детей, серологически защищенных от вирусов, входящих в состав использованной трехвалентной вакцины, не зависела от количества иммунизаций в предыдущих сезонах (Rafiq S. et al., 2012).

7.2. Неспецифическая иммунопрофилактика гриппа и ОРВИ

Разнообразие возбудителей ОРВИ и отсутствие внедренных в клиническую практику вакцин против них, за исключением вирусов гриппа, говорит о необходимости использования средств неспецифической стимуляции противоинфекционной устойчивости на разных этапах профилактики этих заболеваний. Неспецифическую резистентность организма к респираторным вирусам, в том числе к вирусам гриппа, можно повысить с помощью разных средств и методов, что должно широко применяться врачами практического здравоохранения, осуществляющими первую линию защиты населения от ОРВИ.

Различают следующие виды неспецифической профилактики в зависимости от времени и цели ее применения:

- *постконтактная (экстренная) внутриочаговая* — в очаге ОРВИ;
- *постконтактная (экстренная) внеочаговая* — профилактика в общественных местах после подтверждения вспышки гриппа или ОРВИ в регионе;

- *сезонная (плановая)* — профилактика в течение всего эпидемического сезона или в период подъема ОРВИ на территории;
- *поствакцинальная* — профилактика в течение 2–4 недель после вакцинации против гриппа.

7.2.1. Постконтактная внутриочаговая профилактика

Постконтактная внутриочаговая профилактика ОРВИ относится к экстренным противоэпидемическим мерам и проводится среди людей, находящихся в эпидемических очагах в контакте с больными в семьях, квартирах, комнатах общежитий, больничных палатах и др. Продолжительность внутриочаговой профилактики зависит от времени контакта с больным или инфицированным человеком. При немедленном прекращении или кратковременном контакте неспецифическую профилактику необходимо проводить не менее двух дней. Длительность приема средств неспецифической профилактики продлевается до 7 дней, если больной не изолирован и контакт с ним продолжается.

Выбирая средства для профилактики ОРВИ в эпидочаге, необходимо принимать меры по ограничению распространения возбудителей инфекции среди всех лиц, находившихся в контакте с больным, воздействуя на разные этапы жизнедеятельности вирусов. В этом случае прежде всего назначают противовирусные препараты по схемам профилактического применения, указанным в инструкции по применению. В многочисленных исследованиях и практических условиях доказана эффективность использования иммуномодуляторов различного происхождения (индукторов ИФН, адаптогенов, препаратов животного и растительного происхождения, гомеопатических средств и др.).

Рекомендации по проведению неспецифической постконтактной профилактики в очаге ОРВИ и гриппа

- Назначение препаратов неспецифической профилактики нужно проводить индивидуально.

- Целесообразно в первую очередь отдавать предпочтение препаратам, обладающим прямым противовирусным действием.
- Препараты должны воздействовать на разные этапы жизнедеятельности респираторных вирусов (проникновение в клетку хозяина, размножение, выход из клетки). В некоторых случаях (высокая вероятность осложнений, неблагоприятный прогноз в исходе болезни и др.) рекомендуется назначать разные по механизму действия противовирусные препараты и иммуномодуляторы.
- Особое внимание в эпидочаге необходимо уделять лицам повышенного риска заболевания ОРВИ, к которым прежде всего относятся лица, имеющие иммунодефицитные состояния (физиологические, вторичные, транзиторные и т.д.), и дети. Для них средства неспецифической профилактики необходимы.

7.2.2. Экстренная внеочаговая профилактика

Внеочаговая экстренная профилактика проводится среди определенных групп населения или отдельных лиц в период эпидемического подъема ОРВИ или при подтверждении вспышки гриппа в каком-либо организованном коллективе.

Экстренной неспецифической профилактике в период эпидемии подлежат следующие группы людей.

1. Лица с высоким риском неблагоприятных исходов: хронические больные (дети и взрослые), пожилые, часто и длительно болеющие люди, у которых развиваются осложнения и возможны летальные исходы.

2. Невакцинированные по каким-либо причинам лица:

- имеющие медицинские отводы или аллергические реакции к каким-либо компонентам вакцины;
- с повышенным риском заболеваемости гриппом или ОРВИ, которым вакцинация противопоказана в связи с индивидуальной повышенной чувствительностью;

- имеющие иммунодефицитные состояния, влияющие на эффективность вакцинации (не формируется иммунный ответ).

3. Группы лиц, подверженных высокому риску заболевания по роду своих профессиональных обязанностей:

- медицинские работники, работники аптек;
- работники социальной сферы, прежде всего сотрудники домов-интернатов;
- работники общественного транспорта и торговой сети;
- сотрудники, обеспечивающие жизненно-важные сферы общественной жизни, и др.

Экстренную неспецифическую профилактику проводят в двух направлениях:

- 1) противовирусные препараты, воздействующие непосредственно на возбудителей ОРВИ и гриппа;
- 2) препараты и средства, способствующие нормализации функций иммунной системы организма, повышающие его неспецифическую резистентность к инфекционным агентам.

7.2.3. Поствакцинальная профилактика

Этот вид неспецифической профилактики проводится в отношении гриппа. Его проведение обосновано следующим. После вакцинации в организме человека начинается формирование протективного, т.е. достаточного для предотвращения заболевания, иммунитета. В первую очередь образуется защитный барьер из иммуноглобулинов (представлены преимущественно IgA и IgM) в слизистых оболочках носоглотки и нижележащих отделах респираторного тракта. Уже через 2 дня после парентерального введения вакцины в миндалинах выявляются плазматические клетки, секретирующие вирусоспецифические антитела. Максимальное их количество наблюдается через 1 неделю.

В сыворотке крови специфические антитела против вируса гриппа представлены преимущественно IgG и IgM.

Количество их в крови нарастает спустя 1 неделю после вакцинации, на 10–15-й день у некоторых лиц уже может сформироваться защитный титр антител как в носоглотке, так и в сыворотке крови (IgA, IgG и IgM), но он может быть еще недостаточным для полноценной защиты организма от вирусов гриппа. Пик антител к вирусу гриппа достигается за 6 недель.

Таким образом, до достижения протективного уровня антител и клеток памяти (от 10 дней до 1,5 месяцев после вакцинации) организм человека остается восприимчивым к вирусам гриппа. В этот период рекомендуется применять средства неспецифической профилактики, которые помогают организму противостоять инфекции.

7.2.4. Сезонная (плановая) профилактика

Ежегодно в региональные планы защиты населения от гриппа и ОРВИ включаются мероприятия по проведению неспецифической профилактики, предусматривается дополнительное финансирование профилактических мероприятий, определяются перечень препаратов и средств, рекомендуемых для неспецифической профилактики, и группы лиц, подлежащих первоочередной профилактике.

На этапе сезонной профилактики для широких слоев населения следует выбирать максимально безопасные и физиологичные средства, обладающие свойством длительно (в течение нескольких месяцев) стимулировать противоинфекционную защиту. Рациональной стратегией является применение топических, пероральных и сублингвальных бактериальных лизатов. Эти препараты обеспечивают длительный адаптивный иммунитет к основным возбудителям бактериальных инфекций респираторного тракта и лор-органов. Последнее обстоятельство представляется очень важным в свете проблемы вторичных бактериальных инфекций, во многих случаях определяющих тяжесть ОРИ, а также данных о том, что колонизация слизистых дыхательных путей патогенными бактериями облегчает вирусную инвазию. Кроме того,

возможно применение некоторых комплексных пробиотических препаратов, сконструированных на основе представителей родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, для которых доказана способность снижать частоту и тяжесть ОРИ.

7.3. Методы и средства, наиболее часто применяемые для неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ

7.3.1. Механическое удаление потенциальных возбудителей ОРИ со слизистой оболочки дыхательных путей

После непосредственного контакта с больным гриппом или ОРИ необходимо как можно раньше механически удалить возбудителей инфекции со слизистой носоглотки и горла. Для этой цели, помимо обычных гигиенических процедур, применяются спреи и капли для интраназальной ирригационной терапии и спреи для горла, приготовленные из натуральной морской воды.

Широко используются в нескольких формах, приемлемых для разных возрастных групп, изотонические растворы *Аквалор*, *Аква Марис*, *Хьюмер*, *Долфин* и др.

В качестве средств удаления потенциальных возбудителей с поверхности верхних дыхательных путей, а также ее увлажнения, особенно у лиц с хроническими очагами бактериальной инфекции в лор-органах, можно применять изотонические растворы, содержащие антисептические (*Ринорин*) и усиливающие регенерацию (*Вибролор*) компоненты.

7.3.2. Профилактика противовирусными препаратами

Область применения противовирусных препаратов с целью предупреждения ОРВИ и гриппа должна ограничиваться постконтактной профилактикой. При этом прием противовирусных средств нужно начинать как можно раньше после контакта с больным, имеющим проявления ОРВИ.

Детальная характеристика основных групп противовирусных средств и информация о резистентности к ним респираторных патогенов представлена в главе 8 настоящего издания, которая посвящена лечению ОРВИ и гриппа. В настоящем разделе приводятся лишь тактические схемы использования противовирусных препаратов с профилактической целью.

Рекомбинантные препараты ИФН-α. Средствами выбора для экстренной профилактики ОРВИ являются рекомбинантные препараты ИФН-α для местного применения, которые обладают не только широким спектром противовирусной активности, но и иммуностимулирующим действием. Их использование на этапах сезонной профилактики, когда заболеваемость не превысила эпидемические пороги, нецелесообразно.

Гриппферон используется для экстренной профилактики ОРВИ и гриппа у детей с первых дней жизни и у взрослых, в том числе беременных, в форме назальных капель или назального дозированного спрея. В 1 мл раствора содержится не менее 10 000 МЕ ИФН-α2b. При контакте с больным и/или переохлаждении препарат вносят в каждый носовой ход в возрастной дозировке (см. раздел 8.2.6) 2 раза в сутки в течение 5–7 дней. При сезонном повышении заболеваемости — в возрастной дозе однократно утром с интервалом 24–48 ч. После каждого закапывания рекомендуется помассировать пальцами крылья носа в течение нескольких минут для равномерного распределения препарата в носовой полости. При необходимости профилактические курсы повторяют.

Генферон лайт применяется для экстренной профилактики гриппа и ОРВИ у взрослых и подростков с 14 лет в форме спрея назального дозированного (в одной дозе — 50 000 МЕ ИФН-α2b + 1 мг таурина). При контакте с больным ОРВИ препарат в форме спрея вводят по одной дозе (одно нажатие на дозатор) в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 5–7 дней.

Виферон гель (в 1 г геля — 36 000 МЕ ИФН-α2b) для профилактики в период подъема заболеваемости гриппом

и ОРВИ детям (с рождения) и взрослым наносят в виде полоски длиной не более 0,5 см на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа и/или на поверхность небных миндалин 2 раза в день в течение 2–4 недель.

Виферон мазь, содержащую в 1 г 40 000 МЕ ИФН- $\alpha 2b$, детям от 1 года и взрослым наносят тонким слоем на слизистую оболочку носовых ходов 2 раза в день утром и вечером в течение 2 недель, далее можно продолжить применение 3 раза в неделю в течение месяца.

Препараты с прямым противовирусным действием.

Применение для профилактики любых препаратов с прямым противовирусным действием в связи с риском формирования к ним резистентности у вирусов (в первую очередь возбудителей гриппа) имеет ограничения и целесообразно только при непосредственном контакте с больным гриппом (семейный очаг, закрытое учреждение). Нужно учитывать, что профилактическое действие таких препаратов продолжается столько, сколько длится прием лекарств.

Для экстренной профилактики гриппа, но не других ОРВИ, в первую очередь рекомендуются НА-ингибиторы (осельтамивир и занамивир). Еще раз подчеркнем, что широкое применение этой группы препаратов у здоровых лиц, близко не контактировавших с больными гриппом или ГПЗ, в период эпидемии гриппа в качестве средства профилактики (что допускает инструкция по применению) не оправданно, так как ускоряет формирование устойчивости к этим средствам у возбудителей этой инфекции.

Осельтамивир (Тамифлю) — пероральный НА-ингибитор, разрешенный к применению у детей от 1 года и взрослых. Для профилактики после близкого контакта с больным гриппом взрослым и подросткам старше 12 лет препарат назначается по 1 капсуле (75 мг) 1 раз в сутки в течение не менее 10 дней, начиная как можно раньше (не позже чем через 48 ч после контакта). Во время сезонной эпидемии гриппа — по 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель. Дети с весом более 40 кг или старше 8 лет, которые могут проглатывать капсулы, также могут получать

профилактическую терапию, принимая препарат по 75 мг 1 раз в сутки. Детям раннего возраста для предотвращения гриппа следует давать Тамифлю только как средство постконтактной профилактики в виде суспензии по одной дозе в сутки, рассчитанной по массе тела, как представлено в разделе 8.2.2 (в среднем — 1,5–2 мг/кг); длительность профилактического приема остается 10 дней. Прием Тамифлю во время еды или с небольшим количеством молока уменьшает возможный желудочный дискомфорт.

Занамивир (Реленза) — аэрозольный препарат, используемый для профилактики гриппа у взрослых и детей старше 5 лет. Для профилактики применяется по 2 ингаляции 1 раз в сутки в течение 10 дней. Общая суточная доза — 10 мг. Длительность приема занамивира может быть увеличена до одного месяца, если высокий риск инфицирования сохраняется более 10 дней.

Римантадин и содержащий его сироп *Альгирем* для детей от 1 года в настоящее время потеряли актуальность в связи с приобретением устойчивости к ним возбудителей гриппа А. Вирусы гриппа В и другие возбудители ОРВИ *a priori* не чувствительны к этим средствам.

Умифеновир (Арбидол) обладает прямым противовирусным эффектом не только в отношении вирусов гриппа, но респираторных вирусов других групп. Его рекомендуют назначать для профилактики при контакте с больным ОРВИ или гриппом 1 раз в день в течение 10–14 дней: взрослым и детям старше 12 лет — по 0,2 г; в возрасте 6–12 лет — 0,1 г; от 3 до 6 лет — 0,05 г. Для неспецифической профилактики в период эпидемии гриппа и других ОРВИ умифеновир применяют по одной возрастной дозе 2 раза в неделю в течение 3 недель.

Так же, как и для НА-ингибиторов, постконтактное применение Арбидола представляется более обоснованным, чем массовое его использование с профилактической целью в период высокой заболеваемости у здоровых лиц, близко не контактировавших с больными гриппом и ОРВИ.

Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин) применяется для профилактики гриппа и ОРВИ после контакта с больными лицами, взрослым назначают по 90 мг 1 раз в день в течение 7 дней.

7.3.3. Профилактика иммуностропными и общеукрепляющими средствами

В схемы профилактики ОРВИ и гриппа у детей и взрослых включают препараты, не обладающие прямым противовирусным действием. Воздействуя на иммунную систему, обмен веществ макроорганизма и другие системы защиты, эти препараты участвуют в активизации естественной противовирусной защиты организма. Иммуностропные препараты, такие как индукторы ИФН (Амиксин, Лавомакс, Изопринозин, Кагоцел, Циклоферон и др.), бактериальные лизаты (Бронхо-Ваксом®, Исмиген, ИРС-19, Имудон, Бронхо-мунал) и препараты ИФН II типа (Ингарон), могут использоваться в качестве средства постконтактной экстренной внутриочаговой профилактики. Их преимущество состоит в широком спектре действия и длительно сохраняющемся (особенно у бактериальных лизатов) эффекте после отмены препаратов, так как их действенность определяется повышением сопротивляемости организма. В связи с этим индукторы ИФН можно использовать и на этапах экстренной внеочаговой профилактики, а бактериальные лизаты, кроме того, еще и как средства сезонной профилактики.

Учитывая комплексное влияние на иммунную систему данной группы препаратов и сложившуюся практику необоснованно частого и/или длительного назначения их в лечении/профилактике ОРИ у часто болеющих лиц, особенно у детей, необходимо тщательное обоснование данной терапии у каждого пациента.

В настоящем разделе представлены тактические схемы профилактического применения иммунокорректирующих средств, детальное описание которых размещено в разделе 8.3 настоящего издания.

Тилорон (торговые названия в России — *Амиксин* и *Лавомакс*) — низкомолекулярный индуктор ИФН, применяют для профилактики гриппа и ОРВИ в период высокой заболеваемости (экстренная внеочаговая профилактика) у взрослых по 1 таблетке (125 мг) 1 раз в неделю в течение 6 недель. Для экстренной профилактики при однократном контакте с больным ОРВИ достаточно приема одной таблетки.

Меглюмина акридонацетат (Циклоферон) — низкомолекулярный индуктор ИФН, принимают для экстренной профилактики гриппа и ОРВИ (при непосредственном контакте с больным) в возрастной дозе (см. раздел 8.3.1) на 1-е, 2-е, 4-е, 6-е, 8-е сутки. В период эпидемии гриппа после трехдневного перерыва можно продолжить вышеописанный профилактический курс на 11-е, 14-е, 17-е, 20-е и 23-и сутки. Общий курс — от 5 до 10 приемов.

Кагоцел — высокомолекулярный индуктор интерферонов, стимулирующий длительную продукцию ИФН I типа. Интерфероновый ответ организма на введение Кагоцела характеризуется продолжительной (до 4–5 суток) циркуляцией ИФН- α/β в кровотоке. В профилактических целях препарат может применяться в любые сроки, в том числе и непосредственно после контакта с возбудителем инфекции.

Для профилактики гриппа и ОРВИ Кагоцел назначают 7-дневными циклами: в первые 2 суток взрослые принимают по 2 таблетки, дети с 3 лет — по 1 таблетке 1 раз в день, далее 5 суток — перерыв, затем цикл повторяется. Длительность профилактического курса — от одной недели до нескольких месяцев.

Рекомбинантный гамма-интерферон (Ингарон) применяют для профилактики ОРВИ и гриппа при непосредственном контакте с больным в интраназальной форме. Содержимое флакона (100 тыс. МЕ ИФН- γ) растворяют в 5 мл воды для инъекций и вносят по 2–3 капли в каждый носовой ход через день в течение 10 дней. При однократном контакте достаточно одного закапывания.

Бронхо-Ваксом® и *Бронхо-мунал* — пероральные лизаты наиболее часто встречающихся возбудителей верхних и нижних дыхательных путей. Для профилактики инфекционных заболеваний дыхательных путей препараты назначают циклами по 1 капсуле (7 мг — взрослым и подросткам старше 12 лет; 3,5 мг — детям в возрасте от 6 месяцев до 12 лет) в сутки в течение 10 дней в месяц на протяжении 3 месяцев. Интервал между циклами — 20 дней.

Исмиген — лизат патогенов респираторного тракта для сублингвального приема. Для профилактики рецидивирующих респираторных инфекций назначают по 1 таблетке в сутки в течение 10 дней. Профилактический курс — 3 цикла по 10 дней с 20-дневными интервалами между ними. Профилактические курсы приема препарата следует проводить не чаще 1–2 раз в год.

ИРС-19 — дозированный спрей для интраназального применения, содержащий стандартизованные лизаты инаktivированных патогенных бактерий. Используется для повышения местной иммунной защиты слизистых респираторного тракта. В профилактических целях взрослым и детям с 3 месяцев вводят по 1 дозе препарата в каждую ноздрю 2 раза в сутки в течение 2 недель. Оптимальное начало курса — за 2–3 недели до ожидаемого подъема заболеваемости. Увеличение числа антителообразующих клеток в слизистой оболочке и выработка специфических секреторных IgA начинается на 2–4-е сутки и сохраняется в течение 3–4 месяцев.

Имудон — поливалентный антигенный комплекс, активным действующим компонентом которого является смесь лизатов бактерий. Применяется в форме таблеток для рассасывания с целью профилактики воспалительных заболеваний глотки с трехлетнего возраста по 1 таблетке 6 раз в сутки в течение 20 дней.

Рибомунил — комплекс рибосом и протеогликанов мембранной части респираторных патогенов. Для профилактики острых и рецидивирующих респираторных инфекций у взрослых и детей старше 2 лет назначают по

0,75 мг 1 раз в сутки ежедневно первые 4 дня каждой недели в течение 3 недель, затем по 0,75 мг 1 раз в сутки ежедневно в первые 4 дня каждого из 5 последующих месяцев. Помимо самостоятельного профилактического использования, доказана целесообразность применения Рибомунила в комплексе с противогриппозной иммунизацией. Курсовое применение Рибомунила до или во время вакцинации против гриппа достоверно повышает эффективность последней у детей из групп риска. При этом Рибомунил не только предупреждает наложение интеркуррентных инфекций в поствакцинальный период, но и способствует выработке антител против вирусов гриппа в более высоких цифрах.

Деринат — препарат в виде раствора для местного и наружного применения, не только влияющий на клеточный и гуморальный иммунитет, но и стимулирующий репаративные процессы, обладающий противовоспалительным эффектом, нормализующий состояние тканей при дистрофических изменениях сосудистого генеза. Назначается с рождения для профилактики ОРВИ по 2 капли в каждый носовой ход 2–4 раза в день 7–10 дней, при необходимости курс профилактического приема может быть продлен до 1 месяца.

Аминодигидрофталазиндион натрия (*Галавит*) — синтетический низкомолекулярный иммуномодулирующий и противовоспалительный препарат, назначают для профилактики ОРВИ и гриппа у детей от 6 до 11 лет в форме ректальных свечей по 50 мг ежедневно в течение 5 суток; у подростков с 12 лет и взрослых в ректальных свечах по 100 мг в течение 5 суток или в форме сублингвальных таблеток по 25 мг дважды в день в течение 5–10 суток. Доказана целесообразность сочетанного применения Галавита и противогриппозных вакцин, при этом оптимальные результаты у подростков от 12 до 18 лет были получены при использовании Галавита по 50 мг через день в течение 10 суток непосредственно перед иммунизацией.

С 1970-х годов стремительно растет среди пациентов и врачей популярность лечения гомеопатическими средствами. Появилось большое число комплексных гомеопатических лекарств, которые могут применять врачи общей практики, не имеющие специальной подготовки. Многочисленными наблюдениями установлено, что основным свойством гомеопатических средств является участие в мобилизации внутренних механизмов организма для борьбы с болезнью. Несмотря на целый ряд открытых вопросов о механизмах действия этих препаратов, они имеют неоспоримые достоинства: отсутствие повреждающего действия на человеческий организм и возможность их приема на фоне длительной сопутствующей терапии у детей с различными хроническими заболеваниями, вынужденными вести длительный прием медикаментозных препаратов. Некоторые гомеопатические средства подвергались достаточно серьезным доклиническим и клиническим испытаниям как средства профилактики ОРВИ и гриппа (*Оциллококцинум*, *Афлубин*). Но, по мнению многих специалистов, клинические и экспериментальные исследования этой группы препаратов необходимо продолжить для окончательного суждения об их эффективности.

Проблема профилактики респираторных инфекций остается актуальной для современного здравоохранения, несмотря на широкий спектр разработанных в последние годы препаратов и методов защиты населения от ОРВИ.

Кроме противовирусных средств и препаратов, классифицируемых как иммуностропные препараты, для профилактики ОРВИ можно использовать препараты, повышающие адаптационные возможности организма, усиливающие работоспособность и сопротивляемость к инфекционным заболеваниям при экстремальных ситуациях.

К растительным адаптогенам, или фитоадаптогенам, относятся *экстракты элеутерококка, левзеи, заманихи, эхинацеи, родиолы; настойки китайского лимонника, женьшеня, алоэ, аралии* и др. Механизм их действия сводит-

ся к улучшению энергетического обмена, нормализации деятельности ЦНС, улучшению нервно-мышечной проводимости, положительному влиянию на эндокринную систему и активацию иммунной системы (особенно функции фагоцитов), что приводит к усилению сопротивляемости организма к инфекционным заболеваниям и различным неблагоприятным факторам внешней среды. Эти вещества действуют комплексно, безопасны, практически не обладают побочными эффектами, просты в применении. Показана эффективность применения элеутерококка и аралии при профилактике послеоперационных осложнений и респираторных инфекций, женьшеня и эхинацеи — для снижения заболеваемости ОРЗ в период их сезонного подъема.

Перспективным препаратом, повышающим устойчивость организма к заражению гриппом и другими ОРВИ, является экстракт, полученный из люцерны по оригинальной технологии, — *Эраконд*. Действующее начало экстракта — гуминовые кислоты.

В профилактических целях используются также адаптогены животного происхождения, такие как *Пантокрин* и *Линетол*, и производные пиримидинов — *Метилурацил*, *Пентоксил*, *Оротат калия*, *Сафинор* и др. Мишень их действия — преимущественно быстроделющиеся клетки, к которым относятся и клетки иммунной системы, остро нуждающиеся в предшественниках нуклеиновых кислот. Производные пиримидина оказывают поливалентное влияние на иммуногенез, вероятно, за счет включения в нуклеиновый и белковый обмен. Этот анаболический эффект является основной причиной усиления синтеза иммуноглобулинов, повышения фагоцитарной активности и завершенности фагоцитоза. Метилурацил оказался эффективным средством профилактики ангин и ОРЗ у организованных детей, посещающих детские сады, и у взрослых — рабочих крупного металлургического комбината. В серии многочисленных исследований, проведенных в центре «Иммунопрофилактика», убедительно показано,

что включение в схему иммунокоррекции адаптогенов, витаминов и микроэлементов приводит к выраженному снижению заболеваемости респираторными инфекциями при отсутствии каких-либо побочных эффектов. По мнению специалистов, положительный результат профилактики ОРЗ может быть получен только при более чем 60% охвате целевого контингента и соблюдении режима применения препаратов каждым профилактируемым: не менее 11 раз из необходимых 15 приемов.

По данным Минздрава России, в целях сезонной иммунокорригирующей профилактики гриппа и ОРВИ рекомендуется использовать витамины С, А и группы В. Оптимальное соотношение этих витаминов содержат препараты *Гексавит*, *Ревит*, *Декамевит* и *Ундевит*. Их рекомендуется применять в возрастных дозировках 2–3 раза в день после еды в виде курса продолжительностью 20–30 дней.

В настоящее время для повышения резистентности организма также активно используются пищевые добавки. О.В. Москалец и соавт. (1997) изучали иммунный статус лиц, относящихся к категории часто болеющих, на фоне применения отечественного лечебно-профилактического средства *Тонус* — комплексного препарата на основе цветочной пыльцы, содержащей витамины и микроэлементы. Использование препарата привело к нормализации иммунорегуляторного индекса за счет Т-хелперов, повышению содержания иммуноглобулинов основных классов и активации спонтанного НСТ-теста. Одновременно в 2 раза уменьшилась заболеваемость ОРВИ в течение года и в 3 раза — количество дней нетрудоспособности.

Доказана профилактическая эффективность ряда комплексных пробиотических препаратов: *Бион 3*, *Рио-Флора Иммуно Нео*, *Нормоспектрум*, *Биттнер Иммуно*, *Мульти-Табс Иммуно Плюс* и некоторых других. В этом отношении среди них выделяется мультивитаминно-пробиотический комплекс Бион 3, иммунокорригирующие свойства которого и способность предотвращать ОРВИ

доказана в ряде крупных рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в Германии.

7.4. Комбинированная профилактика ОРВИ и гриппа

В последние годы в связи с одновременной циркуляцией разных вирусов среди населения проводится комбинированная профилактика ОРВИ и гриппа. Сочетанную специфическую и неспецифическую профилактику проводят лицам групп риска, к которым относят пожилых людей, детей дошкольного и школьного возраста, медицинский персонал, работников общественного транспорта и торговой сети и др., в период эпидемического подъема ОРВИ. В эту группу также входят лица, работающие на промышленных предприятиях, так как испытывают действие двух факторов, повышающих риск заболеваемости: пребывание в организованных коллективах и воздействие неблагоприятных производственных условий, снижающих естественную резистентность организма человека. Эффективность комбинированной схемы доказана опытным путем среди рабочих крупного производственного комбината.

Особую группу риска составляют лица, которые по роду своей профессиональной деятельности вынуждены довольно часто и иногда длительно контактировать с больными и инфицированными респираторными вирусами. В первую очередь к ним относятся медицинские работники. В этой группе также целесообразно применение комплексной профилактики, включающей в себя противовирусные препараты (Тамифлю, Арбидол, рекомбинантные ИФН) и иммунокорректоры (Кагоцел, Амиксин, Лавомакс, Циклоферон и др.).

ГЛАВА 8

Лечение ОРВИ и гриппа с позиций доказательной медицины

8.1. Основные принципы лечения ОРВИ и гриппа

Принципы терапии респираторных инфекций сложились с учетом накопленного в течение длительного времени опыта.

Лечение ОРВИ и особенно гриппа должно быть комплексным и включать в себя:

- 1) противовирусные этиотропные средства;
- 2) патогенетическую терапию;
- 3) симптоматическую терапию;
- 4) средства, усиливающие противовирусный и антибактериальный иммунный ответ;
- 5) в случае развития бактериальных осложнений — антибактериальные средства.

Необходимо учитывать сроки проведения терапии, этиологические и патогенетические особенности заболевания.

Основное условие достижения эффекта от этиотропной терапии — ее своевременность. Лечение, начатое при первых признаках заболевания, наиболее эффективно. Противовирусные средства играют ключевую роль в ле-

чении гриппа и других ОРВИ. Они препятствуют размножению вирусов, тем самым снижают вирусную нагрузку, ослабляя прямое и иммуноопосредованное повреждение организма. Противовирусная терапия облегчает течение болезни, снижает вероятность развития осложнений и уменьшает опасность инфицирования окружающих больного лиц.

Важно учитывать, что некоторые средства патогенетической терапии могут оказывать различные, вплоть до диаметрально противоположных, фармакологические эффекты при использовании в разных режимах и/или в разные фазы острого респираторного заболевания. Последнее обстоятельство требует от практического врача глубокого понимания ключевых причин и стадий развития интоксикационного и катарально-респираторного синдромов.

Адекватно воздействуя на определенные звенья инфекционного процесса, вызванного респираторными вирусами, можно добиться активации защитных механизмов организма, оптимизирующих течение инфекционного заболевания или предотвращающих его осложнения.

Эффективным является включение в комплекс лечения гриппа и ОРВИ средств механического удаления патогенов со слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Для этого промывают полость носа изотоническими солевыми растворами.

Антибиотикотерапия назначается только при развитии бактериальных осложнений гриппа и ОРВИ или обострении имеющихся хронических бактериальных заболеваний. Раннее назначение антибиотиков не ведет к снижению частоты развития поствирусных бактериальных осложнений (более того, может утяжелить течение вирусной фазы респираторного заболевания) и способствует селекции антибиотикорезистентных штаммов бактерий, колонизирующих организм.

Клиническая картина гриппа может иметь тяжелое и крайне тяжелое течение. При этом либо наблюдается примерно равная степень выраженности интоксикацион-

ного и катарально-респираторного синдромов, либо преобладает тяжелейшая интоксикация, ведущая к развитию нейротоксикоза и отека мозга, поражению сердечно-сосудистой системы и инфекционно-токсическому шоку. Возможно развитие дыхательной недостаточности, вызывающей отек легких, и геморрагического синдрома. Тяжелое заболевание иногда вызывают и другие респираторные вирусы, особенно у людей, имеющих хронические заболевания и вторичные иммунодефициты. Лечение таких форм инфекции требует проведения энергичных лечебных мероприятий, при необходимости включающих в себя реанимационные пособия, которые возможны только в условиях стационара.

В настоящем издании, адресованном в первую очередь врачам первичного звена здравоохранения, не освещается лечение гриппа и ОРВИ тяжелого и крайне тяжелого течения. Авторы представили современные средства и тактику лечения легких и среднетяжелых форм этих заболеваний в амбулаторно-поликлинических и домашних условиях. Лечение таких форм ОРВИ проводят с обязательным соблюдением постельного режима в течение всего периода лихорадки и интоксикации и заменой его на полупостельный режим через три дня после нормализации температуры тела.

Одним из важных компонентов ведения пациентов с ОРВИ является лечебное питание (диета) и витаминотерапия. Известно, что калорийно-белковая недостаточность и дефицит витаминов оказывают выраженное неблагоприятное влияние на клеточный и гуморальный иммунитет и неспецифическую резистентность и могут приводить к развитию иммунодефицитных состояний. Питание больного должно быть физиологически полноценным с достаточным количеством белка и углеводов, минеральных веществ и витаминов. Диету составляют индивидуально с учетом общего состояния организма и стадии болезни. Включение витаминных препаратов в схему лечения больных с любыми формами ОРВИ и гриппа так-

же способствует предотвращению возможного побочного воздействия применяемых для лечения препаратов, в том числе противовирусных, антипиретиков и анальгетиков, антибиотиков.

Значительное место в выздоровлении больных и профилактике у них осложнений ОРВИ принадлежит физиотерапевтическому лечению.

8.2. Этиотропная терапия

Важнейшее звено в лечении респираторных инфекций вирусной этиологии — использование рационально подобранных противовирусных средств.

Сложности в создании противовирусных препаратов связаны с особенностями респираторных вирусов. Прежде всего это относится к вирусам гриппа, который обладает уникальной природной изменчивостью. Другой причиной, затрудняющей разработку и внедрение эффективных этиотропных средств, является достаточно быстрое формирование резистентности к ним у возбудителей ОРВИ. Этому способствует широкое и длительное применение препаратов не только для лечения, но и для профилактики, что создает высокое селекционное давление на вирусы и приводит к экспансии химиорезистентных штаммов.

Кроме того, создание противовирусных препаратов осложняется тем, что патологический процесс при ОРВИ локализуется главным образом в эпителии респираторного тракта. Требуется особая лекарственная форма, эффективно воздействующая по всей поверхности эпителия дыхательных путей в условиях распространяющегося воспаления. По мнению О.И. Киселева и соавт., будущее за новыми формами аэрозольных препаратов с высокой локальной эффективностью и низким резорбтивным действием.

Разработка современных противовирусных препаратов основана на точном действии химического средства

на разные этапы жизни вируса. Добиться достаточно высокой селективности можно в том случае, когда этиотропный препарат направлен на конкретную стадию репликативного цикла данного вируса.

8.2.1. Ингибиторы М2-каналов (М2-ингибиторы)

Длительное время для лечения гриппа применялись препараты адамантанового ряда, создание которых в середине XX века было огромным прогрессом в специфическом противовирусном лечении гриппа А.

Противовирусный эффект производных адамантана реализуется путем ингибирования синтеза М2-белка вируса гриппа, играющего роль ионного канала. Функция этих каналов важна на этапе слияния оболочки вируса с мембраной эндосомы — одного из ранних и важнейших внутриклеточных этапов репликации вируса гриппа, приводящего к высвобождению вирусного рибонуклеопротеина. М2-ингибиторы действуют только на вирусы гриппа А, у вирусов гриппа В М2-каналы отсутствуют.

Римантадин — отечественный М2-ингибитор с эффективностью, многократно подтвержденной в течение двух десятилетий широкого применения. Для педиатрической практики разработана лекарственная форма римантадина в сиропе со специальным матричным носителем, усиливающим противовоспалительное действие римантадина и снижающим его токсичность, — *Альгирем*. Римантадин долгое время с успехом применялся как для профилактики, так и для лечения гриппа А в период эпидемий у взрослых и детей старше 2 лет.

Однако в последние годы циркулирующие среди людей штаммы вирусов гриппа практически полностью потеряли чувствительность к действию производных адамантана.

Подчеркнем, что предотвращение широкого использования М2-ингибиторов и включающих их комплексных препаратов в течение нескольких сезонов с большой долей вероятности может вернуть чувствительность к ним воз-

будителей гриппа. Производные адамантана могут вновь приобрести актуальность и в случае выхода в циркуляцию среди людей новых реассортантов вирусов гриппа А животного происхождения, которые еще не успели приобрести устойчивость к М2-ингибиторам.

8.2.2. Ингибиторы нейраминидазы (НА-ингибиторы)

Принципиально новым в этиотропной терапии гриппа стал целенаправленный поиск и выведение на фармацевтический рынок ингибиторов нейраминидазы. НА-ингибиторы действуют на вирусы гриппа А и В. Основная роль НА — ферментативно активного поверхностного гликопептида вируса гриппа — состоит в обеспечении высвобождения почкующегося дочернего вириона из инфицированной клетки, после чего он приобретает способность вновь заражать здоровые клетки хозяина. Это достигается тем, что НА отщепляет НА почкующегося вириона от соответствующих рецепторов на поверхности респираторных эпителиальных клеток. Недавно установлена важная роль НА и на самых ранних этапах внедрения вирусов в организм — во время проникновения вируса через богатую муцинами слизь непосредственно к эпителиальным клеткам и удаления рецепторов-ловушек из гликокаликса на апикальной поверхности эпителиоцитов респираторного тракта. Блокировка одновременно ранних и поздних событий жизненного цикла вируса гриппа определяет эффективность НА-ингибиторов при этом заболевании.

Осельтамивир (Тамифлю) — пероральный НА-ингибитор, наиболее широко применяемый для лечения и профилактики гриппа в разных возрастных группах больных, в том числе у детей от 1 года. Выпускается в форме либо капсул с дозой активного вещества 75 мг, либо порошка для приготовления суспензии для приема внутрь с содержанием 30 мг активного вещества в 1 г препарата (12 мг в 1 мл готовой суспензии).

Для лечения гриппа прием осельтамивира необходимо начать как можно раньше от момента появления симп-

томов заболевания. Терапевтический режим приема для взрослых и детей старше 12 лет — 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин необходима коррекция дозы: 75 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней. При клиренсе креатинина менее 10 мл/мин данных о применении нет. Для лечения детей от 1 года до 12 лет рекомендуется прием осельтамивира дважды в сутки в течение 5 дней в следующих разовых дозах в зависимости от массы тела: ≤ 15 кг — 30 мг, 15–23 кг — 45 мг, 23–40 кг — 60 мг, > 40 кг — 75 мг.

Занамивир (Реленза) — аэрозольный препарат для лечения и профилактики гриппа у взрослых и детей старше 5 лет. При сопоставимой с осельтамивиром эффективности характеризуется меньшей частотой развития побочных действий. Аэрозольная форма позволяет использовать препарат у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких.

Для лечения занамивир применяется по 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней. Общая суточная доза — 20 мг.

Проблема химиорезистентности уже всерьез коснулась НА-ингибиторов. Наиболее частой причиной устойчивости вирусов гриппа к этим препаратам является мутация, ведущая к замещению аминокислоты гистидина на тирозин в положении 274 (H274Y) в структуре NA. Описаны и другие мутации (I223R, S247N, I117V, I117M и др.), снижающие чувствительность к осельтамивиру и занамивиру. Под селекционным давлением ряда внешних факторов, в первую очередь широкого применения осельтамивира, происходит отбор и экспансия таких мутантных штаммов. Несмотря на установленный факт перекрестной резистентности между занамивир- и осельтамивиррезистентными штаммами вируса гриппа, устойчивость к занамивиру встречается в целом реже, что, вероятно, связано с меньшим масштабом применения этого препарата.

С 1999 г., когда НА-ингибиторы были выведены на рынок, и вплоть до начала сезона 2007–2008 гг. подавляющее большинство циркулирующих вирусов гриппа сохраняло

чувствительность к этим препаратам, а резистентные штаммы встречались не более чем в 6% случаев. Однако в течение следующих 1–2 лет доля устойчивых штаммов резко возросла. Так, в Японии она составляла 1,5–2,6% для допандемических штаммов H1N1 в сезоне 2007–2008 гг., а в сезоне 2008–2009 гг. увеличилась практически до 100%. В последнем случае это было не только результатом селекционного действия широко используемых в Японии НА-ингибиторов, но и следствием распространения резистентных штаммов из Европы.

Начиная с сезона 2012–2013 гг. на англоязычных страницах сайта ВОЗ, посвященных контролю и реагированию на грипп (http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/), неоднократно появлялись сообщения о выявлении у больных гриппом штаммов A(H1N1)pdm09, устойчивых к осельтамивиру. В ряде случаев резистентные штаммы выявлялись у лиц, не подвергавшихся лечению НА-ингибиторами, что является доказательством циркуляции устойчивых штаммов среди населения.

В результате недавнего метаанализа клинических исследований эффективности и безопасности НА-ингибиторов J. Hsu и соавт. (2012) установлено, что осельтамивир сокращал длительность лихорадки при гриппе приблизительно на 33 ч и снижал вероятность летального исхода, пневмонии, среднего отита и кардиоваскулярных осложнений. Существенное влияние на терапевтическую активность препарата оказывало время начала лечения: старт применения осельтамивира в пределах первых 48 ч клинических проявлений гриппа был заметно эффективнее, чем позднее начало лечения, по таким критериям, как снижение смертности, частота случаев госпитализации, дыхательная недостаточность и состояния, требующие интенсивной терапии. Резистентность к этому НА-ингибитору выявлена в среднем у 3% больных; однако примерно в 33% случаев вирус оставался в организме после 5 дней лечения. Сравнение осельтамивира и занамивира по влиянию на ключевые исходы гриппа существенной разницы между ними не выявило. Занамивир сокращал длительность основных симптомов заболевания (примерно на 23 ч), их выраженность и частоту госпитализации. Вместе с тем в метаанализе приводятся данные крупного ретроспективного когортного исследования, в котором продемонстрировано, что на фоне ингаляций этого препарата частота сред-

него отита и некоторых других осложнений даже возрастала. В целом этот системный обзор подтверждает целесообразность применения НА-ингибиторов при гриппе, однако дает очень сдержанную оценку качеству доказательств в анализируемых исследованиях.

Данные другого метаанализа, в котором Т. Jefferson и соавт. (2012) из рассмотрения исключили неопубликованные материалы, говорят о том, что осельтамивир в среднем на 21 ч сокращает сроки купирования основных симптомов заболевания, но при этом достоверно не влияет на долю больных, которым, несмотря на прием НА-ингибитора, потребовалась госпитализация, и увеличивает частоту возникновения тошноты и рвоты в 1,5 и 2 раза соответственно. Оценка опубликованных материалов по занамивиру в этом метаанализе была отложена в ожидании предоставления первичной документации (индивидуальных данных пациентов) от производителя препарата. В заключение авторы указывают, что доступные данные по исследованиям осельтамивира подтверждают терапевтическое действие препарата в отношении симптомов гриппа, но не позволяют сделать четкие выводы о его влиянии на осложнения заболевания и трансмиссию возбудителя.

В еще более свежем аналитическом сообщении на эту тему, инспирированном противоречивостью информации об эффективности НА-ингибиторов, особенно в отношении связанных с гриппом осложнений, В. Michiels и соавт. (2013) обобщили данные системных обзоров, опубликованных с января 2006 по июль 2012 г. Работа выполнена с использованием авторитетных баз данных: Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects и Medline. Отобраны девять системных обзоров высокого качества для критической оценки собранных доказательств о преимуществах и недостатках осельтамивира и занамивира по сравнению с плацебо у здоровых и подверженных риску лиц всех возрастов для профилактики и лечения сезонного гриппа. Эффективность НА-ингибиторов в профилактике колебалась от 64 до 92%, снижение абсолютного риска составляло 1,2–12,1% (уровень качества доказательств (GRADE) варьировал от среднего до низкого). Клинически значимые преимущества лечения НА-ингибиторами были незначительными у здоровых взрослых и детей, страдающих гриппоподобными заболеваниями (GRADE —

от высокого до умеренного). Осельтамивир уменьшал использование антибиотиков у здоровых взрослых, по данным одного системного обзора, но это не было подтверждено другими обзорами (GRADE низкий). Занамивир снижал частоту использования антибиотиков у детей (95%, GRADE умеренный) и возникновения бронхита у подверженных риску лиц (59%, GRADE умеренный). Не выявлено доступных доказательств пользы терапевтического применения NA-ингибиторов у лиц пожилого возраста и в группах риска, а также о влиянии этих препаратов на частоту госпитализации и смертности. При испытаниях осельтамивира выявлены такие существенные побочные эффекты, как тошнота, рвота и диарея. Данных о негативных последствиях приема занамивира не выявлено. Сочетание диагностической неопределенности, риски селекции химиорезистентных штаммов, возможные побочные эффекты и финансовые затраты, по мнению авторов, перевешивают небольшие положительные эффекты при использовании осельтамивира или занамивира для профилактики у здоровых людей и лечения возникших у них гриппоподобных заболеваний. Никаких значимых преимуществ действия NA-ингибиторов на осложнения гриппа у подверженных риску лиц не установлено.

T. Jefferson и соавт. (2014) в последнем и при этом наиболее полном из доступных системных обзоров установили, что осельтамивир и занамивир имеют небольшие, неспецифические воздействия на сокращение сроков облегчения симптомов гриппа у взрослых, но не у детей-астматиков, у которых положительного эффекта не выявлено. Оба препарата в качестве средств профилактики снижали риск развития манифестных форм гриппа. Проанализированные исследования терапевтической эффективности осельтамивира и занамивира не позволили ответить на вопрос о влиянии препаратов на развитие такого осложнения гриппа, как пневмония, из-за отсутствия диагностических определений. Использование осельтамивира увеличивает риск побочных действий: тошноты, рвоты, психиатрических эффектов и почечных осложнений у взрослых, рвоты у детей. Низкая системная биодоступность может объяснить меньшую токсичность занамивира по сравнению с осельтамивиром. При принятии решений об использовании обоих NA-ингибиторов как для профилактики, так и для лечения гриппа следует учитывать баланс между пользой и вредом. Авторы обзора

указали на несоответствие предложенных разработчиками конкретных механизмов действия препаратов и степени их клинической эффективности.

Существенные надежды на увеличение эффективности лечения гриппа и решение проблемы химиорезистентности возбудителей этого заболевания связаны с выходом на мировой рынок новых НА-ингибиторов. *Ланинамивир*, уже зарегистрированный в Японии и находящийся на завершающих этапах клинических испытаний в США, обладает длительным действием и эффективно подавляет устойчивые к осельтамивиру вирусы, в том числе H274Y-мутанты. Ланинамивир доступен только в ингаляционной форме, и его однократное введение по противовирусной эффективности сопоставимо с курсовым применением осельтамивира или занамивира. Еще один новый НА-ингибитор — *перамивир* — разрешен к применению в Японии и Южной Корее и близок к практическому внедрению в США. Результаты международных мультицентровых клинических испытаний показывают, что перамивир обладает удовлетворительным профилем безопасности и способен оказывать выраженный терапевтический эффект после однократного внутривенного введения в отношении вирусов гриппа А (в том числе А/Н1N1, А/Н3N2) и В. Внутривенный путь введения перамивира особенно востребован в ситуациях, когда заболевание вызвано устойчивым к осельтамивиру штаммом вируса гриппа и при этом пациент (например, страдающий астмой) не в состоянии вдыхать занамивир. Кроме того, инъекционная форма более приемлема у госпитализированных больных тяжелыми формами гриппа, когда ингаляционный и пероральный прием НА-ингибиторов затруднителен.

Таким образом, новые НА-ингибиторы, появление которых мы ждем на российском фармацевтическом рынке, обладают рядом преимуществ, в частности в плане чувствительности к ним вирусов гриппа А и В, устойчивых к осельтамивиру (Тамифлю) и занамивиру (Релензе).

8.2.3. Ингибиторы слияния

К этой группе химиопрепаратов в приложении к гриппу и ОРВИ относится *умифеновир* (*Арбидол*). Описана прямая противовирусная (виростатическая) активность умифеновира в отношении вирусов гриппа, в том числе римантадинрезистентных штаммов вирусов гриппа (А, В и С) и вирусов «птичьего» гриппа, коронавирусов, РСВ, аденовирусов, возбудителей парагриппа, риновирусов, вирусов Коксаки, а также некоторых нереспираторных патогенов: вирусов гепатита В и С.

Помимо виростатической активности описана способность умифеновира усиливать выработку ИФН I типа, с чем также связывают клиническую эффективность препарата при различных вирусных инфекциях. ИФН-индуцирующее действие проявляется уже через 24 ч. Важную роль в снижении токсического эффекта респираторных вирусов, особенно гриппа, играет антиоксидантная активность умифеновира, которая является своеобразной «ловушкой» для перекисных соединений и восстанавливает систему антиоксидации, нарушающуюся при вирусных инфекциях.

Иммуностимулирующие и антиоксидантные свойства препарата, наряду с прямым виростатическим действием в отношении широкого спектра респираторных патогенов, обеспечивают его эффективность в период высокой заболеваемости как гриппом, так и ГПЗ, в отношении которых противогриппозные препараты неэффективны. По этим же причинам умифеновир положительно зарекомендовал себя и в лечении респираторных вирусных микст-инфекций.

Разовая доза умифеновира (*Арбидола*) зависит от возраста: детям от 3 до 6 лет — 50 мг, от 6 до 12 лет — 100 мг, старше 12 лет и взрослым — 200 мг (1 капсула по 200 мг, или 2 капсулы по 100 мг, или 4 капсулы по 50 мг) внутрь до приема пищи.

Для лечения гриппа и других ОРВИ без осложнений умифеновир применяют в указанных разовых дозах 4 раза в сутки (каждые 6 ч) в течение 5 суток.

По всей видимости, существуют разные молекулярные мишени противовирусного действия умифеновира в отношении различных возбудителей респираторных и нереспираторных инфекций, что не позволяет однозначно классифицировать это средство в ту или иную группу противовирусных препаратов по ключевому механизму действия. В различных источниках умифеновир относят либо к ингибиторам гемагглютинаина, либо к специфическим шаперонам гемагглютинаина, либо к ингибиторам слияния. Последний вариант классификации, отраженный в инструкции по применению препарата, пожалуй, наиболее удачен, так как для большинства чувствительных к нему вирусов описана способность торможения процесса слияния клеточных мембран с оболочкой вируса.

При гриппе ключевую роль играет взаимодействие умифеновира с вирусным гемагглютинином, в результате которого происходит стабилизация структуры этого гликопептида и предотвращение конформационных изменений молекулы, необходимых для процесса слияния. В этой связи при классификации препарата как противогриппозного средства термин «шаперон гемагглютинаина» действительно оправдан и отражает молекулярный механизм угнетения слияния. При вирусных инфекциях, отличных от гриппа, умифеновир может воздействовать и на другие гликопептиды вируса, участвующие в слиянии, а также молекулы клеточных мембран (в частности, фосфолипиды).

8.2.4. Ингибиторы транспорта вирусного нуклеопротеина из цитоплазмы в ядро

Представителем этой группы препаратов является *имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин)*. Он активен в отношении вирусов гриппа типа А и В, аденовирусной инфекции, парагриппа, респираторно-синцитиальной инфекции.

Противовирусный механизм действия связан с подавлением репродукции вируса на этапе ядерной фазы, задержкой миграции нуклеопротеина вируса из цитоплазмы в ядро.

Ингавирин вызывает повышение содержания ИФН I и II типов в крови до физиологической нормы: стимулирует и нормализует сниженную ИФН- α -продуцирующую способность лейкоцитов крови, усиливает способность лимфоцитов вырабатывать ИФН- γ . Недавно установлено свойство препарата повышать экспрессию рецепторов к ИФН I типа, что усиливает/восстанавливает проведение противовирусных сигналов в подверженных инфицированию клетках.

Ингавирин также стимулирует генерацию цитотоксических Т-лимфоцитов и повышает содержание НКТ-клеток, обладающих высокой киллерной активностью по отношению к трансформированным вирусами клеткам и выраженной противовирусной активностью.

Противовоспалительное действие обусловлено подавлением продукции ключевых провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6), снижением активности миелопероксидазы.

Терапевтическая эффективность при гриппе и других ОРВИ проявляется в укорочении периода лихорадки, уменьшении интоксикации (головная боль, слабость, головокружение), катаральных явлений, снижении числа осложнений и продолжительности заболевания.

Ингавирин принимается внутрь независимо от приема пищи. Для лечения гриппа и ОРВИ взрослым назначают по 90 мг 1 раз в день, детям от 13 до 17 лет — по 60 мг 1 раз в день. Длительность лечения — 5–7 дней (в зависимости от тяжести состояния). Прием препарата начинают с момента появления первых симптомов заболевания, желательно не позднее 2 суток от начала болезни.

8.2.5. Ингибиторы синтеза вирусных нуклеиновых кислот (нуклеозидные аналоги)

К группе ингибиторов синтеза вирусных нуклеиновых кислот относится *рибавирин* (*Виразол*, *Рибамидил*, *Вирамид*, *Ребетол*), являющийся ненуклеозидным аналогом пуриновых оснований (гуанина). Препарат обладает широким спектром противовирусной активности в отношении виру-

са гриппа и многих возбудителей ОРВИ. Описано успешное применение рибавирина для лечения тяжелых форм гриппозной пневмонии, а также РСВ-инфекции у детей и иммунокомпрометированных взрослых лиц, в частности у пациентов, подверженных пересадке аллогенных легких или гемопоэтических стволовых клеток. В Мексике официально разрешено использование препарата при гриппе. Однако в связи с выраженными побочными эффектами в России и большинстве стран мира рибавирин не получил широкого применения как средство этиотропной терапии ОРВИ и гриппа. В нашей стране препарат в аэрозольной форме разрешен при тяжелых формах РСВ-инфекции у детей. Американская академия педиатрии рекомендует при использовании рибавирина основываться на клинических обстоятельствах, индивидуальных особенностях пациента и степени рисков. Показанием к его назначению является тяжелый бронхиолит и пневмония у новорожденных и детей раннего возраста, относящихся к группам риска, в частности с наличием врожденных пороков сердца, тяжелых иммунодефицитов, бронхолегочной дисплазии.

Среди средств с доказанной клинической эффективностью при вирусных, в том числе респираторных, инфекциях интерес представляет *инозин пранобекс* (*Изопринозин*) — соединение нуклеозида инозина с 1-(диметиламино)-2-пропанол-4-(ацетиламино)бензоатом. Это соединение обладает не только прямым противовирусным действием, но и иммуномодулирующей активностью.

Препарат оказывает противовирусные эффекты *in vivo* в отношении вирусов простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Т-клеточной лимфомы человека типа III, возбудителей гриппа А и В, кори, энцефаломиокардита и конского энцефалита, полиовирусов и ЕСНО-вируса (энтероцитопатогенного вируса человека). Установленное ранее противовирусное действие инозина пранобекса в отношении вирусов, вызывающих острые респираторные инфекции (аденовирусов, РСВ, возбудителей парагриппа, гриппа

А и В), относительно недавно подтверждено в исследованиях, проведенных в НИИ гриппа (Осидак Л.В. и соавт., 2008).

Прямая противовирусная активность препарата связана с подавлением синтеза вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов. При комбинированном назначении инозин пранобекс потенцирует виростатическое действие ИФН- α , ацикловира и зидовудина.

Клиническая эффективность Изопринозина при ОРВИ в значительной степени связана и с его иммуотропной активностью. Инозин пранобекс восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, повышает blastogenesis в популяции мононуклеарных клеток, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, предупреждает снижение активности лимфоцитов под влиянием глюкокортикостероидов, нормализует включение в них тимидина. Препарат стимулирует активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-хелперов, повышает продукцию IgG, ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1 и ИЛ-2, снижает образование противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Таким образом, активируя функцию иммунокомпетентных клеток, инозин пранобекс еще и опосредованно подавляет синтез вирусной РНК, что сопровождается ингибированием вирусной репродукции. Иммуномодулирующие свойства инозина пранобекса могут служить фактором, снижающим вероятность развития резистентности патогенов к этому лекарственному средству.

Инозин пранобекс относится к малотоксичным веществам и характеризуется хорошей переносимостью. По данным фармакомониторинга препарата, среди побочных эффектов, связанных с его приемом, отмечались головные боли и головокружение, зуд, тяжесть в области желудка, которые встречались редко и купировались при отмене препарата (Campoli-Richards D.M. et al., 1986). При длительном приеме (более 2 недель) может наблюдаться по-

вышение концентрации мочевой кислоты в крови и моче, которое возвращается к норме после прекращения лечения.

Для лечения ОРВИ Изопринозин назначают из расчета 50 мг/кг в сутки, разделенных на 3–4 приема в течение всего острого периода болезни (от 5 до 10 дней); детям (с 3 лет) — по 1 таблетке на 10 кг массы тела в сутки.

Еще один представитель этой группы противовирусных средств — *фавипиравир*, проходящий III стадию клинических испытаний в США и имеющий потенциал для выхода на российский фармацевтический рынок. Он проявляет выраженную виростатическую активность в отношении возбудителей сезонного гриппа, а также чувствительных и устойчивых к осельтамивиру (Тамифлю) штаммов высокопатогенного вируса А/Н5N1. Активный метаболит фавипиравира — трифосфат рибофуранозил — вызывает летальные мутации у возбудителей гриппа, «обманывая» вирусный РНК-полимеразный комплекс, который воспринимает этот метаболит как подходящий субстрат для инкорпорации в структуру вирусной РНК вместо аденозина или гуанозина. В этом отношении фавипиравир превосходит противогриппозное действие рибавирина, обладающего сходным механизмом действия.

8.2.6. Препараты интерферонов I типа

В последние годы значительное место в комплексной терапии ОРВИ занимают препараты ИФН I и II типов. В настоящем разделе, где речь идет о противовирусных препаратах, освящается лишь ИФН I типа, а именно ИФН- α . Препараты ИФН II типа (ИФН- γ), не обладающие прямым виростатическим действием, будут рассмотрены в разделе иммуномодулирующих средств.

ИФН I типа сочетают в себе ряд положительных свойств: подавление размножения всех известных респираторных вирусов, достаточную длительность противовирусного действия, высокий терапевтический эффект. Кроме того, эти препараты способствуют ускорению апоптоза вирусных клеток, прерывая в них размножения вируса.

Сфера практического применения ИФН I типа в приложении к гриппу и ОРВИ должна ограничиваться экстренной (постконтактной) профилактикой и вирусной фазой острой респираторной инфекции. ИФН I типа не подходят для сезонной профилактики и этапов долечивания (реабилитации) больных после перенесенной ОРВИ. Их длительное профилактическое применение в отсутствие активной вирусной инфекции (сезонная профилактика) не только лишено смысла, но и несет в себе определенные риски для здоровья пациента в свете снижения противовирусной защиты при последующих вирусных угрозах. Доказана способность ИФН I типа при длительном применении снижать экспрессию рецепторов ИФН на клетках пациента и усиливать выработку блокирующих антител к ИФН. Использование ИФН на поздних этапах ОРВИ, когда пик заболевания уже пройден, и тем более в стадии реконвалесценции также неоправданно из-за увеличения рисков вторичной бактериальной инфекции и обострения сопутствующей астмы или ХОБЛ.

В клинической практике для лечения и экстренной профилактики риновирусных, коронавирусных, аденовирусных инфекций и других ОРВИ долгое время с успехом применялись природные **человеческие лейкоцитарные ИФН**. Однако сегодня, когда, с одной стороны, к лекарственным средствам предъявляются повышенные требования безопасности, а с другой, нельзя полностью исключить инфекционные риски (вирусы, прионы) при использовании любых препаратов человеческого происхождения, лейкоцитарные интерфероны не рекомендуются для широкого использования.

На смену человеческим лейкоцитарным ИФН пришли **рекомбинантные ИФН**.

Рекомбинантные ИФН I типа выпускаются в различных лекарственных формах: капли, мази, гели, ингаляции, свечи, инъекции. Продолжительность лечения, дозы и лекарственная форма определяются и зависят от цели применения и тяжести заболевания. Главное — обеспечить доставку

препарата в зону вирусной инвазии и использовать его тогда и только тогда, когда идет активная вирусная репликация.

Создание **топических (глазных, интраназальных) и ректальных форм рекомбинантных ИФН** отчасти решило проблемы доставки этих молекул в зону инвазии респираторных патогенов и побочных эффектов, вызываемых внутримышечным и подкожным введением цитокинов. Топические формы ИФН вводятся непосредственно в места первичного проникновения вирусов в верхних отделах дыхательных путей и действуют на соответствующие рецепторы эпителиальных и других клеток этого биотопа. Незначительная часть ИФН при этом может попадать в системную циркуляцию и центральную нервную систему. Для ректальных форм ИФН конечной мишенью являются нижние отделы респираторного тракта, куда они могут попасть через прямокишечные вены, минуя печень. Не вступая в дискуссию по поводу биодоступности крупных молекул этого цитокина в прямой кишке, можно *a priori* констатировать, что в легочную ткань из капиллярной сети малого круга кровообращения все-таки должны попадать дополнительные количества ИФН и некоторых других цитокинов, по крайней мере, как результат индукции их вторичной выработки в слизистой оболочке прямой кишки. Об этом свидетельствуют и данные изучения фармакокинетики ректальных форм ИФН- α . С учетом вышесказанного топические и ректальные формы ИФН можно признать вполне приемлемыми для укрепления противoinфекционной защиты в разных отделах респираторного тракта.

Гриппферон в форме назальных капель или назального дозированного спрея применяется у детей с первых дней жизни и у взрослых, в том числе беременных. В 1 мл раствора содержится не менее 10 000 МЕ рекомбинантного человеческого ИФН- $\alpha 2b$.

Для лечения ОРВИ и гриппа при первых признаках заболевания препарат вносят в полость носа в течение 5 суток: детям от 0 до 1 года — по 1 капле (или 1 доза спрея) в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза — 1000 МЕ,

суточная — 5000 МЕ); детям от 1 до 3 лет — по 2 капли (или 2 дозы спрея) в каждый носовой ход 3–4 раза в день (разовая доза — 2000 МЕ, суточная — 6000–8000 МЕ); детям от 3 до 14 лет — по 2 капли (или 2 дозы спрея) в каждый носовой ход 4–5 раз в день (разовая доза — 2000 МЕ, суточная — 8000–10 000 МЕ); с 15 лет и взрослым — по 3 капли (или 3 дозы спрея) в каждый носовой ход 5–6 раз в день (разовая доза — 3000 МЕ, суточная — 15 000–18 000 МЕ).

Выраженный лечебный эффект при лечении респираторных инфекций вирусной этиологии оказывают комбинированные препараты, имеющие в своем составе дополнительные компоненты, повышающие их эффективность.

Генферон лайт применяется для лечения гриппа и ОРВИ у взрослых и подростков с 14 лет в форме *спрея назального дозированного* (в одной дозе — 50 000 МЕ ИФН- α 2b + 1 мг таурина) и у детей в форме *суппозиторий ректальных* (в одной свече — 125 000 или 250 000 МЕ ИФН- α 2b + 5 мг таурина).

Для лечения гриппа и ОРВИ при первых признаках заболевания у взрослых используют Генферон лайт в форме спрея по одной дозе (одно нажатие на дозатор) в каждый носовой ход 3 раза в сутки в течение 5 дней; у детей — по одному суппозиторию (до 7 лет — по 125 000 МЕ ИФН- α 2b, от 7 лет — по 250 000 МЕ ИФН- α 2b) ректально 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом параллельно основной терапии в течение 5 дней.

Комплексный препарат **Виферон**, выпускаемый в различных лекарственных формах, включает, помимо рекомбинантного ИФН- α 2b, мембраностабилизирующие компоненты, а также антиоксиданты: витамины Е и С — суппозитории; витамин Е — мазь; витамин Е, лимонную и бензойную кислоты — гель.

Виферон суппозитории используют в комплексной терапии гриппа и ОРВИ: по одному суппозиторию (у детей до 7 лет — 150 000 МЕ ИФН- α 2b, у детей от 7 лет и взрослых — 500 000 МЕ ИФН- α 2b) 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 5 дней.

Виферон суппозитории используют в комплексной терапии гриппа и ОРВИ. Рекомендуемая доза для взрослых, включая беременных с 14-й недели гестации и детей старше 7 лет, по одному суппозиторию 500 000 МЕ 2 раза в сутки через 12 ч в течение 5 суток. Детям до 7 лет, в том числе новорожденным и недоношенным с гестационным возрастом более 34 недель, рекомендовано применение препарата по одному суппозиторию 150 000 МЕ 2 раза в день через 12 ч в течение 5 суток. Недоношенным новорожденным детям с гестационным возрастом менее 34 недель назначают по одному суппозиторию 150 000 МЕ 3 раза в день через 8 ч в течение 5 суток. Во всех возрастных группах пациентов по клиническим показаниям терапия может быть продолжена. Перерыв между курсами составляет 5 суток.

Виферон мазь (1 г мази содержит 40 000 МЕ ИФН- $\alpha 2b$) применяют для лечения гриппа и ОРВИ, нанося тонким слоем на слизистую оболочку носовых ходов 3–4 раза в сутки: детям от 1 года до 2 лет — 2500 МЕ (1 горошина диаметром 0,5 см) 3 раза в сутки, детям от 2 до 12 лет — 2500 МЕ (1 горошина диаметром 0,5 см) 4 раза в сутки, детям от 12 до 18 лет — 5000 МЕ (1 горошина диаметром 1 см) 4 раза в сутки. Длительность лечения составляет 5 дней.

Виферон гель (1 г геля содержит 36 000 МЕ ИФН- $\alpha 2b$) используется в терапии гриппа и ОРВИ, для чего полосу геля длиной не более 0,5 см наносят на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа и/или на поверхность небных миндалин 3–5 раз в день при помощи шпателя или ватного тампона/ватной палочки. Курс лечения составляет 5 дней.

8.3. Иммуномодулирующая терапия

Коррекция предрасполагающих и вызванных респираторными вирусами иммунных расстройств — одна из важнейших составляющих лечения и неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ. На этапах лечения иммуномодуляторы призваны увеличить эффективность этиотропной терапии.

Важно помнить, что далеко не всегда ключевые звенья патогенеза вирусных болезней связаны с недостаточностью защитных реакций макроорганизма. Во многих случаях тяжесть течения заболевания и развитие осложнений связаны с гиперергическим иммунным ответом, ведущим к развитию избыточной воспалительной реакции. Последнее положение имеет большое значение для рационального выбора средств иммуномодуляции при ОРВИ, при которых поражение макроорганизма всегда является следствием как непосредственного патогенного действия возбудителя, так и гиперергических реакций хозяина. Недооценка любого из этих составляющих повреждения макроорганизма может привести к ошибкам, связанным либо с выбором тех или иных иммунотропных средств, либо с отказом от их применения. Например, применение препаратов с выраженным провоспалительным действием на пике клинических проявлений ОРВИ чревато усугублением поражения пациента из-за избыточной продукции эндогенных флоготенных медиаторов, и, наоборот, игнорирование факта подавления респираторными вирусами врожденных защитных реакций приводит к недостаточной эффективности контроля над репликацией патогенов и увеличивает риски тяжелого течения заболевания и осложнений.

8.3.1. Индукторы интерферонов

Действенной альтернативой топическим и ректальным формам ИФН- α в профилактике и лечении ОРВИ являются их индукторы. При этом стимуляция синтеза собственных ИФН во многих случаях представляет собой более физиологичный подход, чем введение рекомбинантных препаратов извне. Применение иммуномодуляторов, индуцирующих продукцию ИФН, не приводит к образованию в организме антител к этим цитокинам и отчасти преодолевает проблему быстрого распада и нейтрализации цитокинов под воздействием сывороточных и тканевых протеаз и ингибиторов.

Вместе с тем выделение среди иммунотропных препаратов отдельной группы «индукторов ИФН» выглядит не

совсем обоснованным по следующим причинам. С одной стороны, выведение препаратов на фармацевтический рынок в качестве индукторов ИФН сужает представление провизоров и врачей о спектре биологической активности таких веществ. Индукция выработки ИФН — лишь один из фармакологических эффектов их действия; известно, что большинство зарегистрированных как индукторы ИФН иммуномодуляторов одновременно стимулируют продукцию ФНО, ИЛ-1 и ряда других цитокинов, а отдельные препараты обладают еще и прямым противовирусным действием. С другой стороны, многие другие синтетические и природные иммуностропные средства, формально не классифицируемые как индукторы ИФН, прямо или косвенно активируют продукцию этой группы цитокинов. Более того, некоторые индукторы ИФН в зависимости от режима введения и исходного состояния макроорганизма могут оказывать разнонаправленные эффекты на продукцию этих и других цитокинов. Однако в связи с тем, что словосочетание «индуктор ИФН» широко применяется в научных статьях, классификациях и официальных документах и, главное, понятно практикующему врачу, в настоящем издании этот термин также используется для обозначения иммуностропных препаратов, вызывающих среди прочих биологических и фармакологических эффектов выраженную продукцию ИФН I и/или II типа и существенное повышение концентрации этих цитокинов в биологических жидкостях организма.

Отличительной чертой индукторов ИФН является не только их способность повышать уровень ИФН- α и некоторых других цитокинов в крови, но и, что не менее важно, вызывать продукцию этих иммуномодулирующих и протективных молекул в тканях и органах, непосредственно подвергшихся вирусной инвазии. Это в корне отличает цитокины от их индукторов. Время циркуляции и распределение рекомбинантных цитокинов по органам и тканям после их системного введения определяются главным образом балансом поступления цитокинов в кровоток и процессов

естественного катаболизма/нейтрализации. В этой связи разработчики препаратов на основе ИФН сосредоточены на совершенствовании лекарственных форм и создании конъюгатов этих цитокинов с транспортными молекулами (например, полиэтиленгликолем или альбумином), обеспечивающими длительную системную циркуляцию модифицированных молекул. Напротив, при использовании индукторов ИФН концентрация ИФН- α и других цитокинов в плазме крови и тканях зависит в большей степени от динамики тканевого распределения и элиминации самих индукторов, дающих сигналы для нового синтеза иммунных медиаторов. При этом катаболизм и нейтрализация цитокинов имеют гораздо меньшее влияние на их конечные концентрации и функцию в крови и тканях.

Группа индукторов ИФН гетерогенна и включает в себя природные и синтетические субстанции различной структуры и молекулярного веса.

В результате многолетнего целенаправленного скрининга среди соединений различной природы (флуореноны, акриданоны, аналоги госсипола, синтетические полинуклеотиды, природные двухспиральные РНК и др.) выявлены и внедрены в клиническую практику наиболее перспективные индукторы ИФН. Некоторые из них вошли в стандартные схемы лечения и профилактики гриппа и ОРВИ. В частности, широкое применение получили низкомолекулярные флуореноны (тилорон — Амиксин и Лавомакс) и акриданоны (меглумина акридонацетат — Циклоферон), а также полифенолы растительного происхождения (сополимер карбоксиметилцеллюлозы и госсипола — Кагоцел). Индукторы ИФН хорошо сочетаются с разными химиотерапевтическими средствами.

Тилорон — первый в мире и, пожалуй, наиболее изученный пероральный низкомолекулярный индуктор ИФН. Он индуцирует выработку собственных (эндогенных) ИФН- α , ИФН- β и ИФН- γ . Клиническая эффективность тилорона (торговые названия в России — *Амиксин* и *Лавомакс*) как средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ не вызы-

вает сомнения и подтверждена в целой серии клинических исследований и экспертных заключений. В ходе исследований эпидемиологической эффективности на популяционном уровне доказано, что тилорон обладает выраженным профилактическим эффектом, а при терапевтическом применении снижает продолжительность и выраженность основных симптомов гриппа и ОРВИ, а также уменьшает частоту и тяжесть течения осложнений этих заболеваний.

Для лечения гриппа и ОРВИ тилорон применяют в первые 2 суток болезни у взрослых (Амиксин или Лавомакс) по 1 таблетке (125 мг), затем по 125 мг через день, курс — 6 таблеток. У детей старше 7 лет (только Амиксин) — по 1 таблетке (60 мг) в 1-й, 2-й и 4-й дни от начала лечения, при возникновении осложнений гриппа или ОРВИ — еще 1 таблетку (60 мг) на 6-й день.

Механизмы действия тилорона в разные фазы инфекционного процесса и при разных схемах применения могут существенно различаться.

В основе профилактического действия этого препарата, когда он применяется один раз в неделю, лежит увеличение базового уровня ИФН в плазме крови и тканях, что закономерно увеличивает устойчивость организма к вирусной инвазии. В этой ситуации тилорон действует именно за счет своей «номенклатурной» способности индуцировать ИФН.

Сложнее интерпретировать механизмы, лежащие в основе терапевтической активности препарата, учитывая то, что ИФН и другие цитокины, продукцию которых модулирует тилорон, играют различную роль на разных этапах заболевания. В начальной фазе заболевания, особенно в продромальный период, эти цитокины несомненно являются центральным звеном противовирусной защиты. Учитывая способность вирусов гриппа, парагриппа, РСВ и некоторых других респираторных патогенов угнетать выработку и функцию ИФН- α/β , рациональной терапевтической стратегией в этот период инфекционного процесса является дополнительная стимуляция продукции этих цитокинов, что и реализуется, благодаря применению тилорона (в результате приема первой дозы препарата в терапевтическом режиме). Однако с дальнейшим развитием заболевания роль ИФН

I типа становится неоднозначной: помимо защитной функции, они приобретают и патогенетическое значение, увеличивая риск развития бактериальных осложнений, в частности пневмококковой пневмонии, а также обострения астмы.

Давно установлен факт того, что ежедневные последовательные введения тилорона индуцируют состояние гипореактивности, при котором дальнейшая стимуляция выработки ИФН и других провоспалительных медиаторов не происходит. Это явление описано и для некоторых других индукторов ИФН.

Очевидно, в те фазы инфекционного процесса, когда продукция провоспалительных медиаторов становится избыточной, введение тилорона нивелирует этот повреждающий фактор. Поэтому эффективность тилорона при использовании в терапевтическом режиме на высоте клинических проявлений ОРВИ связана не с индукцией продукции ИФН I и II типов, а с временным снижением чрезмерной выработки этих и других провоспалительных цитокинов. Это создает условия, при которых защитные реакции организма обеспечивают контроль над инфекционным процессом, но значительного эндогенного повреждения организма не происходит.

В терапевтическое действие тилорона при ОРВИ вносит вклад и недавно установленная умеренная прямая противовирусная (виростатическая) активность препарата в отношении респираторных патогенов.

Меглюмина акридонацетат (Циклоферон) — еще один низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, хорошо зарекомендовавший себя на этапах профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Меглюмина акридонацетат стимулирует выработку ИФН- α и ИФН- β . Препарат нашел широкое применение в клинической практике при широком спектре ОРВИ. Оптимальная область его применения — ранние фазы вирусного заболевания. Меглюмина акридонацетат обладает низкой токсичностью и выпускается отечественной промышленностью в виде инъекционного раствора, таблеток и линимента, что расширяет возможности его использования при лечении тяжелых форм вирусных инфекций и их осложнений. Однако для амбулаторно-поликлинической практики наибольшее значение имеет таблетированная форма.

Доза Циклоферона зависит от возраста пациента. Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 450–600 мг (3–4 таблетки) на прием. Детям в возрасте 7–11 лет назначают по 300–450 мг (2–3 таблетки) на прием. Детям в возрасте 4–6 лет назначают по 150 мг (1 таблетка) на прием. Препарат в вышеуказанных возрастных дозах принимают внутрь 1 раз в сутки за 30 мин до еды, не разжевывая, запивая 1/2 стакана воды.

Для лечения гриппа и ОРВИ взрослым следует принимать Циклоферон на 1-е, 2-е, 4-е, 6-е, 8-е сутки (курс лечения — 20 таблеток). Лечение необходимо начинать при первых симптомах заболевания. При тяжелом течении гриппа в 1-й день следует принять 6 таблеток препарата.

У детей в возрасте 4 лет и старше при лечении гриппа и ОРВИ Циклоферон следует принимать в возрастной разовой дозе на 1-е, 2-е, 4-е, 6-е, 8-е, сутки и при необходимости далее 1 раз в каждые 3 дня. Курс лечения составляет от 5 до 10 приемов в зависимости от тяжести состояния и выраженности клинических симптомов. С учетом неоднозначной роли ИФН I типа на различных этапах респираторной инфекции короткий курс представляется более рациональным.

Кагоцел — гетероцепный полимер, получаемый путем химического синтеза из растительного сырья: водорастворимой карбоксиметилцеллюлозы и госсипола (хлопчатник). Препарат выпускается в таблетках, содержащих 12 мг активного вещества Кагоцел, и активно используется в профилактике и лечении гриппа и ОРВИ. Основным механизмом действия Кагоцела является способность индуцировать продукцию интерферонов I типа — ИФН- α и ИФН- β , — обладающих высокой противовирусной активностью. Кагоцел вызывает выработку ИФН- α/β практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В- лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. Прием внутрь одной дозы Кагоцела® вызывает продолжительное (до 4–5 суток) повышение уровня ИФН- α/β в кровотоке. Динамика накопления этих цитокинов в кишечнике при приеме внутрь

Кагоцел[®] не совпадает с динамикой титров циркулирующих интерферонов. В сыворотке крови продукция ИФН I типа достигает пиковых значений через 48 ч после приема Кагоцела[®], в то время как в кишечнике максимум их выработки отмечается уже через 4 ч. Наибольшая эффективность при лечении Кагоцелом достигается при его назначении не позднее 4-го дня от начала острой инфекции.

Для лечения гриппа и ОРВИ взрослым назначают в первые 2 суток по 2 таблетки 3 раза в день, в последующие 2 суток — по одной таблетке 3 раза в день; всего на курс — 18 таблеток. Дети в возрасте от 6 лет принимают в первые 2 суток по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие 2 суток — по одной таблетке 2 раза в день; всего на курс — 10 таблеток. Детям в возрасте от 3 до 6 лет назначают в первые 2 суток по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие 2 суток — по одной таблетке 1 раз в день; всего на курс — 6 таблеток. Длительность терапевтического курса во всех возрастных группах — 4 дня.

8.3.2. Препараты интерферона II типа

Рекомбинантный *гамма-интерферон (ИФН- γ , Ингарон)* — естественный стимулятор противовирусных Т-клеточных адаптивных реакций, также усиливает функцию различных звеньев врожденного иммунитета (моноцитов/макрофагов, естественных киллеров, нейтрофилов). В естественных условиях ИФН- γ является продуктом Т-хелперов 1-го типа (Th1-клеток) и естественных киллеров (НК-клеток).

В интраназальной форме (для ее приготовления содержимое флакона с содержанием 100 тыс. МЕ ИФН- γ растворяют в 5 мл воды для инъекций) используется для лечения гриппа и ОРВИ. Применяется при первых признаках заболевания по 2 капли в каждый носовой ход 5 раз в день в течение 5–7 суток.

8.3.3. Бактериальные иммуномодуляторы

Группа бактериальных иммуномодуляторов представляет наиболее перспективной и разнообразной среди экзоген-

ных природных иммуностимулирующих препаратов. Это связано с тем, что именно бактерии, являющиеся представителями нормальной микробиоты и попадающие разными путями в организм извне, а также продукты их жизнедеятельности и распада являются естественными стимуляторами и регуляторами иммунной реактивности человека.

При введении в организм бактериальные препараты имитируют естественный ход активации иммунной системы, при этом усиливается не только антибактериальный иммунитет, но и противовирусные, противогрибковые и противоопухолевые защитные механизмы организма.

В качестве стимуляторов противоинфекционной защиты в комплексном лечении гриппа и ОРВИ могут использоваться бактериальные лизаты с системным (Бронхо-Ваксом[®], Исмиген, Бронхо-мунал) и местным действием (Имудон, ИРС-19), а также фракции бактериальных лизатов (Рибомунил). Эти же средства эффективны и как средства неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ.

Другие бактериальные иммуномодуляторы, например структурные компоненты клеточной стенки бактерий (Ликопид, Полимурамил, Глимурид), более целесообразно применять на этапах неспецифической профилактики острых и рецидивирующих респираторных инфекций, а также в период реабилитации после перенесенной ОРВИ. Для этих же целей пригодны и некоторые пробиотические препараты (Бион 3, Нормоспектрум и др.).

Препараты, включающие в себя лизаты патогенных бактерий, обладают, помимо неспецифического иммуностимулирующего действия, вакциноподобным эффектом, связанным с индукцией адаптивного (специфического) ответа в отношении входящих в их состав бактерий. Это свойство весьма важно в свете высокой вероятности развития вторичных бактериальных инфекций в результате инвазии респираторных вирусов.

Бронхо-Ваксом[®] и Бронхо-мунал представляют собой пероральные лизаты наиболее часто встречающихся возбудителей верхних и нижних дыхательных путей: *Streptococcus*

pneumoniae, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans, Streptococcus pyogenes, Moraxella catarrhalis. Бронхо-Ваксом® и Бронхо-мунал повышают концентрацию секреторного IgA на слизистых оболочках дыхательных путей и пищеварительного тракта, стимулируют активность альвеолярных макрофагов, повышают число и активность Т-лимфоцитов, активизируют периферические моноциты.

Бронхо-Ваксом® применяется в мировой практике более 30 лет (в настоящее время зарегистрирован в 67 странах мира) и имеет наиболее убедительную доказательную базу среди бактериальных лизатов. В клинических исследованиях Бронхо-Ваксома приняли участие более 8000 пациентов разного возраста, в том числе около 2000 человек в 40 контролируемых исследованиях. Результаты контролируемых исследований обобщены в пяти метаанализах, включающих систематический обзор, выполненный независимым Cochrane Collaboration (Del-Rio-Navarro В.Е., 2011). Согласно совокупным данным, Бронхо-Ваксом® снижает частоту респираторных инфекций в среднем на 1/3. Кроме того, сокращается суммарная длительность эпизодов инфекций, их тяжесть, частота осложнений, уменьшается потребность в дополнительной медикаментозной терапии, включая антибиотики, что в свою очередь способствует снижению суммарной лекарственной нагрузки.

Препараты применяются в составе комбинированной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей: хронического бронхита; тонзиллита, фарингита, ларингита; ринита, синусита, отита. Вполне оправданно их использование в острую фазу ОРВИ: в данном случае можно ожидать не только неспецифической активации противовирусной защиты, но и предотвращения бактериальных осложнений.

Разовая доза Бронхо-Ваксома и Бронхо-мунала зависит от возраста: взрослым и подросткам старше 12 лет препараты назначают в капсулах по 7 мг, детям в возрасте от 6 месяцев до 12 лет — 3,5 мг.

В комплексном лечении инфекционных заболеваний дыхательных путей назначают по 1 капсуле в сутки в течение 10 дней. При необходимости возможна комбинация с антибиотиками или противовирусными средствами. В последующие 2 месяца возможно профилактическое применение препарата по 1 капсуле в течение 10 дней с 20-дневным интервалом между курсами.

Исмиген — недавно выведенный на российский рынок препарат для сублингвального применения, включает в себя лизат патогенов верхних и нижних дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae* (типы 1, 2, 3, 5, 8 и 47), *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*.

Выбор разработчиками Исмигена сублингвального пути доставки бактериального лизата имеет теоретические предпосылки. Во-первых, слизистая оболочка подъязычной зоны представляет собой тонкий многослойный эпителий толщиной 100–200 мкм, что меньше толщины слизистой оболочки в других участках полости рта. Во-вторых, в подъязычной области выявляется большое число антигенпредставляющих клеток: клеток Лангерганса (непосредственно среди эпителиоцитов) и других дендритных клеток (в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе), которые после захвата антигенов и активации способны мигрировать к дренирующим лимфатическим узлам, в первую очередь к шейным.

Принципиальным отличием Исмигена от других бактериальных лизатов является и то, что при его производстве используется не химический (щелочной) лизис, а механическая деструкция под высоким давлением. В результате образуется крупнодисперсная форма антигенов и молекулярных паттернов бактерий, облегчающая захват дендритными клетками и обеспечивающая, по данным разработчиков, большую иммуногенность бактериальных антигенов.

В комбинированной терапии острых и подострых инфекций верхних и нижних дыхательных путей Исмиген

применяют по 1 таблетке в сутки до исчезновения симптомов заболевания (не менее 10 дней).

Метаанализ (15 исследований, в которых приняло участие 2557 человек) показал, что Исмиген снижает частоту, продолжительность и тяжесть респираторных инфекций, а также необходимость в применении комбинированной терапии, прежде всего антибиотиков, что имеет особое значение с учетом растущей химиорезистентности патогенов и роли вторичной бактериальной инфекции в исходах ОРВИ. Кроме того, продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость Исмигена.

Следует выделить группу бактериальных лизатов для местного применения, которые иногда называют топически-ми вакцинами. Это препараты выбора для профилактики/лечения воспалительных заболеваний глотки (Имудон) и верхних дыхательных путей (ИРС-19) не только бактериальной, но и вирусной природы. Вызывая выраженный клинический эффект за счет стимуляции местных защитных механизмов (специфических и неспецифических), Имудон и ИРС-19 практически не влияют на системный иммунитет, что обуславливает возможность широкого применения в различных возрастных группах с разными сопутствующими заболеваниями без развития побочных эффектов.

ИРС-19 — назальный спрей, содержащий лизат бактерий *Streptococcus pneumoniae* (типы 1, 2, 3, 5, 8, 12), *Haemophilus influenzae type B*, *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus subsp. aureus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria subflava*, *Neisseria perflava*, *Streptococcus pyogenes group A*, *Streptococcus dysgalactiae group C*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus group G*.

ИРС-19 повышает специфический и неспецифический мукозальный иммунитет респираторного тракта. Специфическая защита обусловлена индукцией продукции секреторного IgA, препятствующего фиксации и размножению возбудителей инфекции на слизистой. Неспецифическое действие связано с повышением фагоцитарной активности

нейтрофилов и макрофагов, увеличением содержания лизоцима и выработки ИФН I типа. Последний факт объясняет опосредованный противовирусный эффект ИРС-19 в отношении возбудителей ОРВИ.

Препарат можно назначать взрослым и детям с трехмесячного возраста.

Для лечения острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов детям в возрасте от 3 месяцев до 3 лет назначают по 1 дозе препарата в каждую ноздрю 2 раза в сутки до исчезновения симптомов инфекции, детям старше 3 лет и взрослым — по 1 дозе препарата в каждую ноздрю 5 раз в сутки до исчезновения симптомов инфекции.

Для восстановления местного иммунитета после перенесенного гриппа и других респираторных вирусных инфекций детям и взрослым назначают по 1 дозе препарата в каждую ноздрю 2 раза в сутки в течение 2 недель.

Имудон в форме таблеток для рассасывания включает в себя лизат бактерий и грибов, наиболее часто вызывающих патогенные процессы в полости рта и глотки, а также некоторых типичных для этого биотопа комменсалов: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis*, *Streptococcus pyogenes group A*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus sanguis*, *Staphylococcus aureus subsp. aureus*, *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Fusobacterium nucleatum subsp. nucleatum*, *Candida albicans*.

Имудон активирует фагоцитоз, способствует увеличению количества иммунокомпетентных клеток, повышает выработку лизоцима и ИФН I типа, концентрацию секреторного IgA в слюне. Входящие в состав этого препарата компоненты комменсалов полости рта обуславливают его противовоспалительную активность.

Показано применение Имудона при фарингите и тонзиллите.

При острых воспалительных заболеваниях взрослым и подросткам старше 14 лет препарат назначают по 1 таб-

летке 8 раз в сутки, детям в возрасте от 3 до 14 лет — по 1 таблетке 6 раз в сутки. Средняя продолжительность лечебного курса — 10 дней.

Рибомунил — комплекс рибосом *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и протеогликанов мембранной части *Klebsiella pneumoniae*. Препарат по механизмам действия в целом сходен с нефракционированными бактериальными лизатами, описанными выше. Вместе с тем включение в состав препарата не всех продуктов лизиса бактерий, а только отдельных компонентов (рибосом и протеогликанов) имеет веские основания. Важнейшими из них являются следующие: рибосомы, по сравнению с лизатами бактерий, обладают более высокой иммуногенностью, а протеогликаны — более активно стимулируют врожденный иммунитет.

Способность Рибомунила стимулировать продукцию ИФН- α и ИФН- β и Th1-зависимые клеточные иммунные реакции объясняет терапевтический и профилактический эффект в отношении ОРВИ и гриппа. Входящие в состав препарата рибосомы содержат антигены патогенных бактерий, индуцирующие адаптивный (специфических) ответ в отношении возбудителей вторичных бактериальных инфекций дыхательных путей.

Высокая клиническая действенность и безопасность Рибомунила у детей и взрослых подтверждена в серии контролируемых исследований и метаанализов. Большинство из них посвящено изучению клинико-иммунологической эффективности Рибомунила у пациентов с рекуррентными и рецидивирующими инфекциями респираторного тракта и лор-органов. Применение Рибомунила в терапии ОРВИ и гриппа позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, уменьшить вероятность развития бактериальных осложнений, снизить продолжительность и количество курсов антибиотикотерапии.

В комплексном лечении ОРВИ и гриппа у взрослых и детей старше 2 лет препарат назначают по 0,75 мг 1 раз в сутки ежедневно первые 4 дня каждой недели в течение 3 недель.

8.3.4. Синтетические иммуномодуляторы

Аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит) назначают в комплексном лечении ОРВИ и гриппа у детей от 6 до 11 лет в форме ректальных свечей по 50 мг (1 свеча) ежедневно в течение 5 суток; у подростков с 12 лет и взрослых в ректальных свечах по 100 мг (1 свеча) в течение 5 суток или в форме подъязычных таблеток по 1 таблетке 25 мг 4 раза либо по 2 таблетки 2 раза в день (всего 100 мг) в течение 5–10 суток. При необходимости Галавит может применяться в форме порошка для приготовления внутримышечных инъекций в аналогичных дозировках у детей и взрослых. Целесообразность применения Галавита при ОРВИ обусловлена способностью препарата в острую фазу заболевания подавлять избыточную выработку провоспалительных медиаторов и при этом нормализовывать функцию нейтрофильных гранулоцитов. Такое действие при ОРВИ и гриппе ведет к снижению эндогенного повреждения организма и предотвращению вторичных бактериальных инфекций, что клинически проявляется сокращением выраженности и сроков купирования катарального и интоксикационного синдромов. Дополнительными аргументами в пользу выбора Галавита являются высокий профиль безопасности и данные о его эффективности в лечении и профилактике рецидивирующих заболеваний лор-органов, а также об отсутствии кумуляции в организме и биотрансформации в печени, что обеспечивает совместимость этого иммуномодулирующего и противовоспалительного препарата с другими этиотропными и патогенетическими средствами.

8.4. Натуропатические препараты

В последние годы натуропатические препараты (растительные, минеральные, гомеопатические и др.) находят широкое применение в профилактике и лечении ряда заболеваний.

Представители современной медицины все чаще обращаются к гомеопатическим средствам, несмотря на широкие дискуссии по этому вопросу среди врачебной и науч-

ной общественности. В последние годы российским ученым удалось разработать схемы гармонизации принципов лечения гомеопатии и традиционной фармакологии, или аллопатии. Многолетние исследования доказали преимущества интеграции этих двух, казалось бы, таких разных подходов. Показано, что совместное использование гомеопатических и аллопатических средств взаимно усиливает их действие. В исследовании А.А. Казанова и соавт. (1998) показано, что одновременное сочетанное применение этих средств приводит к перестройке общей и тканевой реактивности организма и усилению лечебного действия антибактериальной терапии. Многочисленными наблюдениями установлено, что основным свойством гомеопатических средств является участие в мобилизации внутренних механизмов организма для борьбы с болезнью без грубого вмешательства в работу естественных систем организма. Результаты наблюдений и статистические данные свидетельствуют о том, что применение гомеопатических препаратов совместно с аллопатическими сокращает время излечения, снижает риск перехода заболевания в хроническую стадию, а также уменьшает количество побочных эффектов и стоимость лечения. У больных, принимающих одновременно и те, и другие средства, снижается риск развития лекарственной зависимости и устраняется синдром отмены.

Современные методы изготовления гомеопатических средств, наряду с классическими составляющими, контролирующими снижение лихорадки, озноба, насморка, миалгии, кашля, головной боли, предусматривают введение в их состав иммунокорректоров — нозодов, значительно увеличивающих их эффективность при лечении ОРВИ и профилактике осложнений. Еще одно преимущество гомеопатических препаратов — это то, что они не имеют ограничений по возрасту.

В настоящее время современные комплексные гомеопатические препараты, состоящие порой из 5–6 субстанций, изготавливаются в разных формах: капли, капсулы, масла, сиропы и т.д. Появились методики, позволяющие

тестировать на совместимость субстанции, используемые в рецептуре, а также на совместимость готовых гомеопатических препаратов с аллопатическими средствами в применяемых схемах лечения.

Номенклатура препаратов растительного происхождения и гомеопатических средств, применяемых как для лечения, так и для профилактики ОРВИ, постоянно расширяется.

Из антигриппозных гомеопатических средств применяются препараты отечественного производства *Сандра*, *Агри* и *Агри детский*, *Эдас-103*, *Эдас-307*; гомеопатические препараты зарубежных фирм *Инфлюцид*, *Афлубин*, *Кори-залия*, *Оциллококцинум*, *Пневмодорон*, *Грипп-Хеель*.

В эпидемиологических исследованиях на широких контингентах подтверждена лечебная эффективность ряда гомеопатических препаратов. Длительное и успешное применение этих средств, с одной стороны, доказало возможность включения их в терапию и профилактику гриппа и ОРВИ, а с другой — показало необходимость дальнейшего доклинического и клинического изучения этой группы препаратов с использованием современных доказательных методов. По мнению многих ученых и практиков здравоохранения, проведенных исследований недостаточно, и не все их выводы можно трактовать однозначно. Изучение механизмов действия препаратов этой группы и их эффективности необходимо продолжать и проводить их в соответствии с современными требованиями доказательной медицины.

Наибольшее число исследований эффективности применения для лечения гриппа и ОРВИ у детей и взрослых проведено в отношении препарата Оциллококцинум в России и Италии.

В одном из исследований (открытом многоцентровом рандомизированном сравнительном) у 480 детей школьного возраста с легкой и среднетяжелой формами инфекции из Москвы, Оренбурга, Брянска и Новгорода через 48 ч приема препаратов симптомы ОРВИ практически отсутствовали у 35 (14,6%) детей, получавших Оциллококцинум, и у 37 (15,4%) детей, по-

лучавших препарат сравнения (противовирусный препарат). Длительность течения основных катаральных симптомов (гиперемия конъюнктивы и зева, увеличение лимфоузлов, заложенность носа и насморк) была сопоставима у детей, получавших Оциллококцинум, и у детей группы сравнения. Выздоровление пациентов основной группы констатировано на $6,5 \pm 0,6$ сутки, а пациентов контрольной группы — на $6,4 \pm 0,8$ сутки. Вирусологическое исследование (этиологическая расшифровка) назальных смывов испытуемых показало, что на долю гриппа А, в том числе вызванного вирусом гриппа А(Н1N1)2009, пришлось 23,3% всех случаев заболевания. Результаты исследования цитокинового ответа у испытуемых основной группы и группы контроля показали, что при развитии ОРВИ у детей, получавших Оциллококцинум, наибольшие сдвиги претерпевают регуляторные цитокины сыворотки крови, в частности ИЛ-4 и ИЛ-2, а также провоспалительные цитокины ИЛ-6 и ФНО- α . Содержание ИЛ-2, обеспечивающего адаптивный клеточный иммунный ответ и вырабатываемого Th1-клетками, в сыворотке крови больных ОРВИ детей было примерно в 4,5 раз выше, чем в контрольной группе. Содержание ИЛ-4, вырабатываемого Th2-клетками и индуцирующими гуморальный ответ, в сыворотке крови было в 13 раз выше, чем в контрольной группе. Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α также было повышено по сравнению с группой здоровых детей. Результаты проведенных исследований подтвердили отсутствие побочных эффектов и нежелательных явлений.

Среди медицинского сообщества дискутируется целесообразность применения для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ еще одной группы препаратов, избирательно влияющих на вирусиндуцированную продукцию интерферонов I и II типов: *Анаферон* и *Эргоферон*. Анаферон содержит аффинно очищенные антитела к ИФН- γ в релиз-активной форме, которые, по данным разработчиков, обуславливают противовирусную и иммуномодулирующую активность препарата. Эргоферон, кроме того, включает в себя антитела к гистамину и CD4, обеспечивающие антигистаминный и противовоспалительный эффект. За счет противогистаминного действия уменьшается проницаемость капилляров, что в период острого заболевания сокращает длительность рино-

реи, отека слизистой оболочки носа, кашля, чихания, а также уменьшает выраженность аллергических проявлений.

Центральным моментом механизма действия данных препаратов, созданных на основе релиз-активных антител к ИФН- γ , является способность регулировать продукцию и функциональную активность эндогенного ИФН- γ . Анаферон и Эргоферон вызывают конформационные изменения ИФН- γ , в результате чего регистрируется повышение функциональной активности молекул этого цитокина и увеличение эффективности их взаимодействий со своими рецепторами. Это было продемонстрировано данными спектроскопии ядерно-магнитного резонанса (Департамент структурной биологии Университета Питтсбурга, США) и радиолигандным методом (Независимый исследовательский центр Euroscreen SA, Госели, Бельгия). Клиническая эффективность и безопасность Анаферона (Анаферона детского) и Эргоферона были изучены в ходе многочисленных контролируемых рандомизированных исследований, в том числе двойных слепых и с использованием плацебо-контроля, проведенных более чем в 50 клинических центрах России, Украины, Белоруссии, других стран СНГ и Вьетнама. Показана клиническая эффективность указанных препаратов в профилактике и лечении гриппа и других ОРИ, вызванных вирусами парагриппа, РСВ, аденовирусами и коронавирусами. Анаферон и Эргоферон сокращали выраженность и продолжительность лихорадки, других проявлений интоксикации и катаральных симптомов ОРВИ.

8.5. Патогенетическая и симптоматическая терапия

Патогенетическое и симптоматическое лечение гриппа и ОРВИ направлены на восстановление нарушенных функций организма и профилактику осложнений. Важнейшими составляющими являются детоксикационные мероприятия, антипиретики, анальгетики, антигистаминные препараты, при необходимости — антигеморрагическая терапия,

бронхиолитики, муколитики, отхаркивающие средства, деконгестанты и некоторые другие препараты.

На снижение интоксикации направлено обильное горячее питье, для чего можно использовать теплое молоко, горячий чай с лимоном, фруктовые соки, клюквенный морс, минеральную воду, пятипроцентный раствор аскорбиновой кислоты, отвар/настой шиповника или ромашки и другие жидкости.

Назначая жаропонижающие средства (антипиретики), необходимо учитывать, что лихорадка до определенного момента является защитно-приспособительной реакцией организма на внедрение патогенов. При температуре тела 37,5–38 °С более эффективно протекает противовирусный иммунный ответ и подавление репликации вирусов. Доказано, что повышенная температура тела увеличивает выработку ИФН и обеспечивает более эффективные защитные реакции, в частности фагоцитоз.

В этой связи можно привести любопытный научный факт, что даже рыбы, которые не могут повышать температуру тела за счет внутренних механизмов, при вирусной инвазии мигрируют в более теплые слои воды. Благодаря этому достигается более высокая сопротивляемость инфекции и выживаемость макроорганизма. Подобное поведение описано для рептилий и амфибий.

У человека температура тела при инфекции повышается под воздействием пирогенных факторов на центр терморегуляции организма в преоптической области переднего отдела гипоталамуса. При вирусных инфекциях большее значение имеют эндогенные пирогены, такие как ИЛ-1. Этот цитокин, индуцируя циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), способствует выработке простагландинов E_2 , которые в свою очередь через специфические рецепторы (главным образом EP3R) усиливают термовосприимчивость теплочувствительных нейронов центра терморегуляции в гипоталамусе.

Если температура тела больного гриппом или ОРВИ повышается выше 38,0–38,5 °С, лихорадка становится фактором эндогенного повреждения организма. В такой

ситуации, а также при выраженных головной боли, артралгии и миалгии требуется назначение антипиретиков и анальгетиков. Не следует тянуть с назначением жаропонижающих средств и дожидаться высокой лихорадки у пожилых лиц, больных с эпилепсией, симптомами повышения внутричерепного или артериального давления, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, пороками сердца, онкологической патологией.

При выборе жаропонижающего препарата следует руководствоваться следующими критериями:

- быстрота и длительность жаропонижающего действия;
- анальгетический эффект;
- безопасность.

В свете вышеперечисленных критериев выделяются два средства: *парацетамол (ацетаминофен)* и *ибупрофен*. Препаратам, включающим в себя эти средства, следует отдавать предпочтение при использовании в домашних и амбулаторно-поликлинических условиях с учетом большей безопасности в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (аспирином) и тем более с метамизолом натрия (анальгином), запрещенным во многих развитых странах мира из-за риска развития агранулоцитоза.

Парацетамол ингибирует синтез простагландинов на уровне центральной нервной системы, воздействуя непосредственно на центр терморегуляции в гипоталамусе. Ибупрофен ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на периферическом уровне, обеспечивая выраженное и длительное жаропонижающее, обезболивающее и противовоспалительное действие. Выбирая один из двух вышеуказанных антипиретиков, при прочих равных условиях необходимо учитывать, что парацетамол начинает действовать немного быстрее ибупрофена, однако ибупрофен обеспечивает более длительный жаропонижающий и одновременно более выраженный обезболивающий эффект.

Во многих клинических ситуациях изолированное применение ибупрофена и парацетамола в разрешенных

дозах и схемах применения не позволяет в должной степени контролировать температуру тела, что вынуждает пациентов увеличивать рекомендованные частоту приема и/или дозу антипиретика. Из практики и научной литературы известно, что сочетанный или чередующийся прием этих препаратов имеет преимущества над каждым препаратом в отдельности. Эти данные были учтены при разработке фиксированной комбинации *парацетамол + ибупрофен (Ибуклин)*. Доказана эффективность и приемлемая безопасность этой комбинации при использовании в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства.

Известно, что при ОРВИ концентрация гистамина в системной циркуляции повышается до уровня при обострении аллергических заболеваний. Гистамин является медиатором не только аллергического, но и инфекционного воспаления. Это говорит о необходимости назначения больным ОРВИ и гриппом антигистаминных средств, снижающих выраженность отека тканей. В качестве средств выбора следует рекомендовать селективные блокаторы рецепторов гистамина 1-го типа (H₁R) — антигистаминные средства второго поколения. Эти препараты в отличие от таковых первого поколения не обладают седативным эффектом, не нарушают реологии слизи и не сгущают мокроту, не усиливают бронхоспазм, к ним медленнее развивается тахифилаксия и их можно использовать у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, глаукомой и аденомой предстательной железы.

Среди антигистаминных средств второго поколения предпочтительнее активные метаболиты: цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин. Они не дают дополнительной нагрузки на печень и характеризуются быстрым развитием эффекта, предсказуемостью противоаллергического действия и возможностью совместного приема с препаратами и продуктами, подвергающимися метаболизму через цитохром P450. По мнению академика И.С. Гушина, эталонным H₁-антигистаминным средством является *цетиризин (Зиртек, Цетрин)*. Большинство вра-

чей и пациентов при выборе антигистаминных препаратов отдают предпочтение цетиризину. В этой связи с него следует начинать антигистаминную терапию и на него в первую очередь переходить при недостаточном ответе на терапевтическое действие других антигистаминных средств.

Вместе с тем нишу для рационального клинического применения сохраняют и другие антигистаминные препараты. В частности, это касается производных *хинуклидина* (*хифенадина* и *сехифенадина*), которые имеют ряд важных качеств, характерных для современных антигистаминных средств второго поколения, в том числе практически полностью лишены седативного действия. *Хифенадин* (*Фенкарол*) и *сехифенадин* (*Гистафен*) являются примером полифункциональных антигистаминных препаратов, не только блокирующих H1R, но и обладающих антисеротониновым эффектом и способностью разрушать гистамин непосредственно в тканях за счет активации фермента диаминооксидазы (гистаминазы), что усиливает их антигистаминное действие. В отличие от других препаратов первого поколения, при приеме производных хинуклидина не развивается тахифилаксия, то есть длительное применение хифенадина и сехифенадина не приводит к привыканию и снижению клинического эффекта. Выраженность клинического действия, избирательность по отношению к H1R, отсутствие седативного, атропиноподобного и холинергического эффекта, высокая безопасность позволяют сопоставлять хинуклидины с антигистаминными препаратами второго поколения. Отметим, что помимо пероральных форм указанных хинуклидинов Фенкарол представлен еще и в виде раствора для внутримышечного введения — это первый пример инъекционной формы антигистаминного препарата без выраженного снотворного и седативного действия.

Для вышеобозначенных целей возможно использование комбинированных препаратов, включающих в себя антипиретики и антигистаминные средства, например *Антигриппин* (парацетамол + аскорбиновая кислота + хлорфенамина малеат).

Комбинированные препараты, обладающие противовоспалительным, жаропонижающим, антиоксидантным и ангиопротективным действием, представляют особый интерес. В качестве антиоксидантного средства в составе комплексных препаратов могут использоваться флавоноиды (рутозид, дигидрокверцетин), витамины (витамин Е, витамин С) и янтарная кислота. Примерами таких комбинированных лекарственных средств могут служить отечественные препараты *Инфлюнет* (парацетамол + аскорбиновая кислота + янтарная кислота + рутозида тригидрат + фенилэфрина гидрохлорид) и *АнвиМакс* (парацетамол + аскорбиновая кислота + рутозида тригидрат + кальция глюконат + римантадина гидрохлорид + лоратадин). Сочетание жаропонижающих, антигистаминных и антиоксидантных средств позволяет достичь максимального противовоспалительного эффекта, ограничить очаг воспаления и предупредить развитие грозных осложнений гриппа, таких как синдром системного воспалительного ответа и острый респираторный дистресс-синдром. Установлено, что применение препарата АнвиМакс в лечении больных гриппом и ОРВИ позволяет не только уменьшить длительность и тяжесть течения заболевания, но и снизить частоту развития осложнений.

При выраженном отеке слизистой носа и затруднении носового дыхания требуется назначение назальных деконгестантов. С этой целью можно применять агонисты α_1 - (фенилэфрин) и α_2 -адренорецепторов (ксилометазолин, нафазолин, оксиметазолин, тетризолин). Предпочтение следует отдавать назальным деконгестантам в более удобной при использовании форме спрея, обеспечивающей точное дозирование и равномерную доставку препарата в различные участки слизистой оболочки носа. В большинстве случаев не рекомендуется применять топические сосудосуживающие препараты более 7 дней подряд. Нужно помнить, что эти средства не настолько безопасны, как кажутся. При длительном использовании деконгестантов возможно развитие медикаментозного или атрофического ринита, а также синдрома «рикошета». При превышении рекомендуемых доз возможны системные симпатомиметические побочные эффекты: сердцебиение, повышение

артериального или внутриглазного давления, тремор, возбуждение, головная боль и др.

При наличии в симптоматике ОРВИ кашля применяют в зависимости от его характера противокашлевые (*Бутамират*, *Терпинкод*, *Глауцин*, *Пентоксиверин*, *Преноксдиазин*, *Бронхолитин*, *Пектусин* и др.), муколитические (*Амброксол*, *Ацетилцистеин*, *Бромгексин*, *Гвайфенезин* и др.), отхаркивающие (*Терпингидрат*, *Бронхикум эликсир*, *Гексанневмин*, *Грудной эликсир*, *Термонсис* и др.), а также бронхолитические средства (*Сальбутамол*, *Тербуталин*, *Фенотерол* и др.). Возможно применение гомеопатических противокашлевых препаратов (*Стодаль*). Все препараты применяют в дозировках и по схемам, указанным в инструкциях к препаратам.

Для предотвращения геморрагических осложнений можно применять комбинацию *рутин* + *аскорбиновая кислота*. Полезным дополнением к лечению является назначение комплексных мультивитаминных препаратов.

Описаны хорошие результаты при включении в схему комплексного лечения ОРВИ и гриппа пробиотиков — препаратов, содержащих живые бактерии, представляющие нормальную микробиоту человека и обладающие антагонизмом в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Некоторые пробиотические штаммы, в первую очередь относящиеся к родам *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, являются эффективными регуляторами иммунного ответа. Хорошей доказательной базой в этом плане характеризуется мультивитаминно-пробиотический комплекс *Бион 3*. При использовании с этиотропными средствами он способен снижать выраженность и длительность ОРВИ.

Положительно зарекомендовал себя препарат *Рио-Флора Иммуно Нео*, в состав которого входят несколько представителей родов *Bifidobacterim* и *Lactobacillus*, а также *Lactococcus lactis* и *Streptococcus thermophilus*, способствующий укреплению иммунитета при респираторных инфекциях, в том числе вирусной этиологии.

Однако основная область применения Биона 3, Рио-Флора Иммуно Нео и сходных по составу и механизму действия препаратов (Нормоспектрум, Биттнер Иммуно, Мульти-Табс Иммуно Плюс) — сезонная профилактика респираторных заболеваний и реабилитация после перенесенной острой или рецидивирующей инфекции дыхательных путей.

8.6. Местные противомикробные и антисептические средства

Еще раз подчеркнем, что стандартной ошибкой, тиражируемой практикующими врачами в лечении легких и среднетяжелых форм ОРВИ и гриппа, является раннее назначение антибиотиков с системным действием, которое не только не спасает от последующих бактериальных осложнений, но и в значительной степени вызывает расстройства микробиоты ЖКТ, респираторного тракта и мочеполовой системы, а также ведет к селекции и экспансии антибиотикорезистентных штаммов патогенов и комменсалов. В этой связи в настоящем издании мы сознательно обходим вопросы системной антибиотикотерапии, которая, безусловно, необходима в случае развития манифестных форм вторичной бактериальной инфекции: пневмонии, бактериального риносинусита, бактериального среднего отита и др. Принципы и тактические схемы системной антибиотикотерапии поствирусных бактериальных инфекций дыхательных путей и лор-органов детально описаны в профильных изданиях и соответствующих консенсусных документах. Вместе с тем в вирусную фазу ОРИ достаточно часто, особенно у лиц с очагами хронической бактериальной инфекции (в частности, хроническим тонзиллитом и фарингитом), проявляются симптомы, которые указывают на начальные этапы реактивации патогенных и условно-патогенных бактерий в ротоглотке. В этой ситуации рациональной стратегией, позволяющей во многих случаях избежать системной антибиотикотерапии, является при-

менение местных антисептических и противомикробных препаратов. Полоскание или орошение горла такими средствами не имеет негативных последствий, характерных для системной антибактериальной терапии.

Как препарат выбора для полоскания ротоглотки может использоваться *фуразидин калия (Фурасол)*. Этот безрецептурный противомикробный препарат выпускается в виде порошка для приготовления раствора для местного и наружного применения. Эффективность этого безрецептурного противомикробного средства при полоскании горла 2–3 раза в день на протяжении 3–5 суток при инфекционно-воспалительных заболеваниях ротоглотки выше, чем у фурацилина. Важно, что местное применение фуразидина калия существенно не влияет на нормофлору рта и глотки и не приводит к развитию вторичной грибковой инфекции. Кроме того, фуразидин калия повышает титр комплемента и фагоцитарную активность нейтрофилов, что вносит вклад в предотвращение манифестных форм вторичной бактериальной инфекции ротоглотки. К Фурасолу не развивается резистентности у патогенных микроорганизмов, поскольку он имеет многонаправленный механизм действия. Если выраженные бактериальные осложнения ОРВИ в указанном биотопе все-таки развиваются, то полоскания этим препаратом могут стать полезным дополнением к системной антибиотикотерапии.

ГЛАВА 9

Противоэпидемические мероприятия

9.1. Мониторинг за гриппом и ОРВИ

В 1947 г. ВОЗ приняла решение создать глобальную сеть лабораторий по изучению гриппа во всех частях земного шара для мониторинга циркулирующих возбудителей гриппа, отбора наиболее актуальных штаммов для создания противогриппозных вакцин и ежегодной коррекции состава этих вакцин.

В России такая система мониторинга функционирует уже более 30 лет. В настоящее время с ВОЗ сотрудничают два национальных центра: Федеральный центр по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям и Центр экологии и эпидемиологии гриппа. Основная задача этих центров — координация деятельности опорных баз, которые осуществляют сбор и анализ информации о заболеваемости гриппом и ОРВИ на курируемых территориях, расшифровка этиологии этих заболеваний, изучение напряженности иммунитета населения к вирусам гриппа в пред- и постэпидемический периоды.

Федеральный центр по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям осуществляет организационно-методическое руководство и координацию деятельности опорных баз по вопросам эпидемиологического надзора за гриппом и ОРВИ, разрабатывает методические материа-

лы и рекомендации по диагностике и профилактике этих заболеваний для практического здравоохранения. Центр экологии и эпидемиологии гриппа дополнительно изучает экологические связи вирусов гриппа человека и животных, проводит разработку научных основ стратегии и тактики профилактики ОРВИ, методических материалов и рекомендаций по вопросам эпидемиологии гриппа.

Проведение постоянного мониторинга за эпидемическим процессом ОРВИ и гриппа в 2009 г. позволило в динамике объективно оценивать эпидемическую ситуацию, вызванную пандемичным штаммом вируса, и принимать своевременные и адекватные меры, позволившие в условиях пандемии минимизировать заболеваемость гриппом в нашей стране.

В системе мониторинга на врачей первичного звена возлагаются следующие задачи:

- своевременное выявление и регистрация больных и членов их семей с диагнозом ОРВИ и гриппа;
- взятие материала для проведения этиологической расшифровки заболеваний лабораторными методами;
- выявление особенностей клинического течения заболеваний, осложнений;
- организация и проведение специфической иммунопрофилактики гриппа и неспецифической профилактики ОРВИ;
- забор материала для изучения коллективного иммунитета среди детского населения к вирусам гриппа в пред- и постэпидемические периоды.

9.2. Противоэпидемические мероприятия в межэпидемический и предэпидемический периоды

Противоэпидемические мероприятия в отношении гриппа и ГПЗ проводят круглогодично и условно разделяют на три периода: межэпидемический, предэпидемический и эпидемический.

В **межэидемический период** продолжается проведение мониторинга за заболеваемостью ОРВИ и гриппом, циркулирующими на территории страны. Он необходим для своевременного изменения штаммовой композиции российских противогриппозных вакцин, а так же выбора адекватной этиотропной терапии специфическими противогриппозными препаратами. Акцент при этом направлен на быструю лабораторную диагностику (метод иммунофлюоресценции, ПЦР) и выделение вируса в случае групповых заболеваний в организованных коллективах, среди групп риска и госпитализированных больных. Именно в этот период идет накопление вакцинных препаратов, предназначенных для предсезонной иммунопрофилактики населения, и средств неспецифической профилактики.

В межэидемический период, который приходится, как правило, на конец весны и летние месяцы, основное внимание медицинских работников первичного звена (педиатры и участковые врачи поликлиник, детских образовательных учреждений) должно уделяться восстановлению и укреплению иммунной системы обслуживаемого населения, закаливанию, закреплению мотиваций для ведения здорового образа жизни. Продолжительный световой день, насыщенный солнцем, способствует активному отдыху на природе, занятиям физической культурой. Обилие фруктов и овощей насыщает организм необходимыми микроэлементами и витаминами. В число закаливающих процедур можно включить обливания холодной водой, купание в открытых водоемах, хождение босиком по земле и т.п.

Предэидемический период (ранняя осень) сопровождается первыми вспышками ОРВИ. Как правило, они начинаются в организованных детских коллективах, которые вновь формируются после отпусков и каникул. Эти заболевания в народе называют летним гриппом, они протекают легко, однако являются маркерами начала подготовки к эидемическому подъему гриппа. В связи с этим продолжается мониторинг методами быстрой лаборатор-

ной диагностики за респираторными вирусами, выделенными, прежде всего, от больных с тяжелой клинической картиной и заболевших в организованных коллективах. Это необходимо для создания адекватных запасов специфических химиотерапевтических средств.

Комплекс профилактических мероприятий в предэпидемический период включает в себя организационные и медико-профилактические мероприятия.

Организационные мероприятия проводятся в соответствии с комплексным планом, принятым на данной административной территории.

- Комплекс работ по подготовке к зиме: поддержание необходимого температурного режима в организованных детских коллективах, медицинских организациях, жилых домах и др. Эти работы охватывают все сферы деятельности человека и контролируются на правительственном уровне.
- Санитарно-просветительная деятельность силами медиков первичного звена и СМИ с привлечением ведущих специалистов в области профилактики и лечения гриппа. Эта работа направлена на поддержание нормальных показателей иммунной системы людей природными средствами, на закрепление сформированных летом навыков здорового образа жизни, формирование и закрепление у населения навыков респираторной гигиены, позитивного отношения к иммунизации против гриппа.

Медико-профилактические мероприятия направлены на достижение следующих целей.

- Всесторонняя подготовка лечебно-профилактических учреждений к оказанию всех видов медицинской помощи больным гриппом и ОРВИ в период сезонного подъема заболеваемости или эпидемии, включая подготовку медицинского и привлекаемого персонала.
- Создание необходимых резервов специфических и неспецифических препаратов для лечения гриппа

и его осложнений, средств индивидуальной защиты органов дыхания, глаз, дезинфицирующих средств и антисептиков.

- Проведение всем часто и длительно болеющим лицам сезонной неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ препаратами и средствами различного происхождения с целью повышения защитных сил организма.
- Проведение специфической иммунопрофилактики гриппа. Она должна проводиться не менее чем за месяц до прогнозируемого начала эпидемического сезона. Для достижения максимального защитного титра антител вакцинировать население предпочтительно в сентябре и октябре на фоне оптимизации основных показателей здоровья. В случае если противогриппозная вакцинация по каким-либо причинам не могла быть проведена, ее можно провести и позже. Формирующийся защитный противогриппозный иммунитет даже в этот период сможет защитить от заболевания гриппом.
- Мониторинг заболеваемости гриппом и ОРВИ с применением быстрых и чувствительных лабораторных методов диагностики.

9.3. Мероприятия во время эпидемического подъема заболеваемости ОРВИ и гриппом

В эпидемический период проводятся экстренные противоэпидемические мероприятия. В каждом регионе вводится в действие комплексный план противоэпидемических и профилактических мероприятий, обязательных для исполнения всеми задействованными для этой работы службами региона. В федеральных округах России работу по координации этих мероприятий проводят специально созданные штабы при полномочных представителях президента.

9.3.1. Организационные мероприятия

Эффективной мерой, препятствующей распространению ОРВИ на административной территории, является введение **ограничительных мероприятий** по объектам, районам или всей территории. Главами администраций выносятся постановления о временном запрещении проведения массовых мероприятий, закрытии школ, училищ, вузов с высокими показателями заболеваемости, переносе каникул или прекращении приема детей в детские дошкольные учреждения. Многие учреждения переводятся на работу в «закрытом режиме». Прежде всего это учреждения социального обеспечения круглосуточного пребывания (дома престарелых, пансионаты, интернаты, детские дома, хосписы и др.).

Ограничительно-изоляционные (карантинные) мероприятия вводятся во всех лечебно-профилактических учреждениях. Запрещаются посещения больных. Резко сокращается плановая госпитализация, в отделениях выделяются палаты для экстренной изоляции больных с признаками ОРВИ. Значительно расширяется коечный фонд для госпитализации и лечения больных с тяжелыми формами гриппа, оборудуются дополнительные палаты интенсивной терапии. В амбулаторно-поликлинических учреждениях важно своевременно выделить и изолировать поток больных с признаками ОРВИ на приеме и в клинко-диагностической лаборатории. В каждом ЛПУ разрабатываются и ежегодно шлифуются схемы работы в условиях эпидемии гриппа, позволяющие максимально разобщить инфицированных и неинфицированных больных.

Для решения многих, в том числе медицинских, задач в период подъема заболеваемости ОРВИ или эпидемии гриппа необходима **социальная мобилизация** населения, так как усилий одних медиков недостаточно для ликвидации эпидемии. По определению ВОЗ, социальная мобилизация — это спланированный процесс, в котором все основные секторы общества действуют вместе для достижения общей цели. По решению главы административной

территории ряд учреждений выделяет учреждениям здравоохранения и учреждениям социального обеспечения дополнительные транспорт, людей, телефонные линии. Мобилизуются учащиеся медицинских училищ и институтов. Они усиливают бригады врачей, берут на себя телефонные консультации заболевших из отдаленных регионов до прибытия квалифицированных специалистов (горячие линии), осуществляют прием и сортировку вызовов на дом, уход за заболевшими одинокими и престарелыми людьми. Предусматривается доставка аптеками лекарственных средств на дом по заказу медработников или заболевших по телефону.

Все лица, привлеченные к проведению противозидемических мероприятий, должны быть вакцинированы, обеспечены средствами индивидуальной защиты органов дыхания, глаз, кожи рук, экстренной химиопрофилактики и хорошо подготовлены.

9.3.2. Медицинские мероприятия

В период эпидемии гриппа перед врачами участковой сети поликлиник стоит несколько первоочередных задач:

- защитить себя и членов своих семей от инфицирования и предотвратить заболевание ОРВИ;
- оказать своевременную и полноценную медицинскую помощь всем больным;
- организовать проведение противозидемических мероприятий в домашнем или организованном очаге.

9.3.3. Меры, направленные на защиту медицинского персонала

Все медицинские работники должны быть **иммунизированы против гриппа**. В предэпидемический период рекомендуется повышать общую сопротивляемость организма неспецифическими средствами.

В период работы по ликвидации эпидемии целесообразно принимать специфические противовирусные или

другие средства по схемам, разработанным для индивидуальной очаговой профилактики. Хорошую эффективность на вспышках показали препараты местного специфического (рекомбинантные ИФН- α в форме мази, назальных капель и спрея, оксолиновая мазь и др.) и неспецифического действия (изотонические солевые растворы в форме назального спрея). Мелкодисперсные назальные спреи с природным или искусственным раствором, по составу приближенным к физиологическому раствору, механически смывают вирусы с поверхности носовой полости, препятствуя внедрению в клетки эпителия.

Важное значение имеет сбалансированное питание, богатое белками, витаминами С и РР.

Из индивидуальных средств защиты обязательно ношение одноразовой маски. При этом маска должна защищать не только рот, но и нос и плотно прилегать к лицу. На приеме в ЛПУ маску надо менять не реже, чем через 2 часа работы, а так же сразу после загрязнения биологическими жидкостями пациента. При обслуживании больных на дому предпочтительно менять маски после посещения каждого очага, так как при смене температур (комнатная и уличная) маска увлажняется очень быстро, а во влажном состоянии она является прекрасным местом размножения и накопления разнообразных микроорганизмов. Маску нельзя снимать в процессе работы и хранить до следующего использования (очаг) на шее или убирая в карман. Маску снимают один раз, прикасаясь только к завязкам, и тут же утилизируют, после чего моют руки с мылом или обрабатывают их антисептическим гелем.

В настоящее время в России зарегистрирована маска ActiProtect, созданная с использованием новой технологии специального покрытия Virusoat, которая обеспечивает более эффективную защиту и уменьшает риск вдыхания вируса гриппа через маску (рис. 3). Компоненты покрытия имеют доказанный профиль безопасности: не отслаиваются от маски и не выделяют паров; не обладают раздражающим действием и не являются сенсибилизато-



Рис. 3. Одноразовая защитная маска

ром; не содержат латекса, йода и тяжелых металлов. В такой маске можно работать до 10 ч.

Защитные очки рекомендуется носить всегда, когда ГПЗ сопровождаются вирусными конъюнктивитами. Основные пути передачи при этом заболевании глаз контактный и аэрозольный. Очки препятствуют попаданию инфекции.

При вспышках любой этиологии важно носить специальную защитную одежду (халат, шапочка) и соблюдать гигиену кожи. Многие вирусы могут достаточно долго сохранять свою жизнеспособность при температуре 37 °С в составе аэрозольных частичек слюны, оседающих на кожу при чихании, кашле и разговоре больного. Обязательной является гигиеническая обработка кожи открытых участков тела после окончания работы, а так же гигиеническая обработка рук, которая в соответствии с рекомендациями ВОЗ должна быть проведена:

- перед непосредственным контактом с пациентом;
- перед проведением инвазивных процедур и манипуляций по уходу за пациентом;

- после контакта с неповрежденной кожей пациента;
- после контакта с секретами или экскретами организма, слизистыми оболочками, повязками;
- после контакта с медицинским оборудованием и другими объектами, находящимися в окружении пациента.

Гигиеническая обработка кожи рук может быть проведена двумя способами: гигиеническое мытье рук мылом и водой и обработка рук кожным антисептиком.

Многочисленные исследования доказали, что мытье рук требует больше времени, но менее эффективно, чем антисептика спиртосодержащими (в рецептуре должно быть более 60% спиртов) средствами. Кроме того, мытье рук отнимает слишком много времени у перегруженных работой медиков и вызывает сухость и повреждения кожного покрова. У специалистов первичного звена, обслуживающих больных на дому, не всегда имеется возможность помыть и высушить руки чистым полотенцем или одноразовой бумажной салфеткой. В этой ситуации оптимально иметь при себе спиртосодержащий антисептик в индивидуальной расфасовке (100 мл). Однако следует помнить, что при видимом загрязнении перед обработкой антисептиком необходимо вымыть руки с мылом и водой.

Факторы, обеспечивающие эффективность обработки рук кожным антисептиком.

- Достаточное количество антисептика и времени обработки. Обычно объем антисептика нормируется в соответствии с режимами, указанными в инструкциях по применению конкретного средства, и в большинстве случаев составляет от 2 до 4 мл раствора в течение 20–30 с. Приступать к работе следует тогда, когда руки станут полностью сухими.
- Соблюдение техники обработки рук. Средство равномерно втирают в кожу рук со всех сторон до тех пор, пока спирт полностью не испарится и руки не станут сухими, обращая особое внимание на кончики пальцев, большие пальцы, межпальцевые промежутки.

Ношение перчаток — мера безопасности, дополняющая, но не подменяющая гигиеническую обработку рук. Обязательно использование перчаток при контакте с неинтактной кожей, слизистыми оболочками, биологическими выделениями пациентов, инвазивными устройствами, при проведении асептических процедур.

Рекомендации по защите врача от инфицирования ОРВИ на приеме:

- перед началом приема врач принимает препарат для проведения очаговой профилактики гриппа из любой группы или обрабатывает слизистые вирулицидным средством, надевает халат, шапочку, маску, в некоторых случаях защитные очки (запас масок должен быть достаточным, чтобы проводить их замену каждые 2 ч и при необходимости, или иметь маску с более длительным сроком защиты), моет руки с мылом;
- после каждого больного врач обрабатывает руки кожным антисептиком; при видимых следах загрязнений предварительно моет руки с мылом и высушивает их;
- фонендоскоп после каждого пациента обрабатывают 70% спиртом;
- для осмотра зева используют одноразовые шпатели; при использовании шпателей многократного применения их хранят в закрытых емкостях или упаковках;
- при аускультации больного врач занимает позицию, исключающую прямое попадание на его лицо инфицированного аэрозоля при кашле или чихании пациента; если этого избежать не удалось, после завершения осмотра рекомендуется умыть лицо с мылом, промыть носовые ходы изотоническим раствором или даже просто обильным количеством воды и сменить маску;
- через каждые 2 ч приема рекомендуется проводить проветривание кабинета в течение 10 мин.

Дополнительные рекомендации по защите врача от инфицирования ОРВИ при обслуживании пациентов на дому:

- смену маски проводить после посещения каждого очага; если это невозможно, то сразу, как только маска станет влажной: *нельзя снимать маску после выхода из очага и надевать ее вновь*;
- после выхода из очага обрабатывать руки спирто-содержащим антисептическим раствором, при необходимости обработать открытые участки тела;
- не вытирать руки в очаге ОРВИ общим полотенцем; просить чистое полотенце.

9.4. Организация медицинской помощи больным с гриппом и ОРВИ в эпидемический период

В связи с тем что в эпидемический период число вызовов на дом резко возрастает, необходимо скорректировать и усилить работу амбулаторной службы. Целесообразно расширить возможности регистратур: ввести дополнительные номера для принятия вызовов, привлечь студентов старших курсов медицинских институтов или врачей из числа ушедших на пенсию к принятию вызовов для проведения квалифицированного опроса заболевших с целью предварительного определения степени тяжести заболевания и признаков возникших осложнений. Это даст возможность принять экстренные меры по обеспечению скорой и неотложной медицинской помощью больных с признаками тяжелой или осложненной формы заболевания (перевод вызова на вызов экстренной помощи). Детей с легкими формами гриппа, проживающими недалеко от ЛПУ, пригласить на прием, объяснив родителям, как пройти в выделенные для этого помещения, минуя регистратуру (карточки доставляются на прием). Больные со среднетяжелыми формами заболеваний должны обслуживаться бригадами специалистов.

Прием больных гриппом и ОРВИ проводится в блоке помещений, имеющих отдельный вход с улицы (как правило, для этого используют помещения кабинета инфекционных заболеваний). Кроме кабинета(-ов) врача(-ей) в блоке должна быть предусмотрена ожидальня, процедурный кабинет для проведения необходимых экстренных медицинских манипуляций и кабинет для взятия клинических анализов крови. Последние два кабинета могут быть совмещены. Карточки больных заказываются в регистратуре по телефону.

В этот период целесообразно клиничко-диагностическую лабораторию перевести на двусменную работу и при необходимости усилить студентами профильных медицинских училищ.

Для отсечения потока инфицированных пациентов, которые самостоятельно пришли на прием к врачу, на входе в поликлинику должна висеть доступная для всех категорий больных информация о нахождении блока для обслуживания больных с гриппом или ОРВИ. Кроме того, перед регистратурой крупных поликлиник желательно установить пост волонтера, который по внешним признакам выделяет больных с гриппом и указывает им дорогу на прием.

При посещении больного гриппом на дому врачу необходимо правильно оценить его состояние, назначить адекватное лечение и сформулировать для членов семьи основные правила по недопущению их инфицирования.

9.5. Организация противоэпидемических мероприятий в эпидемических очагах гриппа и ОРВИ: дома, в школах, интернатах, детских дошкольных учреждениях и других организованных коллективах

Противоэпидемические мероприятия в очагах гриппа и ОРВИ организуют специалисты участковой сети (врачи, медицинские сестры), а выполняются они членами семьи

заболевших, сотрудниками и медицинскими работниками детских организаций.

При кашле и чихании аэрозоли, состоящие из респираторного секрета, распространяют вирусы на расстояние до 1 м. Вирусам респираторного тракта для непосредственного переноса с одной слизистой оболочки на другую необходим достаточно близкий контакт. Среди взрослого населения и детей старше 6 лет аэрозольный путь передачи респираторной инфекции является основным. Учитывая это, можно определить основные неспецифические механизмы защиты: разобщение, изоляция заболевших, защита органов дыхания, респираторная гигиена, проведение дезинфекции и проветривание помещения, мытье рук.

Некоторое время респираторные вирусы могут выживать на поверхностях и предметах и оттуда вновь через руки попадать на слизистые поверхности человека. Ползающие малыши и дети дошкольного возраста в значительной большей степени, чем взрослые, входят в соприкосновение с загрязненными поверхностями, и для них контактный путь передачи гриппа и ОРВИ особенно актуален. Это связано с тем, что дети не могут полноценно очистить нос и самостоятельно помыть руки. У больных детей обильные выделения из носа и зева переносятся через руки на окружающие поверхности и могут стать причиной инфицирования здорового малыша. В связи с этим нет смысла учить маленьких детей при кашле и чихании закрываться рукой. Основное внимание должно быть уделено разобщению, изоляции, проведению текущей дезинфекции в очаге и обучению противоэпидемическим навыкам членов семьи.

Наибольшую значимость имеют следующие неспецифические противоэпидемические мероприятия, которые проводятся в организованных и домашних очагах.

Разобщение. Острые респираторные вирусные инфекции относятся к типично антропонозным инфекциям с преимущественно аэрозольным механизмом передачи. Один заболевший в классе или группе дошкольного учреждения при чихании может инфицировать несколько десятков не-

иммунных детей. Учйывая, что вирус гриппа имеет очень короткий цикл самовоспроизведения, передача инфекции носит веерный характер, что в конечном итоге приводит к групповым и вспышечным заболеваниям. Если эпидемический процесс в организованных коллективах принимает характер вспышки, принимаются ограничительные мероприятия: роспуск школьников на внеочередные каникулы или перенос каникул, введение карантинных мероприятий в организованных коллективах круглосуточного пребывания, в том числе ЛПУ, отмена массовых и зрелищных мероприятий и т.п. Цель разобщения — максимально сократить возможные контакты между больным и здоровым населением, т.е. развести их по месту и по времени.

Изоляция больного. Освещение в СМИ, медицинских листовках, на медицинских сайтах первых симптомов гриппа необходимо для ранней диагностики заболевания с целью проведения изоляционных мероприятий и раннего обращения к врачу для предотвращения серьезных осложнений.

Для любого организованного коллектива важно своевременно выявить (активно или на основании жалоб) и изолировать заболевшего. В домашнем очаге в многодетных семьях больному гриппом или ОРВИ необходимо выделить отдельную комнату. Если выделить отдельную комнату невозможно, необходимо строго соблюдать режим проветривания. Все члены семьи, не имеющие противопоказаний, должны принимать средства химиофилактики гриппа и соблюдать масочный режим.

Соблюдение правил респираторной гигиены. Обучение правилам респираторной гигиены должно проводиться в семьях, школах, старших группах детских садов, учреждениях и на предприятиях под руководством медицинских работников. К сожалению, этот раздел профилактических мероприятий недостаточно активно освещен в СМИ, в том числе в семейных телевизионных передачах.

Респираторная гигиена включает в себя комплекс гигиенических навыков.

- При чихании и кашле рот и нос надо закрывать одноразовым носовым платком или рукой. Руки необходимо сразу вымыть или обработать антисептиком. Использованные одноразовые носовые платки подлежат немедленной утилизации. При отсутствии бумажных носовых платков можно использовать чистую ветошь, матерчатые носовые платки, которые при сильном увлажнении стирают и гладят.
- После чихания с обильным отделением слизи лицо рекомендуется умыть.
- Руками, загрязненными носовой слизью, нельзя тереть глаза. Это может привести к развитию конъюнктивита.
- Маленьких детей следует обучать правилам респираторной гигиены после того, как они прочно усвоят навыки мытья рук.
- В случае кашля больному надлежит использовать лицевую маску, если по состоянию здоровья он может ее носить.
- Стоять или сидеть на расстоянии как минимум одного метра от других людей, если есть такая возможность.

Использование барьерных средств защиты. В качестве барьерных средств индивидуальной защиты при гриппе основное значение имеют обычные четырехслойные марлевые повязки или хирургические маски, которые в неограниченном количестве продаются в аптечной сети. Марлевые повязки можно изготовить в домашних условиях. Однако количество масок должно быть достаточным, чтобы менять их через 2–3 ч и при сильном увлажнении.

Кому и когда следует носить маску?

- Всем гражданам в течение эпидемического периода при посещении мест с большим скоплением народа (транспорт, магазины, аптеки и т.д.). В данном случае маска применяется как средство индивидуальной защиты. Эта мера используется недостаточно, так как в нашем обществе мотивация защиты соб-

ственного здоровья еще не так прочна и уступает негативному общественному мнению.

- Медикам и тем, кто привлечен к работе в очагах гриппа и ОРВИ.
- Детям, относящимся к группе повышенного риска заболеваемости ОРВИ.
- В домашних очагах ОРВИ и гриппа.

Кто должен носить маску в домашнем очаге?

Вопрос не имеет однозначного ответа, так как определяется жилищными условиями, возрастом заболевшего, тяжестью клинических проявлений и национальными особенностями. Необходимо учитывать определенные положения применения масочного режима.

1. В семье, где изоляция больного ребенка возможна, маску целесообразно носить тому человеку, который осуществляет уход за этим ребенком.

2. Если изоляция заболевшего ребенка дошкольного возраста невозможна, маску целесообразно носить взрослым и школьникам. Если заболел школьник и его состояние здоровья позволяет, маску целесообразно носить ему.

3. При наличии в семье маленьких детей и стариков при легком и среднетяжелом течении заболевания маску целесообразно носить заболевшему и иммунокомпрометированным членам семьи.

9.6. Дезинфекционные мероприятия

Дезинфекционные мероприятия в очаге — умерщвление или удаление с объектов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. В комплексе мер по профилактике распространения антропонозных респираторных инфекционных заболеваний им придается тем большее значение, чем длительнее вирусы-возбудители сохраняют свою жизнеспособность на объектах окружающей среды.

В очагах ОРВИ проводится текущая очаговая дезинфекция. Она направлена на снижение микробного обсеменения в окружении источника инфекции.

Эффективность дезинфекционных мероприятий определяется:

- биологическими свойствами микроорганизма, в том числе устойчивостью к внешним физико-химическим воздействиям;
- массивностью микробного обсеменения объекта;
- характером обрабатываемого объекта;
- методом и режимом дезинфекции.

Механическая дезинфекция в очагах применяется наиболее широко. Значительно снизить вирусную нагрузку на предметах обстановки квартиры, комнат детских дошкольных учреждений, классов школ, спальных помещений и мест общего назначения в детских домах и интернатах позволят частое проведение влажной уборки с применением средств дезинфекции, чистка пылесосом ковров, частая смена и стирка постельного белья.

Проветривание проводится во всех очагах ОРВИ (дома и в организованных коллективах) как можно чаще. Цель проветривания заключается в снижении концентрации вирусов в воздухе за счет его замещения. На время проветривания больного необходимо вывести из комнаты или хорошо защитить от прямых потоков холодного воздуха.

В организованных коллективах проведение дезинфекции поверхностей помещений и объектов окружающей среды, частое проветривание предотвращают накопление вирусов и снижают риски инфицирования детей контактным и воздушным путями.

Физические методы позволяют полностью удалить патогенные и условно-патогенные микроорганизмы с объектов окружающей среды. Наиболее приемлем в домашних условиях метод кипячения посуды, игрушек, белья, носовых платков в воде (30 мин с момента закипания) или в 2% растворе соды (15 мин с момента закипания). Стекланные изделия можно прокалить в духовом шкафу при температуре 120 °C в течение 45 мин или обработать в микроволновой печи.

Для очистки воздуха можно использовать озонаторы, ионизаторы и другие приборы, обеспечивающие очистку

и дезинфекцию воздуха закрытых помещений. В больницах и организованных коллективах в отсутствие детей для дезинфекции воздуха широко применяют лампы ультрафиолетового излучения.

Химический метод дезинфекции наиболее распространен в организованных, особенно детских, коллективах и осуществляется, как правило, растворами химических дезинфицирующих средств (ДС). При текущей дезинфекции в очагах ОРВИ используют следующие способы: протирание, погружение, замачивание. При проведении заключительной дезинфекции часто применяют способ орошения, однако он не может использоваться в присутствии людей, не имеющих отношения к дезинфекции. Дезинфектор должен быть обеспечен индивидуальными средствами защиты органов дыхания, глаз и кожи.

Вирусы гриппа и парагриппа имеют низкую устойчивость к ДС. Ряд других возбудителей ОРВИ (аденовирусы, риновирусы, коронавирусы и др.) имеют более высокую резистентность; кроме того, они не погибают в воздухе в короткие сроки, могут переносить высушивание и переходить из капельной в пылевую фазу.

Выбор химических средств и режимов их применения определяется устойчивостью вируса к ДС. Все ДС, активные против тест-штамма вируса полиомиелита 1-го типа, могут применяться при всех ОРВИ без ограничения. Средства, имеющие ограниченную вирулицидную активность, определенную на тест-штаммах вируса гриппа А, вируса гриппа птиц и др., могут использоваться для очаговой дезинфекции при инфекциях, вызванных этими вирусами.

Наибольшее распространение в домашних очагах и детских учреждениях получили ДС из следующих групп (табл. 4):

- кислородсодержащие;
- хлорактивные;
- поверхностно-активные вещества (ЧАС, гуанидины, в том числе полигексаметиленгуанидины в монопрепаратах и в комбинациях друг с другом, а также с аминами и перекисными соединениями).

Таблица 4

Спектр вирулицидной активности дезинфицирующих средств из различных химических групп
(Пантелеева Л.Г. , 2007)

Наименование групп ДС	Основные группы вирусов по устойчивости к ДС		
	Высокорезистентные	Среднерезистентные	Слаборезистентные
Альдегидсодержащие	+	+	+
Кислородсодержащие	+	+	+
Хлорактивные	+	+	+
Поверхностно-активные вещества (ЧАС)	±	±	+
Фенолсодержащие	±	+	+
Спиртосодержащие:			
• этанол	+	+	+
• пропанол	—	±	+

В настоящее время зарегистрировано несколько сотен средств химической дезинфекции, но лишь некоторые из них население может приобрести в аптеках или в розничной сети. Прежде всего, это хлорсодержащие и кислородсодержащие (перекиси) средства, средства на основе гуанидинов и поверхностно-активных веществ. Не рекомендуется применять для целей дезинфекции поверхностей, посуды и игрушек средства на основе глутарового альдегида.

Населению наиболее знакомы и доступны такие дезинфицирующие средства, как Хлорамин Б, таблетированные хлорсодержащие препараты Жавельон, Клорсепт и др.

Хлорамин — белый или слегка желтоватый порошок со слабым запахом хлора. Содержит до 30% активного хлора. Может годами храниться дома, не снижая своей активности. Хлорамин используют в 0,5% (5 г препарата и 995 мл воды) и 1% (10 г препарата на 990 мл воды) концентрациях. При приготовлении рабочих растворов вода всегда добавляется к порошку. Раствор необходимо

готовить ежедневно и хранить, как и порошок, в сухом, прохладном и темном месте, недоступном для детей.

Таблетированные хлорсодержащие препараты наиболее удобны в применении. Для обработки поверхностей помещения 2 таблетки растворяют в 10 л воды, для замачивания посуды, игрушек, белья и обработки санитарно-технических приборов в 10 л воды растворяют 4 таблетки. Приготовленные растворы в закрытой емкости могут храниться 3 дня, однако при появлении первых признаков помутнения его надо заменить.

Хлоргексидина биглюконат, полигексаметиленгуанидины в виде 1% водных растворов используют для дезинфекции различных предметов (термометры, мензурки, посуда).

4% раствор перекиси водорода можно применять для обработки термометров, мензурок и других небольших предметов.

Любое из выбранных ДС должно иметь свидетельство о государственной регистрации в России, инструкцию по применению, сертификат соответствия. Приготовление рабочих растворов проводят в строгом соответствии с инструкцией по применению, защищая во время работы с порошками органы дыхания (маска) и кожу (перчатки).

В быту в качестве ДС можно использовать отбеливатели на основе хлора. Они содержат в своем составе гипохлорит натрия и эффективны против вирусов и бактерий (разрушают ДНК/РНК). Однако необходимо помнить, что бытовые отбеливатели на основе препаратов хлора в концентрированном виде при действии солнечных лучей выделяют токсичный газ, поэтому их надо хранить в темном прохладном месте, недоступном для детей. В виде рабочих растворов они обладают высокой коррозионной активностью, портят многие поверхности и ткани.

Из отбеливателей, содержащих 5% раствор гипохлорита натрия, готовят 0,05% рабочий раствор (1 часть

отбеливателя и 99 частей воды). Разведенные отбеливатели быстро теряют активность, поэтому хранить их надо в герметичных темных контейнерах и ежедневно обновлять. Инфицированные предметы замачивают в рабочем растворе на 30 мин.

Для уборки санитарно-технических приборов и пола в домашних условиях можно использовать растворы моюще-дезинфицирующих средств (Доместос и пр.).

9.7. Алгоритм проведения противоэпидемических мероприятий в домашнем очаге гриппа и ОРВИ

При выявлении больного гриппом или ОРВИ необходимо организовать проведение комплекса мероприятий:

- при возможности — изолировать больного, выделить ему посуду, полотенце, достаточное количество одноразовых носовых платков и емкость для их утилизации;
- напомнить больному и/или членам семьи о необходимости соблюдения респираторной гигиены, разъяснить основные принципы соблюдения респираторной гигиены;
- определить минимальный круг лиц, осуществляющих уход за больным;
- назначить всем контактирующим с больным лицам специфическую химиопрофилактику гриппа, витаминотерапию, средства, повышающие сопротивляемость организма;
- разъяснить порядок ношения и смены масок, значение и порядок гигиенической обработки рук;
- рекомендовать проводить ежедневную влажную уборку помещений, частое проветривание, дезинфекцию посуды и игрушек;
- рекомендовать в местах общественного пользования (ванна, кухня, санузел) проводить химическую дезинфекцию.

9.8. Алгоритм проведения противоэпидемических мероприятий в очаге гриппа и ОРВИ в закрытых организованных коллективах

При выявлении в закрытом организованном коллективе заболевшего человека необходимо проведение комплекса следующих мероприятий.

- Немедленно поместить в изолятор (при наличии) всех людей с симптомами гриппа и ОРВИ, при необходимости перепрофилировать под изоляторы другие помещения. Изоляцию больного гриппом проводят до исчезновения клинических симптомов, но не менее 7 дней с момента появления симптомов гриппа. Одномоментное (в пределах одного инкубационного периода) заболевание пяти и более детей расценивается как групповое и требует немедленного извещения территориальных органов Роспотребнадзора.
- При регистрации группового заболевания гриппом в детском учреждении с целью предупреждения распространения инфекции в течение 14 дней с момента выявления последнего заболевшего не принимать в коллектив новых детей и не переводить детей в другие коллективы, кроме привитых против гриппа в данный эпидемический сезон.
- Госпитализировать больных с тяжелыми и средне-тяжелыми формами заболевания.
- Проводить осмотр и опрос (утром и вечером), а также термометрию (2 раза в день) у всех контактных лиц из очага с целью раннего выявления и изоляции заболевших. Результаты осмотра регистрируются в установленном порядке.
- Находящимся в тесном контакте при отсутствии сезонной вакцинации рекомендуется назначить химиопрофилактику специфическими противовирусными препаратами или средствами, повышающими резистентность организма к микроорганизмам.

- Ввести витаминизацию пищи, использовать неспецифические средства профилактики гриппа и ОРВИ для поднятия иммунитета.
- Не допускать персонал с признаками заболевания гриппом к обслуживанию детей до клинического выздоровления. Для персонала обязательно ношение четырехслойных марлевых масок. Маски меняют каждые 3–4 ч работы.
- Проводить комплекс дезинфекционных мероприятий: обязательное обеззараживание посуды средствами и методами, разрешенными к применению в установленном порядке; влажную уборку помещений с использованием дезинфицирующих средств, разрешенных к применению в установленном порядке; проветривание помещений и обеззараживание воздуха и поверхностей в помещениях бактерицидными лампами в соответствии с нормативными документами.
- Провести санитарно-просветительную работу среди сотрудников: занятия по обучению приемам респираторной гигиены и антисептике рук.

9.9. Алгоритм проведения противоэпидемических мероприятий в эпидочаге гриппа и ОРВИ в школах

С целью ограничения распространения возбудителей ОРВИ в эпидочаге (школе) на участке проводится комплекс мероприятий.

- На родительских собраниях дается информация: особенности клинического течения и осложнений гриппа, важность своевременного начала специфического лечения; недопустимость посещения школы детьми с клиническими признаками ОРВИ (температура, насморк, чихание, кашель, головная боль и др.); значение и виды неспецифической профилактики гриппа и прочих ОРВИ; приемы ре-

спираторной гигиены детей и воспитания навыков мытья рук.

- Силами преподавателей и медицинского персонала школы организуется вывод в изолятор детей с выраженными признаками ОРВИ и гриппа. При необходимости проводится перепрофилирование вспомогательных помещений школы под дополнительные изоляторы.
- Проводится мониторинг за заболеваемостью гриппом и ОРВИ в классах еженедельно, а при необходимости чаще; директор школы информируется о показателях заболеваемости.
- Своевременно (в зависимости от эпидемической ситуации) применяются в школе разные виды разобщения: отмена массовых мероприятий, факультативных занятий, секций и кружков; продление каникул, роспуск школы на дополнительные каникулы и др.
- Проводится широкая санитарно-просветительная работа среди детей, обучение приемам респираторной гигиены, антисептики рук, используя для этого разные формы: диспуты, практические занятия, тематические диктанты и др.
- Вводится витаминизация пищи, если она готовится в школе.
- Организуется проведение комплекса дезинфекционных мероприятий: обязательное обеззараживание посуды средствами и методами, разрешенными к применению в установленном порядке; влажная уборка помещений с использованием дезинфицирующих средств, разрешенных к применению в установленном порядке; более частое проветривание помещений и обеззараживание воздуха и поверхностей в помещениях бактерицидными лампами в соответствии с нормативными документами.
- Не допускаются к работе преподаватели с клиническими признаками гриппа и ОРВИ.

Литература

1. *Аверьянов А.В., Бабкин А.П., Барт Б.Я. и соавт.* Эргоферон и осельтамивир в лечении гриппа — результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования // Антибиотики и химиотерапия. — 2012. — Т. 57. — № 7–8. — С. 23–30.
2. *Брико Н.И.* Вакцинация — решающая мера профилактики гриппа // Лечащий врач. — 2011. — № 8. — С. 90–93.
3. *Бурцева Е.И.* Арбидол — специфический препарат для профилактики и лечения гриппа во время эпидемий и пандемий // Вопросы практической педиатрии. — 2010. — Т. 5. — № 1. — С. 55–59.
4. *Вартанян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г.* Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями // Детские инфекции. — 2011. — № 1. — С. 36–41.
5. *Веревищikov В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К.* Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона // Антибиотики и химиотерапия. — 2011. — Т. 56. — № 9–10. — С. 23–26.
6. *Веревищikov В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К.* Опыт применения Анаферона в комплексной терапии острых респираторных заболеваний у взрослых // Инфекционные болезни. — 2006. — Т. 4. — № 3. — С. 88–90.
7. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году».

8. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / Под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. — М.: Медицинское информационное агентство, 2012.
9. Европейское руководство ВОЗ по эпиднадзору за гриппом среди людей. — Копенгаген, 2009.
10. *Ершов Ф.И., Киселев О.И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
11. *Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Мельникова И.Ю.* Антивирусные препараты в практике педиатра: Справочник практикующего врача. — 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
12. *Жавберт Е.С., Дугина Л.Ю., Эпштейн О.И.* Иммуотропные свойства Анаферона и Анаферона детского // Антибиотики и химиотерапия. — 2013. — Т. 58. — № 5–6. — С. 22–27.
13. *Жилина А.М., Кокорева С.П., Санина М.В. и соавт.* Эффективность применения натуропатического препарата оциллококцидум при лечении ОРВИ на амбулаторном этапе // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3. — № 3 (приложение). — С. 47–48.
14. *Зверев В.В., Несвижский Ю.В., Воронаева Е.А. и соавт.* Микроэкология и гуморальный иммунитет слизистых открытых полостей человека в норме и при патологических состояниях: Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. — М., 2011.
15. *Калюжин О.В.* Безопасность и физиологичность действия пробиотиков как средств иммунокоррекции // Российский аллергологический журнал. — 2013. — № 3. — С. 45–56.
16. *Калюжин О.В.* Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии // Лечащий врач. — 2013. — № 9. — С. 78–84.
17. *Калюжин О.В.* Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. — М.: Медицинское информационное агентство, 2014.
18. *Калюжин О.В.* Тилорон как средство выбора для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций // Лечащий врач. — 2013. — № 10. — С. 43–48.
19. *Караулов А.В., Калюжин О.В.* Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы // Терапевтический архив. — 2013. — № 11. — С. 100–108.
20. *Караулов А.В., Калюжин О.В.* Цитокины: биологическое действие и клиническое применение // В кн: Успехи клинической имму-

- нологии и аллергологии / Под ред. А.В. Караулова. — М.: РАЕН, 2000. — Т. 1. — С. 193–205.
21. Карпова Л.С., Соминина А.А., Пелих М.Ю. и соавт. Эпидемия гриппа в России в сезон 2012–2013 гг. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2013. — № 4 (71). — С. 7–13.
22. Киселев О.И., Малеев В.В., Селькова Е.П. и соавт. Клиническая эффективность препарата Арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования АРБИТР // Терапевтический архив. — 2015. — № 1. — С. 88–96.
23. Ленева И.А., Федякина И.Т., Гуськова Т.А., Глушков Р.Г. Чувствительность различных штаммов вируса гриппа к Арбидолу. Изучение эффекта Арбидола на репродукцию вируса гриппа А в комбинации с различными противовирусными препаратами // Терапевтический архив. — 2005. — № 8. — С. 84–88.
24. Малеев В.В., Селькова Е.П., Простяков И.В., Осипова Е.А. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. // Инфекционные болезни. — 2012. — Т. 10. — № 3. — С. 15–23.
25. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и соавт. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. — 2008. — № 4. — С. 35–41.
26. Оцерецковский Н.А., Заточина К.Э., Алексина С.Г. Национальный календарь профилактических прививок — основа системы иммунопрофилактики инфекционных болезней // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2013. — № 5. — С. 66–74.
27. Письмо от 18.06.2012 № 01/6770–12–32 «Об итогах распространения гриппа и ОРВИ в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2011–2012 гг.».
28. Письмо от 24.06.2013 № 01/7080–13–32 «Об итогах распространения гриппа и ОРВИ в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2012–2013 гг. и прогнозе на эпидсезон 2013–2014 гг.».
29. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Актуальные направления совершенствования профилактики инфекционных болезней // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2000. — № 2. — С. 65–67.
30. Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В., Селькова Е.П. Возможности этиотропной и симптоматической терапии в лечении и профилактике различных форм ларингита у детей на фоне острых респиратор-

- ных инфекций // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11. — № 6. — С. 114–119.
31. Селькова Е.П., Алешина Е.Н., Штундер И.П. и соавт. Современные препараты в лечении гриппа и ОРВИ. Оциллококцинум // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16. — № 22. — С. 1516–1520.
32. Селькова Е.П., Богомилский М.Р., Гаращенко Т.И. и соавт. Гомеопатические препараты в лечении симптомов острых респираторных заболеваний // Consilium medicum. — 2007. — Т. 9. — № 10. — С. 83–89.
33. Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Гудова Н.В. и соавт. Эпидемиологическая значимость вакцинопрофилактики гриппа. Отечественная гриппозная вакцина последнего поколения // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2014. — № 4. — С. 43–52.
34. Селькова Е.П., Лапицкая А.С., Оганесян А.С. и соавт. Изучение клинико-эпидемиологической эффективности гомеопатического препарата при гриппе и ОРВИ // Инфекционные болезни. — 2012. — Т. 10. — № 3. — С. 83–89.
35. Селькова Е.П., Семенов Т.А. и соавт. Оценка профилактического эффекта Амиксина в отношении острых респираторных вирусных инфекций // Журнал эпидемиологии, микробиологии и иммунобиологии. — 2001. — № 3. — С. 42–46.
36. Селькова Е.П., Семенов Т.А., Гутвянская Т.П. и соавт. Профилактическая и лечебная эффективность Арбидола // Эпидемиология и вакцинация. — 2005. — № 4. — С. 17–24.
37. Селькова Е.П., Семенов Т.А., Ленева И.А., Бурцева Е.И. Гомеопатические препараты в профилактике и лечении гриппа // Фарматека. — 2006. — № 5. — С. 55–60.
38. Селькова Е.П., Семенов Т.А., Учайкин В.Ф. и соавт. Профилактическая и лечебная эффективность Арбидола // Журнал эпидемиологии, микробиологии и иммунобиологии. — 2005. — № 4. — С. 17–24.
39. Семенов Б.Ф. Концепция отложенной смерти при гриппе и тактика вакцинопрофилактики инфарктов, инсультов и летальных исходов при этой инфекции // Русский медицинский журнал. — 2003. — № 11 (22). — С. 1266–1267.
40. Слепушкин А.Н., Львов Д.К., Маринич И.Г. и соавт. Эпидемиологические особенности гриппа последних лет // Вопросы вирусологии. — 1998. — № 2. — С. 59–62.
41. Соминина А.А., Банников А.И., Зарубаев В.В., Писарева М.М. Лабораторная диагностика острых респираторных и других вирусных инфекций // В кн: Грипп и другие респираторные вирусные

- инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О.И. Киселева. — СПб., 2003.
42. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // Педиатрическая фармакология. — 2012. — № 1 (9). — С. 81–89.
43. Anthonisen N.R. OM-85 BV for COPD // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1997. — V. 156. — P. 1713–1714.
44. Bosch A.A.T.M., Biesbroek G., Trzcinski K. et al. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract // PLoS Pathog. — 2013. — V. 9 (1). — e1003057.
45. Campoli-Richards D.M., Sorkin E.M., Heel R.C. Inosine Pranobex: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy // Drugs. — 1986. — Vol. 32 (5). — P. 383–424.
46. Casanova P., Gerard R. Review of 3 annual randomized multicenter studies of Oscillococcinum/placebo. Oscillococcinum Rassegna Della Letterature Internationale. — Milan: Laboratoires Boiron, 1992.
47. Cates C.J., Rowe B.H. Vaccines for preventing influenza in people with asthma // Cochrane Database Syst. Rev. — 2013. — V. 2. — CD000364.
48. Cazzola M., Anapurapu S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis // Pulm. Pharmacol. Ther. — 2012. — V. 25 (1). — P. 62–68.
49. Chen K., Kolls J.K. T cell-mediated host immune defenses in the lung // Annu. Rev. Immunol. — 2013. — V. 31. — P. 605–633.
50. Frickmann H., Jungblut S., Hirche T.O. et al. The influence of virus infections on the course of COPD // Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp.). — 2012. — V. 2 (3). — P. 176–185.
51. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease (Updated 2014). — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc., 2014.
52. Harvill E.T. Cultivating our «frienemies»: viewing immunity as microbiome management // mBio. — 2013. — V. 4 (2). — e00027–13.
53. He S., Li T., Chen H. et al. CD14⁺ cell-derived IL-29 modulates proinflammatory cytokine production in patients with allergic airway inflammation // Allergy. — 2011. — V. 66. — P. 238–246.
54. Hsu J., Santesso N., Mustafa R. et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies // Ann. Intern. Med. — 2012. — V. 156. — P. 512–524.

55. *Hutchinson A.F., Ghimire A.K., Thompson M.A. et al.* A community-based, time-matched, case-control study of respiratory viruses and exacerbations of COPD // *Respir. Med.* — 2007. — V. 101. — P. 2472–2481.
56. *Jefferson T., Jones M.A., Doshi P. et al.* Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — V. 1. — CD008965.
57. *Jefferson T., Jones M.A., Doshi P. et al.* Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — V. 4. — CD008965.
58. *Kherad O., Bridevaux P.-O., Kaiser L. et al.* Is acute exacerbation of COPD (AECOPD) related to viral infection associated with subsequent mortality or exacerbation rate? // *Open Respir. Med. J.* — 2014. — V. 8. — P. 18–21.
59. *Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M. et al.* Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013 // *Int. J. COPD.* — 2014. — V. 9. — P. 597–611.
60. *Litman G.W., Rast J.P., Fugmann S.D.* The origins of vertebrate adaptive immunity // *Nature Reviews Immunology.* — 2010. — V. 10. — P. 543–553. — doi: 10.1038/nri2807.
61. *Mak T.W., Saunders M.E.* The immune response: basic and clinical principles. — New York: Elsevier/Academic Press, 2005.
62. *Mallia P., Footitt J., Sotero R. et al.* Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — V. 186 (11). — P. 1117–1124.
63. *Manzoli L., Ioannidis J.P.A., Flacco M.E. et al.* Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses // *Hum. Vaccin. Immunother.* — 2012. — V. 8 (7). — P. 851–862. — doi: 10.4161/hv.19917.
64. *Matsumoto M., Oshiumi H., Seya T.* Antiviral responses induced by the TLR3 pathway // *Rev. Med. Virol.* — 2011. — V. 21. — P. 67–77. doi: 10.1002/rmv.680.
65. *Michiels B., Van Puyenbroeck K., Verhoeven V. et al.* The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews // *PLoS ONE.* — 2013. — V. 8 (4). — e60348. — doi:10.1371/journal.pone.0060348.
66. *Miller E.K., Hernandez J.Z., Wimmenauer V. et al.* A mechanistic role for type III IFN- λ_1 in asthma exacerbations mediated by human rhinoviruses // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — V. 185 (5). — P. 508–516.

67. Mohan A., Chandra S., Agarwal D. et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: A systematic review // *Respirology*. — 2010. — V. 15. — P. 536–542.
68. Monto A.S., Gravenstein S., Elliott M., Colopy M., Schweinle J. Клинические признаки и симптомы-предвестники гриппозной инфекции // *Архивы внутренней медицины*. — 2000. — № 160 (21). — С. 3243–3247.
69. Osterholm M.T., Kelley N.S., Sommer A., Belongia E.A. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* — 2012. — V. 12 (1). — P. 36–44.
70. Papp R., Schuback G., Beck E. et al. Oscillococinum in patients with influenza-like syndromes: a placebo-controlled double-blind evaluation // *Br. Homeopath J.* — 1998. — V. 87. — P. 69–76.
71. Quintin J., Cheng S.C., van der Meer J.W., Netea M.G. Innate immune memory: towards a better understanding of host defense mechanisms // *Curr. Opin. Immunol.* — 2014. — 29C. — P. 1–7.
72. Rafiq S., Russell M.L., Webby R. et al. Serological response to influenza vaccination among children vaccinated for multiple influenza seasons // *PLoS One*. — 2012. — V. 7 (12). — e51498.
73. Sajjan U., Wang Q., Zhao Y., Gruenert D.C., Hershenson M.B. Rhinovirus disrupts the barrier function of polarized airway epithelial cells // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — V. 178 (12). — P. 1271–1281.
74. Saraya T., Kurai D., Ishii H. et al. Epidemiology of virus-induced asthma exacerbations: with special reference to the role of human rhinovirus // *Front Microbiol.* — 2014. — V. 5. — P. 226.
75. Seto W.H., Conly J.M., Pessoa-Silva C.L. et al. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update // *East Mediterr. Health. J.* — 2013. — V. 19 (Suppl. 1). — S39–S47.
76. Singanayagam A., Joshi P.V., Mallia P., Johnston S.L. Viruses exacerbating chronic pulmonary disease: the role of immune modulation // *BMC Medicine*. — 2012. — V. 10. — P. 27.
77. Smith C.M., Sandrini S., Datta S. et al. Respiratory syncytial virus increases the virulence of *Streptococcus pneumoniae* by binding to penicillin binding protein 1a. A new paradigm in respiratory infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2014. — V. 190 (2). — P. 196–207.
78. Thomsen S.F., van der Sluis S., Stensballe L.G. et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and

- asthma: a registry-based twin study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — V. 179. — P. 1091–1097.
79. *Tsukagoshi H., Ishioka T., Noda M. et al.* Molecular epidemiology of respiratory viruses in virus-induced asthma // *Front Microbiol.* — 2013. — V. 4. — P. 278.
80. Vaccines against influenza. WHO position paper — November 2012 // *WHO weekly epidemiological record.* — 2012. — V. 87 (47). — P. 461–476.
81. *van de Sandt C.E., Kreijtz J.H.C.M., Rimmelzwaan G.F.* Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses // *Viruses.* — 2012. — V. 4 (9). — P. 1438–1476.
82. *Van Ly D., Faiz A., Jenkins C. et al.* Characterising the mechanism of airway smooth muscle b2 adrenoceptor desensitization by rhinovirus infected bronchial epithelial cells // *PLoS ONE.* — 2013. — V. 8 (2). — e56058.
83. *Vareille M., Kieninger E., Edwards M.R., Regamey N.* The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2011. — V. 24 (1). — P. 210–229.
84. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses. — Publication date: 20 August 2009.
85. *Wu X., Chen D., Gu X. et al.* Prevalence and risk of viral infection in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // *Mol. Biol. Reports.* — 2014. — V. 41 (7). — P. 4743–4751.
86. *Yeo N.K., Jang Y.J.* Rhinovirus infection-induced alteration of tight junction and adherens junction components in human nasal epithelial cells // *Laryngoscope.* — 2010. — V. 120 (2). — P. 346–352.

Научное издание

**Селькова Елена Петровна
Калюжин Олег Витальевич**

ОРВИ и грипп
В помощь практикующему врачу

Главный редактор *А.С. Петров*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 28.09.15. Формат 84 × 108/₃₂.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Petersburg».
Объем 7 печ. л. Тираж 7000 экз. Заказ №

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6
Тел./факс: (499)245-45-55

E-mail: miapubl@mail.ru; <http://www.medagency.ru>
Интернет-магазин: www.medkniga.ru
Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: maxbooks@svitonline.com
Телефоны: +380688347389, 8(0432)660510

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного электронного оригинал-макета
в типографии филиала ОАО «ТАТМЕДИА» «ПИК «Идел-Пресс».
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2

ISBN 978-5-9986-0244-3



9 785998 602443