

Грипп и другие ОРВИ: клиника, осложнения и оптимизация лечения

А.К. Дуда, Е.И.Дубровский

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шурика, г. Киев

Наверное, самая веселая пора года — зима. Однако для многих она ассоциируется не только с новогодними праздниками и зимними забавами, но скорее с температурой, кашлем и насморком. Эти проявления болезни появляются, как всегда, неожиданно и ужасно некстати, приковывают к постели, нарушая все жизненные планы. А с наступлением весны с ее неустойчивой погодой — оттепелями и влажностью шансов простудиться становится все больше. В статье представлены данные об этиологии, патогенезе и клинических особенностях гриппа и других ОРВИ. Описаны наиболее часто встречающиеся осложнения заболеваний. Представлены данные о подходах к современной терапии респираторных заболеваний.

Ключевые слова: грипп и другие ОРВИ, клиника, осложнения, принципы лечения.

Код МКБ — 10

[J00 J99] Болезни системы дыхания

[J00 J06] Острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей

J.00. Острый назофарингит (насморк)

J.01. Острый синусит

J.02. Острый фарингит

J.04. Острый ларингит и трахеит

J.04.0 Острый ларингит

J.04.1 Острый трахеит

J.04.2 Острый ларинготрахеит

J.06.0 Острый ларингофарингит

[J10 J18] Грипп и пневмония

J.10. Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа

J.11. Грипп, вирус неидентифицированный

J.12. Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках

J.12.0 Аденовирусная пневмония

J.12.1 Пневмония, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом

[J20 J22] Прочие острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей

J.20. Острый бронхит

J.21. Острый бронхиолит

J.22. Острая респираторная инфекция нижних дыхательных путей, неуточненная

[J30 J39] Прочие болезни верхних дыхательных путей

Актуальность

Заболеемость гриппом и другими ОРВИ в 5 раз превышает суммарную инфекционную заболеваемость. ОРВИ занимают первое место среди причин временной утраты трудоспособности. ОРВИ — наиболее распространенное инфекционное заболевание. Его доля составляет около 90% заболеваемости всеми инфекционными нозологиями. По данным ВОЗ, ежегодно ОРВИ болеет каждый третий житель нашей планеты. В Украине ежегодно регистрируется до 5 млн случаев гриппа и других ОРВИ. Самые высокие показатели — у детей в возрасте до 5 лет. Следует подчеркнуть,

что доля ОРВИ в структуре детской заболеваемости составляет не менее 70%. Особенно высокую заболеваемость ОРВИ отмечают в детских дошкольных коллективах. С 1 октября (начало эпидемического сезона) по 2 декабря 2012 г. 68% заболевших гриппом и другими ОРВИ — дети [1].

По данным Государственной санитарно-эпидемиологической службы Украины, в прошлом году с начала эпидемического сезона к 48-й неделе 1582449 человек уже переболели гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями, из них 68% (1 075 699) — дети до 17 лет (по материалам www.dsesu.gov.ua).

В течение эпидемического сезона гриппа 2011-2012 гг были зарегистрированы две эпидемические волны. Подъем заболеваемости гриппом и ОРВИ пришелся на 46–48-й неделе 2011 г. и 11–12-я неделя 2012 г. без превышения эпидемических порогов (за исключением Луганской области, где отмечалось превышение расчетного эпидпорога на 5,0–5,1% на 46–48-й неделе в 2011 г.)

Преобладающим возбудителем прошлогоднего подъема заболеваемости гриппом как в странах Северного полушария, так и в Украине, был вирус гриппа А/Перт/16/2009 А (H3N2). Наблюдалась циркуляция вирусов гриппа типа В двух различных генетических ветвей.

Учитывая ситуацию прошлого эпидемического сезона, прогнозы ВОЗ и Национальной академии медицинских наук Украины по заболеваемости гриппом и ОРВИ, в эпидемическом сезоне 2012-2013 гг. в Украине — совместная циркуляция вирусов гриппа А (H3N2). Это новый штамм А/Виктория/361/2011, который пока не реализовал в нашей стране свои эпидемические свойства и новый для Украины штамм вируса гриппа В/Висконсин/1/2010. Не исключена возможность циркуляции вируса гриппа А/H1N1/Калифорния/2009, но его роль в эпидемическом процессе будет второстепенной.

Вследствие эпидемий человеческие, экономические и социальные потери колоссальны. Однако, даже приведенные данные не отражают реальной картины происходящего, так как значительная часть заболевших, особенно легкими формами, не попадает в поле зрения врача и лечение производится самостоятельно в домашних условиях [12].

Этиология

На настоящий момент известно более 200 возбудителей, способных вызывать симптомы ОРВИ. Основными и самыми распространенными являются:

- вирусы гриппа;
- аденовирусы;
- риновирусы;
- коронавирусы;
- респираторно-синцитиальная инфекция;
- вирусы парагриппа и др.

Несколько особняком стоит вирус гриппа — в силу своей значимости и способности вызывать эпидемии.

Грипп — это острое респираторное заболевание вирусной этиологии, протекающее с явлениями общей интоксикации и поражением респираторного тракта. Относится к воздушно-капельным антропонозам. Вирусная природа гриппа установ-

лена в 1933 году в Великобритании. Авторы Смит, Эндриус и Лейдлоу выделили специфический пневмотропный вирус из легких хомячков, зараженных смывами из носоглотки больных гриппом. Возбудитель был идентифицирован как вирус гриппа типа А. В 1940 году Френсис и Мэджил открыли вирус гриппа типа В. Тейлор в 1947 году выделил новый вариант вируса гриппа, который получил название — тип С.

Вирусы гриппа относятся к группе РНК-содержащих ортомиксовирусов. В составе вирусов гриппа присутствуют различные антигены. S-антиген или внутренний нуклеокапсид включает в себя рибонуклеиновую кислоту и вирусный белок. Он составляет 40% массы вириона. В наружной оболочке вириона содержится поверхностный V-антиген. В его состав входит гемагглютинин и нейраминидаза.

Изменение гемагглютинина и/или нейраминидазы обуславливает появление новых подтипов вируса типа А. Новые антигенные варианты вируса вызывают более тяжелое по течению и более массовое по характеру распространения эпидемии гриппа.

Вирус гриппа типа А быстро изменяется, образуя новые подтипы и антигенные варианты. Вирусы гриппа типов В и особенно С практически не изменяют своей антигенной структуры [5, 13].

Антигенная структура вирусов гриппа типа А претерпела значительные изменения. В 1946–1957 гг. были выявлены новые варианты вируса гриппа А — А1 и А2, а выделенные в последующие годы вирусы значительно отличаются по антигенным свойствам от вируса гриппа А2.

Согласно современной номенклатуре вируса гриппа типа А, принятой ВОЗ в 1980 году, у вирусов гриппа, выделенных от человека, установлено наличие 3 подтипов антигена Н (Н1, Н2, Н3) и 2 подтипов антигена N (N1 и N2). В соответствии с данной номенклатурой вирусы гриппа, циркулирующие среди населения до 1957 года, имеют общую антигенную формулу А (Н1N1), с 1957 по 1968 год — А (Н2N2), а с 1968 года — А (Н3N2).

В этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций аденовирусы человека имеют весомый вклад. Аденовирусные заболевания (АВЗ) распространены повсеместно и регистрируются в течение всего года с подъемом в зимне-весенний период, вызывая фарингиты, рино-фаринготонзиллиты, фарингоконъюнктивальную лихорадку, эпидемический керато-конъюнктивит, бронхиты и пневмонию. Отдельные случаи, нозокомиальные и локальные вспышки заболевания часто наблюдаются в закрытых детских и взрослых коллективах. АВЗ вызываются большой группой аденовирусов, из которых в патологии человека наибольшее значение имеют типы 3, 4, 5, 7, 8, 14, 21. Аденовирус 5 типа относится к латентным вирусам, который персистирует в лимфоидной ткани миндалин и аденоидов в течение длительного времени, вызывает ОРВИ у взрослых [14].

Эпидемиология

Источником гриппозной инфекции является только больной человек с манифестными и стертыми формами заболевания. Путь передачи инфекции — воздушно-капельный. Максимальная заразность отмечается в первые дни болезни, когда при кашле и чихании с капельками слизи вирус выделяется во внешнюю среду. Выделение вируса при неосложненном течении гриппа заканчивается к 5–6-му дню болезни. В то же время при пневмонии, осложняющей течение гриппа, вирус сохраняется в организме до 2–3 нед. от начала заболевания.

Повышение заболеваемости и вспышки гриппа наблюдаются в холодное время года. Эпидемии, вызываемые вирусом гриппа типа А, повторяются каждые 2–3 года и имеют молниеносный характер (в течение 1–1,5 мес.

заболевает 20–50% населения). Эпидемии, вызываемые вирусом гриппа В распространяются медленнее, длятся 2–3 мес и поражают не более 25% населения. Местные штаммы вирусов гриппа чаще обуславливают лишь сезонный подъем заболеваемости. Вирус гриппа С не дает эпидемических вспышек, а заболевание носит лишь спорадический характер.

По данным Европейского Регионального бюро ВОЗ за прошедший зимне-весенний период 2012 года в подавляющем большинстве случаев выявления вируса гриппа в амбулаторных и больничных учреждениях обнаруживался вирус А(Н3N2). Однако поступают сообщения и о спорадических случаях выявления вирусов гриппа А(Н1N1) и В. В большинстве стран Европейского региона ВОЗ активность гриппа пока остается в целом на низком уровне.

Вопреки общественному мнению и информации СМИ, целью которых часто является запугивание населения, а не внесение ясности в ситуацию, на заболеваемость гриппом приходится лишь 12-15% всех случаев ОРВИ. Поэтому абсолютно некомпетентно все случаи вирусных респираторных заболеваний «сваливать» на вирус гриппа.

Интересно, что на протяжении жизни человек переболевает «настоящим» гриппом всего 5-6 раз. Это связано с тем, что после перенесенного заболевания остается пожизненный напряженный иммунитет. Все остальные случаи приносятся на другие ОРВИ, этиологическую расшифровку которых не удается провести.

Вирусы гриппа обладают слабой устойчивостью к действию физических и химических факторов. Они разрушаются при комнатной температуре в течение нескольких часов, в то время как при низких температурах (от –25°C до –70°C) сохраняются несколько лет. Быстро погибают при нагревании, высушивании, а также при воздействии небольших концентраций хлора, озона, ультрафиолетовой радиации.

В воздухе закрытых помещений жизнеспособность сохраняется до 2-9 часов, в то время как на стекле до 10 суток. Становится понятным, почему вспышки заболеваний преимущественно поражают представителей организованных коллективов — предприятий, учреждений, школ, детских садов, где имеет место большая концентрация людей на достаточно ограниченном пространстве [1, 8, 12].

Патогенез

Входными воротами для инфекции чаще всего служат верхние дыхательные пути, реже конъюнктивы глаз и пищеварительный тракт. Все возбудители ОРВИ тропны к эпителию верхних и нижних дыхательных путей. Вирусы фиксируются на эпителиальных клетках и проникают в их цитоплазму. Там они подвергаются ферментативной дезинтеграции. Последующая репродукция возбудителя приводит к дистрофическим изменениям клеток и воспалительной реакции слизистой оболочки в месте входных ворот.

Каждое заболевание имеет отличительные черты в соответствии с тропностью вирусов к определенным отделам дыхательной системы. Вирусы гриппа, RS — вирусы (респираторно-сенцитиальные) и аденовирусы могут поражать эпителий как верхних, так и нижних дыхательных путей. У больных клинически наблюдается развитие бронхита, при риновирусной инфекции — преимущественно поражается эпителий носовой полости, а при парагриппе — гортани. Кроме того, аденовирусы обладают тропностью к лимфоидной ткани и эпителиальным клеткам слизистой оболочки конъюнктивы.

Через поврежденные эпителиальные барьеры возбудители ОРВИ проникают в кровоток. Выраженность и продолжительность фазы вирусемии зависит от степени дистрофических изменений эпителия, распространенности процесса,

Сравнительная характеристика ОРВИ, вызванных вирусами различной этиологии

Признаки	Риновирусная инфекция	Грипп	Парагрипп	Аденовирусная инфекция	РС-инфекция
Начало	Острое	Острое начало заболевания с макс. Т к концу первых, началу вторых суток болезни	Подострое	Подострое	Подострое
Лихорадка	Отсутствует или субфебрильная	Высокая – до 40 °С с выраженной интоксикацией	Субфебрильная, длительно сохраняющаяся	Высокая, длительная с умеренной интоксикацией	Умеренная с постепенным развитием
Симптомы интоксикации	Слабо выражены	Сильная головная боль, боль в глазах, мышцах, слабость	Слабо выражены головная боль, слабость	Слабо выражены головная боль, слабость	Умеренная головная боль, слабость
Катаральные явления	Насморк, чихание, ринорея	Сухой кашель, сухость и першение в горле, реже заложенность носа, ринорея	С первого дня сухой кашель, грубый, осиплый голос, гиперемия зева	Выраженная ринорея, гиперемия зева, отек миндалин	Сухой кашель с обструктивным компонентом
Лимфаденит	Нет	Редко	Нет	Генерализированный	Редко
Осложнения	Отит, синусит, обострение БА и ХОБЛ	Острый бронхит, пневмония, неврологические осложнения, поражение сердечно-сосудистой системы, почек, обострение БА и ХОБЛ, синдром Рея	Острый бронхит, обострение БА и ХОБЛ	Ангина, отит, синусит, миокардит, обострение БА и ХОБЛ	Пневмония, альвеолит; обострение БА и ХОБЛ

состояния местного и гуморального иммунитета, а также от особенностей возбудителя.

Продукты распада клеток, поступающие наряду с вирусами в кровь, оказывают токсическое и токсико-аллергическое действия. Токсическое действие в основном направлено на ЦНС и сердечно-сосудистую систему. Из-за нарушений микроциркуляции возникают гемодинамические расстройства в различных органах и системах. При наличии предшествующей сенсibilизации возможно развитие аллергических реакций. Поражение эпителия дыхательных путей приводит к нарушению его барьерной функции и способствует присоединению бактериальной флоры с развитием осложнений [10].

Появление осложнений также связано с выраженным иммуносупрессивным действием вирусов, особенно вируса гриппа. Присоединение вторичной инфекции, особенно в дыхательной системе, резко ухудшает течение заболевания и может закончиться летальным исходом. Особо неблагоприятными являются стафилококковые пневмонии.

В патогенезе гриппа выделяют пять основных фаз патологического процесса (Лобзин Ю.В., 2003):

I фаза – репродукция вируса в клетках дыхательных путей;

II фаза – вирусемия, токсические и токсико-аллергические реакции;

III фаза – поражение дыхательных путей с преимущественной локализацией процесса в каком-либо отделе дыхательного тракта;

IV фаза – возможные бактериальные осложнения со стороны дыхательных путей и других систем организма;

V фаза – обратное развитие патологического процесса.

В основе поражения различных органов и систем при гриппе ведущую роль играют циркуляторные расстройства. Причиной их развития являются нарушения тонуса, эластичности и проницаемости сосудистой стенки, прежде всего капилляров. Повышение проницаемости сосудистой стенки приводит к нарушению микроциркуляции и возникновению геморрагического синдрома: носовые кровотечения, а при тяжелом течении – кровоизлияния в вещество и оболочки головного мозга, в альвеолы, и возможное появление кровохарканья. Клинически это проявляется синдромом инфекционно-токсической энцефалопатии или геморрагическим токсическим отеком легких [12].

Грипп обуславливает снижение иммунологической реактивности. Это приводит к обострению хронических заболеваний и/или возникновению вторичных бактериальных осложнений. Наиболее частое осложнение гриппа – пневмония. В настоящее время общепризнано, что пневмония при гриппе носит смешанный вирусно-бактериальный характер вне зависимости от сроков ее возникновения [15, 18].

Клиника

Несмотря на значительное разнообразие возбудителей, симптомы заболевания достаточно схожи. Заболевание дебютирует общеинтоксикационными проявлениями, сопровождаются следующими симптомами: слабостью, повышением температуры тела до 40 °С, «ломотой» во всем теле, головной болью и др. На вторые сутки с момента заражения перечисленные симптомы достигают максимальной выраженности. Затем развивается отек слизистой носа, появляются водянисто-слизистые выделения, могут присоединиться боль в горле, кашель и чиханье.

Общая продолжительность заболевания обычно составляет 5 – 8 суток при неосложненном течении. Другие возбудители могут вызывать и более длительное течение ОРВИ.

Течение заболевания в среднетяжелой и тяжелой форме зачастую объясняется развитием осложнений. Вирусы, вызывающие ОРВИ, действуют на эпителий дыхательных путей, что повышают риск бактериального ко-инфицирования [2, 9, 12].

Нередко это сопровождается развитием бронхита, пневмонии, гайморита и других осложнений. Чаще осложнения развиваются в течение недели после начала простуды и обусловлены отсутствием адекватного лечения, переохлаждением и другими факторами. Особенно опасные бактериальные осложнения у детей и пожилых людей, имеющих сопутствующую соматическую патологию.

Лидером по частоте и тяжести осложнений безусловно является грипп. Осложнения гриппозной инфекции отличаются достаточно большой частотой – до 10–15% от всех заболеваний.

Осложнения гриппа и других ОРВИ отличаются разнообразием. Их можно разделить на две большие группы:

- *специфические* – обусловленные специфическим действием вируса;
- *неспецифические* – вторичные, бактериальные и связанные с присоединением и/или активацией хронической инфекции.

Инфекционно-токсическое поражение головного мозга одно из наиболее частых неотложных состояний при тяжелом течении гриппа. Синдром обусловлен выраженными расстройствами микроциркуляции в головном мозге и повышением внутричерепного давления. Клинические проявления синдрома – выраженная головная боль, рвота, оглушенность, возможно психомоторное возбуждение и расстройство сознания. В тяжелых случаях при отеке и набухании головного мозга – отмечаются брадикардия и повышение артериального давления, расстройство дыхания и даже развитие мозговой комы.

В клиническом многообразии осложнений гриппа ведущее место занимают **острые вирусно-бактериальные пневмонии** (до 80–90%). Они выявлялись до 10% от всех заболевших и примерно у 1/2 госпитализированных больных. Это преимущественно пациенты с тяжелой и среднетяжелой формами заболевания гриппом.

Следующее по частоте место занимают **осложнения со стороны ЛОР-органов**: отиты, фронтиты, гаймориты, синуситы и др.

Несколько реже встречаются другие осложнения – миокардиты, пиелонефриты, пиелоститы, холангиты и др.

Кроме того, могут развиваться достаточно серьезные осложнения с угрозой жизни больному. К ним относится целый ряд urgentных состояний.

Острая дыхательная недостаточность – один из наиболее частых синдромов при гриппе.

Клинические проявления острой дыхательной недостаточности следующие:

- выраженная одышка,
- клочущее дыхание,
- нарастающий цианоз,
- обильная пенная мокрота с примесью крови,
- тахикардия,
- беспокойство больного.

Показаниями к оксигенотерапии являются клинические и лабораторные признаки гипоксии: цианоз, тахипноэ, тахикардия, брадикардия, артериальная гипер- или гипотензия, снижение напряжения кислорода в крови, метаболический ацидоз. Применяются дыхательные смеси с различным процентным содержанием кислорода, которое должно определяться парциальным давлением углекислого газа в артериальной крови больного (Р арт. CO₂).

Установлено, что гипокания (уменьшение Р арт. CO₂) снижает приспособительные реакции организма к кислороду и уменьшает его отдачу тканям через сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина. Гиперкапния (повышение Р арт. CO₂) до определенного предела способствует адаптации организма к гипоксии – увеличивает объем вентиляции, кровообращения, мозгового кровотока и т. д. Следовательно, когда у больного Р арт. CO₂ при дыхании воздухом меньше 8,7 кПа (65 мм рт. ст.), Р вен. O₂ меньше 4,7 кПа (35 мм рт. ст.) и гиперкапнии нет, т. е. Р арт. CO₂ меньше 5,3 кПа (40 мм рт. ст.), можно применять высокие концентрации кислорода, не опасаясь угнетения вентиляции. Если же у больного Р арт. O₂ меньше 8,7 кПа (65 мм рт. ст.), Р вен. O₂ меньше 4,7 кПа (35 мм рт. ст.), но имеется гиперкапния, т. е. Р арт. CO₂ больше 6,0 кПа (45 мм рт. ст.), требуется оксигенотерапия кислородными смесями с концентрацией не более 40%. Более высокие концентрации кислорода нарушают регуляцию дыхания, поэтому 100% кислород используется лишь для непродолжительных ингаляций при критических состояниях [8].

Инфекционно-токсический шок (ИТШ) развивается при гриппе и других ОРВИ не часто. Это преимущественно случаи крайне тяжелого течения заболевания, в том числе и осложненного пневмонией.

Клинические проявления инфекционно-токсического шока следующие:

- гипертермия с последующим снижением температуры тела до субнормальных цифр;
- бледность кожных покровов с последующим появлением мраморной окраски кожи;
- акроцианоза;
- быстрое снижение артериального давления, систолическое АД ≤ 90 мм рт. ст.;
- тахикардия;
- нарастающая одышка;
- возможны тошнота и рвота;
- геморрагический синдром;
- снижение диуреза;
- прогрессирующее нарушение сознания – нарастающая вялость, безучастность больных, переходящие в сопор.

В патогенезе ИТШ существенная роль принадлежит оксиду азота (NO) – эндотелий расслабляющему фактору. В нормальных физиологических условиях он образуется в очень небольших количествах под воздействием многих медиаторов в эндотелии, расслабляя в этом месте мышцы сосуда. В паре с эндотелий стимулирующим фактором, который суживает сосуды, NO является одним из важных элементов периферической регуляции сосудистого тонуса.

При ИТШ оксид азота дополнительно синтезируется активированным посредством цитокинов макрофагами и другими клетками иммунной системы. При этом происходит резкое генерализованное снижение сосудистого тонуса, часто резистентное к сосудосуживающим препаратам. Развивается полиорганная недостаточность.

Одновременно с нарушениями сосудистого тонуса в патологический процесс включается диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС). Оно инициируется следующими факторами:

- высвобождением тканевого тромбопластина вследствие ишемического повреждения эндотелия сосудов;
- активацией системы комплемента и фактора Хагемана;
- выделением тромбопластиноген-фактора III и антигепаринового фактора;
- усилением синтеза, мобилизацией фибриногена и фактора VII.

Диссеминированная гиперкоагуляция создают феномен «сладжа», существенно ухудшая реологические свойства крови и прохождение ее по системе капилляронов.

Происходит стимуляция естественного фибринолиза при одновременном снижении коагуляционного потенциала вследствие использования факторов свертывания. Наступает коагулопатия потребления с геморрагическими проявлениями.

На уровне органов и систем возникает вначале относительная, а затем абсолютная гиповолемия. Уменьшается венозный возврат крови к сердцу. При нарушении микроциркуляции, ДВС, гипоксии и метаболического ацидоза развивается полиорганная недостаточность. Страдают, в первую очередь, почки, легкие и печень и др. органы. Уменьшение перфузии почек, ишемия с резким падением клубочковой фильтрации, интерстициальный отек ведут к острой почечной недостаточности. Кроме того формируется респираторный дистресс-синдром взрослых («шоковое легкое»). Для него характерным является интерстициальный отек, лейкоцитарная инфльтрация, гиалинизация межальвеолярных перегородок, внутрисосудистый застой и др. проявления. Возникает острая паренхиматозная дыхательная недостаточность.

Острая сердечно-сосудистая недостаточность может протекать как по типу преимущественно острой сосудистой либо острой сердечной недостаточности.

Острая сосудистая недостаточность является следствием падения сосудистого тонуса. Именно она наиболее часто встречается у больных гриппом.

Острая сердечная недостаточность развивается преимущественно у больных гипертонической болезнью и заболеваниями сердца. Она протекает по типу левожелудочковой недостаточности и проявляется отеком легких.

Геморрагический синдром. Во время эпидемической вспышки приблизительно у 25% больных гриппом отмечается геморрагический синдром – повышенная ломкость сосудов, носовые кровотечения и даже гематурия. Объективно отмечаются бледность, иногда умеренная иктеричность кожных покровов и слизистых оболочек. При осмотре полости носа отмечается наличие сгустков крови в носовых ходах и на задней стенке глотки. Иногда можно выявить источник кровотечения – в том числе кровоточащий полип в полости носа. Для установления тяжести геморрагического синдрома проводят лабораторную оценку показателей, включая показатели коагулограммы.

Синдром Рея – грозное осложнение, описанное при гриппе. Отмечается, как правило, у детей на фоне приема ацетилсалициловой кислоты и других гепатотоксических препаратов. Он характеризуется инфекционно-токсическим поражением головного мозга (профузная рвота, депрессия, сонливость, переходящая в летаргию, спутанность сознания, судороги) и жировой дистрофией печени.

ЛЕЧЕНИЕ

В лечении гриппа применяют комплекс этиотропных и патогенетических средств, направленных на возбудителя заболевания, дезинтоксикацию организма, повышение защитных сил, ликвидацию воспалительных и других изменений.

Лечение больных с легкими и среднетяжелыми формами гриппа и других ОРВИ проводят в домашних условиях, с тяжелыми и осложненными – в инфекционном стационаре.

Во время лихорадочного периода больному гриппом необходимо соблюдать постельный режим. Больному следует рекомендовать обильное горячее питье с большим количеством витаминов, особенно С и Р (чай, компот, настой шиповника, фруктовые соки, морс, 5% раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой). Для профилактики геморрагических осложнений, особенно пожилым людям с повышенным АД, необходим зеленый чай, варенье или сок черноплодной рябины (аронии), грейпфруты, а также витамины группы Р в сочетании с аскорбиновой кислотой.

Больные с легкими формами заболевания лечатся амбулаторно. Главной задачей на данном этапе является предотвращение прогрессирования заболевания и перехода последнего в фазу осложнения [17].

Этиотропная терапия

Этиотропные препараты оказывают прямое влияние на репродукцию вируса гриппа в клетках организма человека. Их назначение в первые 24–36 ч с момента появления симптомов гриппа приводит к уменьшению выраженности симптоматики, продолжительности заболевания и снижению числа осложнений.

Арсенал противогриппозных химиопрепаратов в последние годы был весьма ограничен. Производные адамантана – амантадин и римантадин – проявляют активность против вируса гриппа А и не эффективны против гриппа В [4]. Более того, начиная с 1990-х годов среди вирусной популяции, даже среди исходно чувствительных подтипов, быстро распространились римантадиноустойчивые варианты. К настоящему времени подавляющее большинство вирусных изолятов не восприимчивы к этой группе препаратов.

Средства второго поколения – ингибиторы вирусной нейраминидазы осельтамивир, занамивир и перамивир.

Они проявляют активность против всех подтипов вируса гриппа [6]. Однако и в отношении этих препаратов следует отметить появление и распространение устойчивых штаммов. Кроме того, в случае позднего начала лечения эти средства не столь эффективны. В клинической практике это может привести к развитию пневмонии – вирусной или вирусно-бактериальной. Это свидетельствует о том, что возможности лечения гриппа противовирусными препаратами ограничены с одной стороны, сравнительно небольшим числом эффективных препаратов, с другой – феноменом резистентности, быстро развивающейся при их широком клиническом применении [11].

Таким образом, существовала острая необходимость поиска и разработки новых эффективных средств лечения гриппа, обладающих широким спектром активности с механизмом, отличным от уже применяемых в клинике средств.

В связи с этим, ведущими фармакологами и молекулярными биологами после серии многолетних исследований был синтезирован Ингавирин®.

Ингавирин® – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты представляет собой низкомолекулярный псевдопептид, синтетический аналог эндогенного псевдопептида, выделенного из тканей морского моллюска *Aplysia californica*, противогриппозная активность которого доказана в ходе клинических исследований.

Ингавирин® эффективен против большинства респираторных вирусов:

- А. вируса гриппа А – в том числе подтипы H1N1 – свиной грипп, H3N2, H5N1;
- В. вируса гриппа В,
- С. аденовируса,
- Д. парагриппа,
- Е. респираторно-синцитиального вируса (РС-вируса).

Многочисленные исследования эффективности и безопасности Ингавирина® завершили в середине 2008 г., и уже в 2009 г. препарат прекрасно себя зарекомендовал в лечении «нового» пандемического вируса гриппа А (H1N1).

Ингавирин® – инновационный противовирусный препарат, в отличие от существующих препаратов для лечения гриппа и ОРВИ он действует на альтернативную старым точкам приложения структуру вируса – нуклеопротеин (НР).

Противовирусный механизм действия Ингавирина® заключается в подавлении репродукции вируса на этапе ядерной фазы его жизненного цикла. Ингавирин® нарушает синтез и созревание полифункционального NP-белка вируса, препятствуя образованию структурно зрелой части рибонуклеопротеина (РНП) вируса и препятствует проникновению РНП вируса из цитоплазмы в ядро клетки, что является необходимым условием для осуществления инфекционного процесса в клетках, зараженных вирусом гриппа.

Консервативные участки NP-белка стабильны и не изменяются, поэтому вероятность развития резистентных штаммов к препарату крайне мала.

Прием Ингавирина® приводит к сокращению длительности лихорадочного периода, уменьшает выраженность и длительность проявления клинических симптомов гриппа и ОРВИ (кашель, насморк, головная боль) и общую продолжительность заболевания (нормализует температуру тела в течении 36 ч. и уменьшает интоксикацию). Он снижает риск развития бактериальных осложнений.

Сравнительная эффективность Ингавирина® и осельтамивира (рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения для лечения пациентов, инфицированных вирусом пандемического гриппа А H1N1) изучалась в период 2009–2012 гг. у больных гриппом А.

На основании проведенного исследования были сделаны следующие выводы в отношении эффективности Ингавирина®:

1. эффективен при лечении гриппа, вызванного вирусом типа А, о чем свидетельствуют более короткий период лихорадки и обратная динамика основных симптомов болезни;
2. обеспечивает профилактику осложнений
3. по эффективности препарат сравним с осельтамивиром, и может быть препаратом выбора при лечении больных гриппом [16].

Помимо гриппа, существенную долю респираторных инфекций составляют заболевания, вызванные вирусами других семейств: корона-, адено- и парамиксовирусами (респираторно-синцитиальный вирус и вирус парагриппа).

В 2012 г. в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ в Украине на клинической базе ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия» было проведено исследование эффективности эмпирической терапии препаратом Ингавирин® и стандартной терапии при лечении больных ОРВИ. Цель исследования заключалась в диагностике этиологического фактора ОРВИ в период эпидемии (октябрь-февраль) и оценке терапевтической эффективности и безопасности Ингавирина® в сравнении с стандартными препаратами при лечении ОРВИ у взрослых.

Терапевтический эффект Ингавирина® в виде нормализации температуры становился явным примерно после 2 дней терапии. Это подтверждается достоверным снижением средней максимальной температуры (37,7°C) в группе пациентов, получавших Ингавирино®, до 36,7°C, более выраженным, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию. У них повышенная средняя максимальная температуры составила 36,7°C, и в процессе лечения снизилась до 36,7°C.

На фоне терапии Ингавирином® в дозе 90 мг 1 раз в сутки, наблюдалось снижение выраженности таких симптомов, как слабость, головная боль, кашель, боль в горле, а также их продолжительности.

Следует отметить более быстрое обратное развитие клинических симптомов, в группе пациентов, получавших Ингавирин® и меньшее количество дней нетрудоспособности. Клинически значимых нежелательных явлений, связанных с применением Ингавирина®, отмечено не было.

Ретроспективный анализ результатов вирусологического исследования у пациентов, группы получавшей Ингавирин®, выявил различные респираторные вирусы и вирус гриппа А, в отношении которых, препарат показал высокую эффективность, поэтому лечение Ингавирином® можно начинать немедленно, не дожидаясь идентификации вируса [13].

В связи с высокой актуальностью проблемы бактериальных осложнений течения острых респираторных заболеваний, вызванных различными респираторными вирусами в 2013г. специалистами ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» на базе Черниговского военного госпиталя Министерства Обороны Украины было проведено исследование оценки клинической эффективности антибактериальной терапии в комбинации с Ингавирином® у больных негоспитальной пневмонией (НП) вирусно-бактериальной этиологии.

Определение этиологического фактора заболевания проводили путём бактериологического (посев мокроты) и вирусологического (метод ПЦР) исследований. Наиболее часто, в 53,5% случаев, высеивали *S. pneumoniae* и *S. aureus* (24,1%), в тоже время по данным ПЦР было выявлено 54 штамма вирусных возбудителей, причём у 30% пациентов

встречались по 2-3 штамма вирусов одновременно. Наиболее часто среди вирусных возбудителей выявляли респираторные аденовирусы, риновирусы и в 2-х случаях вирус гриппа А сезонного субтипа (H3N2) возбудителя.

Группу пациентов с вирусно-бактериальной НП составили 106 человек, у которых заболевание начиналось с ОРВИ и через 4-7 дней заканчивалось пневмонией. Всех больных методом рандомизации распределили на 2 подгруппы: 1-й назначались эмпирическая ступенчатая антибактериальная терапия и Ингавирин® с первого дня лечения (до получения результатов вирусологического исследования) в дозе 90 мг 1 раз в сутки, во 2-й только антибактериальная терапия.

В результате проведенного исследования было определено, что у больных с вирусно-бактериальной НП дополнительное назначение к антибиотикотерапии Ингавирина® позволяет достоверно уменьшить частоту инфекционных осложнений, сроки их возникновения, длительность антибиотикотерапии, и сроки достижения позитивных результатов лечения [18].

Таким образом, приведённые данные позволяют рассматривать Ингавирин® как перспективное средство лечения гриппа и ОРВИ у человека.

Патогенетическая терапия

Лихорадка является одним из общих симптомов ОРВИ. Повышение температуры тела при инфекционном воспалении является защитно-приспособительной реакцией организма. При этом перестройка процессов терморегуляции способствует активизации специфических и неспецифических иммунных реакций и направлена, в конечном счете, на санацию организма от инфекционных возбудителей. Поэтому у исходно «здоровых людей» повышение температуры тела в пределах 38–39°C не требует проведения жаропонижающей терапии. Можно ограничиться физическими методами охлаждения.

При гипертермическом синдроме систематическое применение ацетилсалициловой кислоты и ее производных при гриппе и других ОРВИ недопустимо в связи с высоким риском развития синдрома Рея и геморрагического синдрома при гриппе. Повышение температуры тела при ОРВИ в течение 5 дней и более требует уточнения причин пролонгации лихорадочного периода. При этом в первую очередь необходимо исключить возможные бактериальные осложнения ОРВИ.

Кашель – рефлекторная реакция, направленная на санацию трахеобронхиального дерева, компенсаторно возникающая при неэффективности мукоцилиарного клиренса. При ОРВИ кашель чаще появляется через несколько дней от начала заболевания. Развивающееся при ОРВИ воспаление слизистых респираторного тракта приводит к поражению мерцательного эпителия, нарушению слизеобразования, а также изменению качественного состава слизи. Все это обуславливает неадекватный мукоцилиарный клиренс и делает кашель единственно эффективным механизмом очищения трахеобронхиального дерева. Для этой цели используются специальные лечебные мероприятия и лекарства. В зависимости от механизма действия все препараты делят на противокашлевые, отхаркивающие и муколитики. Выбор конкретного препарата зависит от клинических проявлений заболевания и индивидуальных особенностей пациента. При этом необходимо детально анализировать проявления кашля – оценить его частоту, интенсивность, болезненность, наличие мокроты и ее характер и пр.

Так, при кашле с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой показано назначение одного из муколитиков. В тех случаях, когда кашель малопродуктивный, а скудная мок-

рота не отличается высокой вязкостью, могут быть использованы отхаркивающие препараты в виде отваров, микстур или в составе комбинированных препаратов (препараты мать-и-мачехи, фиалки, солодки, душицы, девясила, термopsis, алтея и других лекарственных растений, терпингидрат, ликорин, эфирные масла).

Лекарства, стимулирующие отхаркивание, способствуют продвижению мокроты по дыхательным путям. Они оказывают слабое раздражающее влияние на клетки слизистой оболочки желудка, что рефлекторно (через рвотный центр продолговатого мозга) увеличивает активность бронхиальных желез и усиливает сокращения мышц бронхов. Мокрота становится более обильной, жидкой и легче откашливается.

Назначение противокашлевых препаратов может быть оправданным, если отмечается сухой, навязчивый, частый кашель, приводящий к рвоте, нарушению сна и аппетита. Особо следует подчеркнуть, что недопустимо одновременное применение противокашлевых и муколитических препаратов.

В клинической практике хорошо себя зарекомендовал препарат Ацестад. Действующим веществом этого препарата является ацетилцистеин – производное аминокислоты цистеина, входящей в состав белков организма человека.

Ацестад – препарат, обладающий бронхосекреторным, муколитическим и отхаркивающим эффектами с умеренной противовоспалительной активностью. Он разжижает мокроту, увеличивает ее объем, облегчает выделение, способствует отхаркиванию. Механизм действия обусловлен способностью сульфгидрильных групп ацетилцистеина разрывать дисульфидные соединения кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к уменьшению вязкости слизи. Ацестад воздействует на мукозные клетки, секрет которых лизирует фибрин. Препарат обладает противовоспалительной активностью, что обусловлено подавлением свободнорадикальных процессов, которые являются патогенетическим звеном в развитии острого и хронического воспаления в тканях дыхательных путей.

Ацестад способствует синтезу глутатиона, который является важным звеном системы внутриклеточной антиоксидантной защиты и способствует процессам детоксикации.

Кроме того, препарат оказывает влияние на интрабронхиальную бактериальную колонизацию. В ходе рандомизированного исследования с участием 24 пациентов с обострением хронического бронхита и положительными результатами бактериального посева мокроты было установлено, что применение ацетилцистеина в дополнение к стандартной антибиотикотерапии значительно повышает частоту эрадикации бактерий (70% против 30%). Результаты исследования свидетельствуют о том, что применение ацетилцистеина для лечения пациентов с хроническим бронхитом снижает частоту, сокращает продолжительность периода обострения заболевания (Reichenberger F. et al., 2002).

Ацетилцистеин обладает противовоспалительным действием, участвует в синтезе глутатиона. Он повышает защиту клеток от повреждающего воздействия продуктов свободнорадикального окисления, токсических веществ, в частности при отравлении парацетамолом – является его антидотом.

Эффективность ацетилцистеина неоднократно подтверждена результатами контролируемых клинических исследований. Особый интерес представляют данные метаанализа проведенных исследований.

В 11 исследованиях в общей сложности 2540 пациентов были рандомизированы в группы ацетилцистеина либо плацебо. Для анализа были доступны данные 2011 пациентов (79%), из которых 996 человек принимали ацетилцистеин, а 1015 – плацебо. Все пациенты – взрослые больные хроническим бронхитом.

По мнению авторов, важным конечным результатом в этом клиническом контексте может являться улучшение самочувствия пациентов как показатель большей удовлетворенности или более высокого качества жизни. Во время приема ацетилцистеина самочувствие улучшилось у 61,4% больных по сравнению с 34,6% среди пациентов, принимавших плацебо. Не были выявлены различия между ацетилцистеином и плацебо по частоте развития нежелательных явлений со стороны пищеварительной системы и по частоте прекращения приема из-за побочных реакций.

Основной вывод мета-анализа состоит в том, что при лечении хронического бронхита пероральный прием ацетилцистеина более эффективен, чем плацебо, и при этом так же безопасен. Назначение ацетилцистеина (400–600 мг/сут в течение 12–24 нед) 100 пациентам с хроническим бронхитом позволило предотвратить обострение у 17 больных, у которых оно возникло бы в случае приема плацебо. Кроме того, лечение ацетилцистеином приводит к улучшению состояния дополнительно у 26 пациентов (чего не произошло бы при приеме плацебо).

Таким образом, на основании данных этого систематического обзора можно заключить, что прием ацетилцистеина эффективен в лечении заболеваний дыхательной системы. Каким образом достигается это благотворное воздействие? Очевидно, не только за счет муколитического эффекта ацетилцистеина. Патогенез хронической обструктивной болезни легких связан с оксидантным стрессом. Ацетилцистеин, будучи тиолосодержащим соединением, может выступать в роли антиоксиданта, способствуя продукции глутатиона – важного элемента легочной антиоксидантной защиты. Предполагается также, что ацетилцистеин может влиять на способность бактерий к адгезии.

Возвратимся к вопросу о достоверности результатов исследований и об их клинической значимости. В указанном мета-анализе был проведен систематический поиск без языковых ограничений, рассматривали только данные рандомизированных контролируемых исследований, из анализа были исключены повторные публикации. Объективность исследования и его результаты могут служить подспорьем врачам при рекомендации применения ацетилцистеина пациентами с воспалительными заболеваниями дыхательной системы, сопровождающимися кашлем.

Одним из важных компонентов в терапии пациентов с ОРВИ является лечебное питание и витаминотерапия, направленные на стимуляцию и восстановление иммунитета, и поддержание защитных сил организма. Питание больного должно быть физиологически полноценным с достаточным количеством белка и углеводов, минеральных веществ и витаминов. Включение витаминных препаратов в схему лечения больных с любыми формами гриппа и ОРВИ способствует предотвращению развития осложнений.

Одной из актуальных проблем является применение антибиотиков при лечении острых респираторных инфекций. По данным фармакоэпидемиологических исследований среди участковых врачей 76,5% из них используют или готовы использовать антибиотики начиная с первых дней заболевания, якобы с целью предупреждения бактериальных осложнений ОРВИ.

Подобная практика в большинстве случаев является не только неэффективной, но и вредной. Она приводит к повышению микробной резистентности, угнетению иммунологической реактивности и развитию дисбиоза. Кроме того, назначение антибиотиков с высоким риском побочного действия (ампициллина, гентамицина, ко-тримоксазола) может способствовать поражению желудочно-кишечного тракта, сенсбилизации организма, развитию специфических для антибиотиков побочных эффектов – ото-, нефро- и гематотоксичности [10].

Показаниями к антибактериальной терапии ОРВИ являются:

- сохранение температуры тела выше 38°C более 3 дней;
- наличие одышки без обструкции и асимметрии хрипов;
- лейкоцитоз выше $15 \times 10^9 / \text{л}$;
- острый средний отит;
- тонзиллит стрептококковой этиологии;
- синусит с болевым синдромом и отеком лица;
- бронхит, вызванный хламидиями и микоплазмой;
- пневмония.

Таким образом, становится понятным, что главная роль в борьбе с вирусными инфекциями отводится са-

мому организму. Современные технологии лечения ОРВИ и особенно гриппа, предусматривают комплекс лечебных мер и включают специфические противовирусные этиотропные средства, патогенетическую терапию и мероприятия, повышающие защитные силы организма. Необходимо учитывать сроки начала проведения терапии, этиологию инфекции и патогенетические особенности заболевания. Адекватно воздействуя на звенья патогенеза в развитии инфекционного процесса, вызванного респираторными вирусами, можно добиться активации защитных механизмов организма, оптимизирующих течение инфекционного заболевания и предотвращающих осложнения.

Грип та інші ГРВІ: клініка, ускладнення та оптимізація лікування

О.К. Дуда, Е.І.Дубровський

У статті представлені дані про етіологію, патогенез та клінічні особливості грипу та інших ГРВІ. Описані ускладнення, які найбільш часто зустрічаються. Представлені дані про підходи до сучасної терапії респіраторних захворювань.

Ключові слова: грип та інші ГРВІ, клініка, ускладнення, принципи лікування.

Influenza and other viral respiratory infections: clinical features, complications and treatment optimization

A.K. Duda, E.I. Dubrovsky

The article presents data on the etiology, pathogenesis and clinical features of influenza and other acute respiratory infections. Describes the most common complications of diseases. The data on the approaches to the treatment of respiratory diseases sovrennoy.

Key words: influenza and other viral respiratory infections, hospital, complications, treatment principles.

Сведения об авторах

Дуда А.К. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Duda-doc@yandex.ua

Дубровський Е.І. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Encyclopedia of Infections Diseases // Carol Turkington, Bonnie Ashby. – N. Y.: Facts on File, Inc., 1998. – 382 p.
2. Величко Т.В. Грипп: современные средства терапии и профилактики // РМЖ (Русский медицинский журнал), 2006; 14(21): С. 1576 – 1580.
3. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3 т. / Ж.І. Возіанова – К.: Здоров'я, 2000. – Т.1. – 904 с.
4. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Жданова О.И., Лазарева С.И. Клиническая эффективность новой формы римантадина у детей «групп риска» тяжелого течения гриппа и острых респираторных заболеваний. // Леч. врач, 2010, № 2: С. 83 – 87.
5. Дуда О.К., Сухов Ю.А., Гебеш В.В. та ін. Клінічні особливості перебігу грипу, спричиненого вірусом типу В // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб» (19-20 травня 2011 року, м. Суми), Тернопіль ТДМУ Укрмедкнига; 2011; С. 186-187
6. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под. общ. ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 1056 с.
7. Кареткина Г.Н. Грипп: новое в лечении и профилактике // Леч. врач, 2009: № 1: С. 58 – 60.
8. Клинико-лабораторная диагностика инфекционных болезней: Руководство для врачей // Под ред. Ю.П. Финогеева, Ю.В. Лобзина и др.; СПб: Фолиант, 2001. – 384 с.
9. Ленева И.А. Осельтамивир (Тамифлю) – противовирусный препарат нового поколения: эффективность осельтамивира против вируса гриппа H5N1 // РМЖ (Русский медицинский журнал), 2006; № 14(29): С. 2059–2061.
10. Лобзин Ю.В. Маски инфекционных болезней / Ю. В. Лобзин, Ю.П. Финогеев, С.М. Захаренко // – СПб.: Фолиант, 2003. – 200 с.
11. Малеев В.В. Роль ингибиторов нейраминидазы в профилактике и лечении гриппа // Клини. фармакол. тер., 2007; № 16(1): С. 1–6.
12. Малий В.П., Гололобова О.В., Танчук Ю.В. Сучасна етіотропна терапія грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій // Метод. рекомендації. 2011; Київ, 57 с.
13. Перцева Т.А., Киреева Т.В., Черкасова А.В., Братусь Е.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современная диагностика, подходы к выбору терапии // Український медичний часопис, 2012; № 5 (91). С. 37 – 42.
14. Руководство по инфекционным болезням // Под. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю. В. Лобзина. 3-те изд., доп. и перераб. – СПб: Фолиант, 2003. – 1040 с.
15. Синопальников А. И. Атипичная пневмония / А.И. Синопальников // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10. – № 23. – С. 1080–1085.
16. Шмойлов Д.К., Каримов И.З., Одинец Т.Н. и др. Клинико-патогенетические особенности и эффективность противовирусного лечения гриппа в АР Крым // Клиническая инфектология и паразитология, 2012; № 2 (02), С. 38 – 46.
17. Якимова С.С. Рациональная фармакотерапия и профилактика гриппа // Consilium Medicum, 2011; № 11: С. 46–50.
18. Дзюблик Я.А., Слесаренко А.П. Оптимизация антимикробной химиотерапии больных негоспитальной пневмонией вирусно-бактериальной этиологии // Украинский пульмонологический журнал, 2013; №4, С. 19- 24

Статья поступила в редакцию 15.12.2014