

3-4/2006

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК: 616.921.5+616.2-022.6-036.11]-08-039.71

Грипп и другие ОРВИ: НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

А.М. ПЕЧЕНКА

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольця,
кафедра инфекционных болезней

ключевые слова:
грипп, ОРВИ, профилактика
специфическая и неспецифическая

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) относятся к ubiquitous болезням, которые по количеству превосходят все другие инфекционные заболевания, вместе взятые. По данным ВОЗ, ежегодно ОРВИ болеет каждый третий житель планеты [5]. Так, в России ежегодно регистрируется около 30 млн случаев ОРВИ, в Украине, по данным статистики, они составляют около 95% всей инфекционной заболеваемости. Такая частота объясняется многообразием этиологических факторов (сейчас известно более 300 возбудителей острых респираторных инфекций), быстротой и легкостью передачи возбудителей (воздушно-капельный путь), их высокой контагиозностью и изменчивостью [14].

Но и эти высокие показатели не отражают истинной распространенности респираторной инфекционной патологии, поскольку официально регистрируются лишь случаи, сопровождавшиеся обращением к врачу, в то время как поражение респираторного тракта возникает у взрослых в среднем 2-3 раза в год, детей — 4-6 раз, но протекает чаще всего легко. Разнообразие этиологических факторов, сложность этио-

тропной диагностики привело к появлению такого термина, как "cold" или "простуда".

Но все же гриппу и некоторым другим ОРВИ (парагрипп, аденовирусная, респираторно-синцитиальная, риновирусная, коронавирусная инфекции) принадлежит лидирующая роль в медицинских, социальных и экономических последствиях для общества.

В Украине болеют гриппом и другими ОРВИ ежегодно от 10 до 14 млн. человек, что составляет 25-30% от общей заболеваемости в стране. Экономические потери в сезон 2000-2001 года составили 200 млн. грн. без учета личных затрат больных. Каждый случай гриппа для государства обходится в 179 грн., а каждый случай ОРВИ — в 145 грн. Кроме экономических потерь, ОРВИ являются причиной многих серьезных осложнений.

Однако, в последние 20 лет в Украине циркулировали принципиально одни и те же типы вирусов гриппа: H1N1, H3N2, В. Поэтому эпидемия и не развивалась вследствие наличия высокого уровня популяционного иммунитета. Могли периодически отмечаться небольшие локальные вспышки гриппа, однако распространения они не получали.

Из этого ряда пока не выпадает и так называемый "птичий грипп" — H5N1. Какой будет тот, новый "эпидемический человеческий", штамм вируса гриппа А, на-

сколько он будет отличаться от "птичьего", когда он появится — сказать трудно. Во всяком случае, это проблема еще не сегодняшнего, да и не завтрашнего дня.

В связи с этим все эти годы у нас отмечалось сезонное повышение заболеваемости ОРВИ. Сказать, какова доля гриппа — трудно, так как этиотропная диагностика стала труднодоступной. Однако, анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ в России за период 1991-2000 г. выявил ряд существенных особенностей этиологической структуры [10]. Отмечалась тенденция роста заболеваемости ОРВИ при отсутствии роста заболеваемости гриппом. В целом менее четверти респираторных заболеваний приходилось на грипп, а основную часть ОРВИ (до 90%) составляли острые респираторные вирусные инфекции негриппозной этиологии [2, 7, 8, 9].

Одной из причин подобного изменения структуры заболеваемости гриппом некоторые исследователи считают достаточно широкое применение вакцинации против гриппа [6]. В результате экологическая ниша, образовавшаяся после вытеснения вирусов гриппа, заполнилась возбудителями других неконтролируемых инфекций, поэтому заболеваемость всем комплексом (ОРЗ) из года в год имеет тенденцию к росту [6, 11]. Нашу точку зрения мы изложили несколько выше. Хотя, скорее всего, важны обе причины. Поэтому вряд ли имеет смысл проводить в межэпидемический период, когда на грипп приходится не более 25% острой респираторной вирусной заболеваемости, вакцинацию против гриппа.

Тем более, что массовая одномоментная вакцинация может сопровождаться развитием побочных действий. По данным исследования SVEVA [24], частота всех (местных и системных) побочных эффектов, выявленных методом активного опроса 16637 вакцинированных, колебалась от 23,5 до 38,4%. В исследовании, проведенном в Голландии, представлены данные о реактогенности субъединичной вакцины для профилактики гриппа. В этой работе обобщены данные 53 исследований, в которых 3948 лиц были привиты (66% из них — в возрасте до 60 лет). У 44% привитых были отмечены реакции разной сте-

пени тяжести (от дискомфорта до тяжелых поствакцинальных реакций).

Такая ситуация приводит к необходимости делать основными средствами неспецифической профилактики ОРВИ препараты, активирующие механизмы естественного иммунитета. В современных условиях отсутствия возможности специфической профилактики очевидной становится необходимость качественно новых подходов к профилактике и лечению ОРВИ. Рациональная профилактика гриппа и других ОРВИ должна базироваться на совокупности данных эпидемиологического анализа, сведениях о конкретных возбудителях заболеваний. Она должна включать применение как комбинации специфической вакцинопрофилактики в сочетании со специфической и неспецифической химиопрофилактикой, в зависимости от социальной группы в эпидемический период, так и применение неспецифической химиопрофилактики в межэпидемический период.

Исследования, проведенные в области влияния ОРВИ на иммунитет, убедительно доказали снижение иммунологической резистентности и подавление функциональной активности различных звеньев, что приводит к развитию вирусных осложнений, возникновению вторичных бактериальных осложнений. Это позволяет рассматривать ОРВИ как фактор, который отрицательно влияет на уровень заболеваемости в целом. Таким образом, проблема лечения и профилактики этих заболеваний приобретает особую значимость и актуальность [1].

По данным ВОЗ, если в 6% случаев грипп является причиной летальных исходов, то около 60% случаев смерти связано с вирус-ассоциированными респираторными болезнями. Непосредственной причиной смерти обычно является развитие на фоне вирусной респираторной инфекции тяжелых осложнений, таких как пневмонии, бронхиты, синуситы, отиты, энцефалопатия, бронхиальная астма, миокардиты.

Арсенал средств, используемых при гриппе и других ОРВИ, разнообразен. Однако все можно условно разбить на 2 группы:

♦ влияющие исключительно на вирусы гриппа (ремантадин, амантадин, осельтамивир, занамивир);

♦ эффективные при всех ОРВИ (тилорон, амизон, дибазол, арбидол и другие).

Несколько отдельно стоит препарат класса аномальных нуклеозидов, обладающий широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-вирусов — рибавирин. Рибавирин относится к группе ингибиторов протеаз, однако механизм действия до конца не изучен. Проходя через клеточные мембраны, рибавирин метабализируется, превращаясь в итоге в трифосфат. Являясь конкурентным ингибитором инозинмонофосфатадегидрогеназы, он тормозит синтез вирусных ДНК и РНК. Препарат обладает достаточной эффективностью, однако токсичность и недостаточно изученный механизм действия ограничивают его использование в клинической практике. Применение рибавирин в виде аэрозольных ингаляций у детей с РС-инфекцией оказалось эффективным. Неплохие результаты были получены при лечении рибавирином гриппозной пневмонии [3, 17, 25].

Для лечения и профилактики гриппа применяется преимущественно первая группа препаратов: блокаторы М2-каналов (амантадин, римантадин) и ингибиторами нейроминидазы (занамивир, осельтамивир). Препараты обеих групп обладают прямым противовирусным действием, нарушая различные фазы репликативного цикла вирусов. Тем не менее высокая токсичность и быстрое развитие устойчивости вирусов к ремантадину, развитие побочного действия ограничивают его применение. Они токсически влияют на ЦНС и органы пищеварения. Их нужно осторожно применять у лиц старшего возраста, с нарушением функции почек.

Относительно новые препараты — осельтамивир и занамивир — блокируют основной фермент репликации вирусов гриппа А и В — нейроминидазу, вследствие чего нарушается способность вируса проникать в здоровые клетки, нарушается выход вирионов из инфицированной клетки, что приводит к ограничению

распространения инфекции в организме. Препараты характеризуются системностью действия, отсутствием развития резистентности, их применение снижает развитие вторичных бактериальных осложнений. Оба препарата могут применяться и для лечения, и для профилактики гриппа [21].

Их активность несколько шире — в отношении вирусов гриппа А и В и неактивны в отношении остальных ОРВИ (80% сезонной заболеваемости). Наряду с высокой стоимостью, к их недостаткам относятся возникновение у ряда людей дискомфорта в виде раздражения носоглотки при приеме занамивира, они могут провоцировать бронхоспазм у лиц с бронхиальной астмой и другими хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Побочные эффекты в виде тошноты и рвоты при приеме осельтамивира возникают примерно у 10% пациентов [19].

Вторая группа химиопрепаратов может применяться для профилактики и лечения не только гриппа, но и других ОРВИ, причем мы рассмотрим только препараты, которые доступны для массового применения, не требуют строгого врачебного контроля.

Это синтетические препараты (левамизол, дипиридамола, дибазол, тилорон (амиксин IC), амизон, мефенаминовая кислота), которые стимулируют образование эндогенного интерферона.

Именно эти средства активируют естественный иммунитет, стабилизируют и корригируют адаптивный иммунитет. Оказалось, что противовирусная активность ряда индукторов ИФН в целом совпадает с ранее выявленной активностью экзогенных ИФН. В отличие от экзогенных ИФН, которые необходимо постоянно вводить для поддержания их необходимого уровня, применение индукторов ИФН не требует многократного введения. Эти препараты не обладают антигенностью, у них отсутствуют побочные эффекты, свойственные препаратам ИФН, и, наконец, некоторые индукторы ИФН обладают уникальной способностью "включать" синтез ИФН в определенных популяциях клеток и органах, что в ряде случаев имеет определен-

ные преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов ИФН. Индукторы ИФН хорошо сочетаются с химиопрепаратами, антибиотиками, иммуномодуляторами, препаратами ИФН [6].

Самым доступным является препарат "Дибазол", ранее широко использовавшимся врачами при ОРВИ и гриппе. Клинико-лабораторные наблюдения показали, что помимо основного эффекта (вазодилатация), дибазол является иммуномодулятором и индуктором ИФН. Но защитный эффект дибазола кратковременный, длится приблизительно 24 ч с момента его приема. В связи с этим дибазол годен лишь для экстренной профилактики гриппа и ОРВИ в начале эпидемии или в первые часы после инфицирования (подобно ремантадину). До сих пор неизвестна эффективность дибазола в отношении более 200 других, кроме гриппа, респираторных вирусов (адено-, корона-, парамиксо-, РС-, рино- и т.д.) [6].

Для лечения и профилактики респираторных инфекций, вызванных вирусами гриппа, парагриппа, риновирусами, РС-вирусом, аденовирусами и многими другими, возможно применение синтетического низкомолекулярного индуктора ИФН — тилорона (амиксина ИС), относящегося к классу флуоренонов и обладающего длительным эффектом последствия (до 2 нед). Основным его достоинством является отсутствие зависимости клинического эффекта этих препаратов от возбудителя ОРВИ.

Препарат Амиксин ИС — это противовирусное средство широкого спектра действия и полимодального механизма действия. Тилорон активно подавляет репродукцию вирусов 13 семейств. Препарат был разработан для экстренной профилактики и лечения особо опасных вирусных инфекций во время боевых действий, крупномасштабных катастроф и других чрезвычайных происшествий.

Прямое противовирусное действие Амиксина ИС обеспечивается ингибированием трансляции вирусспецифических белков в инфицированной клетке, вследствие чего угнетается репродукция вирусов [15, 18, 20]. Но главным свойством амиксина, которое обеспечивает быстрое разви-

тие действия, является мощная стимуляция выработки в организме всех видов интерферона (α -, β -, γ -) [22], активация клеточного и гуморального иммунитета [4, 16, 23, 26].

Амиксин ИС используют при различных вирусных заболеваниях: гепатиты, герпес, грипп, ОРВИ. Его особенностью является практически полное отсутствие серьезных побочных реакций, незначительная токсичность.

В конце зимы 2003 года компания ОАО "ИнтерХим" предоставила без оплаты 18000 тысяч упаковок Амиксина №3 для взрослых и 6000 упаковок №3 для детей врачам 250-ти ЛПУ Киева, Запорожья, Донецка, Днепропетровска, Одессы, Крыма, Львова, Винницы

Анализ регистрационных карт заболевших, которые были собраны после акции, позволил сделать некоторые выводы. Лихорадка ($37,5 - 38,0^{\circ}\text{C}$) длилась около 3 дней у 60%, принимавших Амиксин ИС (в контрольной группе — 5 суток и более). Такие симптомы интоксикации, как головная боль, боли в мышцах, слабость исчезали ко 2 - 3-му дню у 70% (в контрольной группе 5 и более суток). Катаральные явления — слезотечение, насморк, кашель — редуцировались к 3 - 4 дню у 60% заболевших (в контрольной группе 6 и более суток).

Амиксин ИС может применяться как с лечебной, так и профилактической целью.

В Москве, в осенне-зимний сезон 1997-1999 гг было организовано массовое применение Амиксина для профилактики гриппа и ОРВИ среди медицинских работников. Амиксин продемонстрировал высокую профилактическую эффективность. При анализе заболеваемости респираторными инфекциями на 1000 обследованных установлено ее снижение в 3,4 раза среди основной группы, получавшей Амиксин, по сравнению с контрольной группой [12]. Амиксин ИС может применяться у детей с 6-ти лет для лечения гриппа и других ОРВИ, что убедительно показано в одном из российских рандомизированных исследований [13].

Наиболее оправданно применять Амиксин ИС для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ у тех, кто по роду работы (медработники, работники транспорта,

милиции и т.д.) имеет наибольший риск заболеть, в организованных коллективах, медицинских стационарах. Показан Амиксин IC и тем, кто по тем или иным причинам ослаблен хроническими заболеваниями, часто болеет простудными заболеваниями, страдает аллергическими заболеваниями.

Таким образом, в настоящее время амиксин IC является не только эффективным, но и наиболее удобным и доступным препаратом для лечения и профилактики острых вирусных респираторных инфекций, включая грипп.

Выводы

Обширный арсенал лекарственных средств против гриппа и ОРВИ, в принципе, делает возможным рациональную фармакотерапию и профилактику этих заболеваний. Эффективная профилактика и лечение гриппа и других ОРВИ может быть достигнута главным образом путем опти-

мизации применения ранее апробированных систем противэпидемических, профилактических и лечебных мероприятий, в зависимости от складывающейся эпидемической ситуации. Так, для профилактики гриппа и других ОРВИ в предэпидемический период необходимо проведение комплекса санитарно-оздоровительных мероприятий (особенно для групп повышенного риска), специфической профилактики (вакцинация против гриппа) и использование (по выбору) многочисленных средств, повышающих неспецифическую резистентность организма. В условиях сезонного повышения заболеваемости ОРВИ (ситуация, которая, по нашему мнению, ожидается в текущем сезоне) предпочтение необходимо отдавать неспецифическим полипотентным препаратам, которые одинаково мощно могут осуществлять профилактику не только гриппа, но и множества других ОРВИ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воздушно-капельные инфекции. — СПб.: ИКФ "Фолиант", 2000. — 184 с.
2. Гендон Ю.З. Вопросы вирусологии. 1998; 1: 43-6.
3. Дубровина Т.Я., Лозицкий В.П., Иванова И.Я. и др. Новые подходы к химиотерапии вирусных инфекций. — Рига: Зинатне, 1991; 1. — С. 48-54.
4. Ершов Ф.И., Новохатский А.С. Интерферон и его индукторы. — М: Медицина, 1980.
5. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. Справочник. — М.: Медицина, 1998. — 65 с.
6. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В., Полонский В.О. Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ? /media/infektion/03_06/129.shtml :: Sunday, 14-Mar-2004.
7. Карлухин Г.И. Грипп. — Л.: Медицина, 1996. — 345 с.
8. Кисилев О.И., Деева Э.Г., Слита А.В., Платонов В.Г. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРЗ. Дизайн препаратов на основе полимерных носителей.
9. Коломиец А.Г., Коломиец Н.Д., Ловицкий В.П. Клиническая медицина 1997; 2: 6-12.
10. Никитина Г.Ю. Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 155 с.
11. Селькова Е.П. Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002.
12. Селькова Е.П. Современные подходы к профилактике и лечению острых респираторных вирусных инфекций // Рус. мед. журн. — 2001. — №21. — Т.9.
13. Учайкин В.Ф., Чешик С.Г., Балаболкин И.И. Терапевтическая эффективность и безопасность амиксина при гриппе и других респираторных вирусных инфекциях у детей // Российский медицинский журнал. — 2001. — №19. — Т.9.
14. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. Пособие для врачей. — М., 2001. — С. 2.
15. Chandra P, Woltersdorf M. Tilorone hydrochloride — a specific probe for A-T regions of duplex deoxyribonucleic acid. Biochem Pharmacol. 1976 Apr 15;25(8):877-80.
16. Diamantstein T. Stimulation of humoral immune response by tilorone hydrochloride. Immunology. 1973 Apr;24(4):771-5.
17. Gilbert BE, Wilson SZ, Knight V et al. В кн.: Клиническое применение рибавирина. New York Academic Press. 1984; 125-43.
18. Green M, Rankin A, Gerard GF, Grandgenett DP, Green MR. Inhibition of purified DNA polymerase of RNA tumor viruses by fluoranthene derivatives and analogues of tilorone hydrochloride. J Natl Cancer Inst. 1975 Aug;55(2):433-42.

19. Hayden F. WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza. Annex 5- Considerations for the Use of Antivirals during an Influenza pandemic, Geneva, 2-4 October, 2002.

20. Katz E, Margalith E, Winer B. Inhibition of herpesvirus deoxyribonucleic acid and protein synthesis by tilorone hydrochloride. *Antimicrob Agents Chemother.* 1976 Jan;9(1):189-95.

21. Laver W.G, Bischofberger N., R.G. Webster. Disarming Flu Viruses. *Scientific American*, 1999, 280 (1), 78-87.

22. Mayer GD, Krueger RF. Tilorone hydrochloride: mode of action. *Science.* 1970 Sep 18;169(951):1214-5.

23. Pisa P, Sitnicka E, Hansson M. Activated natural killer cells suppress myelopoiesis in mice

with severe combined immunodeficiency. *Scand J Immunol.* 1993 Apr;37(4):529-32.

24. Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC, Tozzi AE, Raschetti R "Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study. Study for the evaluation of adverse events of influenza vaccination. In: *Vaccine*, 1999, vol 17, pp 1898-1904.

25. Stein DS, Creticos CM, Jackson GG et al. *Agents Chemother* 1987; 31: 1285-7.

26. Zschesche W, Fahlbusch B, Schumann I, Tonew E. Induction of cytokines by tilorone hydrochloride. *Agents Actions.* 1978 Oct; 8(5):515-22.

УДК: 616.921.5+616.2-022.6-036.11]-08-039.71
А.М. Печінка

Грип та інші ГРВІ: неспецифічна профілактика

У статті показана висока ефективність профілактики грипу та інших ГРВІ лікарськими засобами, які стимулюють утворення інтерферону. Серед них найбільш зручним та безпечним є аміксин ІС. Автор вважає, що в міжепідемічний період грипу в профілактиці грипу та ГРВІ перевагу слід надавати препаратам типу аміксин ІС.

UDC: 616.921.5+616.2-022.6-036.11]-08-039.71
A.M. Pechinka

Influenza and others cold: non specific profilactic

In article high efficiency preventive maintenance of a flu and others cold is shown by preparations which stimulate formation of interferon. Among them the most convenient and safe is Amixin IC. The author considers, that in preventive maintenance of a flu and others cold the preference should be given to the interepidemic period of a flu to preparations of type Amixin IC.