

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Е. А. Иоанниди, О. В. Александров, С. Ф. Попов

**Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией,
тропической медициной ВолгГМУ**

Как известно, грипп является высококонтагиозной вирусной инфекцией с аэрозольным механизмом передачи возбудителя и высоким эпидемическим потенциалом. Заболевание характеризуется интоксикацией, поражением дыхательных путей, а также высокой частотой осложнений [1, 4].

По данным ВОЗ, грипп занимает первое место среди всех причин смертности от вирусных инфекций. Показатели смертности в мире составляют 0,01–2 %. При этом дети до 3 лет болеют гриппом и ОРВИ от 4 до 12 раз в год, дошкольники – до 6 раз, школьники – 3 раза, взрослые – 2 раза в год [1, 2, 4].

Вирусы гриппа трех типов (А, В и С) относятся к РНК-содержащим вирусам семейства *Orthomyxoviridae* (*Myxovirus influenza*). Деление возбудителей гриппа проводится согласно подтипам (серотипам) поверхностных белков – гемагглютинина (НА) и нейраминидазы (НА). В настоящее время известно 16 подтипов НА и 9 подтипов нейраминидазы, которые индуцируют продукцию специфических защитных антител.

Вирусы гриппа обладают токсичностью, агглютинирующей и энзиматической (нейраминидазной) активностью, неустойчивы в окружающей среде.

Наиболее распространены в природе вирусы гриппа типа А, которые способны инфицировать не только человека, но и многие виды млекопитающих и птиц. Они имеют наибольшее эпидемическое значение в связи с их уникальной антигенной изменчивостью.

Все вирусы гриппа отличаются средней устойчивостью в окружающей среде. Они способны сохранять свою жизнеспособность и вирулентность в жилых помещениях в течение 2–9 часов, однако чувствительны к высоким температурам (более 60 °С), действию ультрафиолетового излучения. Вирусы гриппа погибают под воздействием обычных концентраций известных дезинфектантов [1, 4].

Природная восприимчивость к гриппу сформирована у людей всех возрастных категорий, за исключением детей первого полугодия жизни, имеющих материнский иммунитет. Грипп – это типичный антропоноз, источником инфекции при котором является только человек. Однако носителем и резервуаром вируса гриппа А могут быть также дикие перелетные и домашние птицы, свиньи и другие теплокровные животные. Заболевание передается воздушно-капельным путем при кашле и чихании. Основными факторами, способствующими массовому эпидемическому распространению гриппа, являются следующие: высокая частота легких субклинических форм заболевания, короткий инкубационный период (12–72 часа), аэрозольный (аэрогенный) механизм передачи, высокая восприимчивость людей, появление во время каждой эпидемии (пандемии) нового антигенного серовара возбудителя, к которому население не имеет иммунитета, типоспецифичность постинфекционного иммунитета [1, 2].

Эпидемии гриппа типа А возникают примерно каждые 2–3 года, вызванные типом В – каждые 4–6 лет. Серотип С вызывает спорадические случаи заболевания.

Ретроспективно все наиболее значимые пандемии гриппа типа А на земле указаны ниже:

- 1889–1890 гг. – H2N8;
- 1900–1903 гг. – H3N8;
- 1918–1919 гг. – H1N1 – «испанский» грипп;
- 1933–1935 гг. и 1946–1947 гг. – H1N1;
- 1957–1958 гг. – H2N2 – тяжелая пандемия азиатского гриппа;
- 1968–1969 гг. – H3N2 – умеренная пандемия гонконгского гриппа;
- 1977–1978 гг. и 1995–1996 гг. – H1N1 и H3N2;
- 2009 г. – H1N1 – умеренная пандемия «свиного» гриппа (California/04/2009).

Клинически начало заболевания всегда острое с появления лихорадочно-интоксикационного и катарального синдромов. Пациента беспокоят озноб, подъем температуры тела, интенсивная головная боль, миалгии, артралгии, выраженная слабость. Стоит отметить, что продолжительность лихорадки более 5 суток может свидетельствовать о развитии осложнений, среди которых наиболее частое – вирусно-бактериальная пневмония.

Больного беспокоят катаральные явления – заложенность носа или ринорея, сухой кашель. Развивающиеся при классическом гриппе явления трахеита способствуют появлению болей саднящих за грудиной после кашля.

Объективно обычно выявляются артериальная гипотензия, тахикардия (однако возможна и брадикардия), приглушенность тонов сердца. Возможен нежный систолический шум на верхушке.

Наиболее частыми и грозными осложнениями гриппа являются вирусно-бактериальная пневмония, острый геморрагический отек легких с развитием острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, отек мозга. Возможны менингиты и тяжелые менингоэнцефалиты, сепсис.

Лабораторное подтверждение заболевания осуществляется методом ИФА с четырехкратным повышением уровня нейтрализующих антител, специфичных к вирусу А (H1N1), культивированием вируса в куриных эмбрионах, культурах тканей или реакцией ПЦР в реальном времени.

Наиболее подробно остановимся на лечении гриппа.

Немаловажное значение при лечении таких пациентов являются соблюдение строго постельного режима и прием достаточного количества жидкости.

Арсенал медикаментозных средств, используемых для лечения гриппа, разнообразен и включает лекарственные препараты этиотропного, патогенетического и симптоматического ряда.

Этиотропная терапия включает в себя химиопрепараты, обладающие специфической противовирусной активностью. Среди них наибольшей эффективностью обладают ремантадин (римантадин, флумадин), осельтамивир

(тамифлю), занамивир (реленза), арбидол, кагоцел и другие.

Ремантадин в таблетках по 50 мг назначают в ранние сроки болезни, особенно в первые сутки, по схеме: 1-й день – по 100 мг (2 таблетки) 3 раза в день; во 2-й и 3-й дни болезни – по 100 мг (2 таблетки) 2 раза в день; в 4-й день – по 100 мг (2 таблетки) 1 раз в день. Назначение ремантадина больным гриппом способствует нормализации температуры в короткие сроки, снижению явлений интоксикации, исчезновению катаральных симптомов, профилактике вышеуказанных осложнений, уменьшению общей продолжительности заболевания. К недостаткам препарата относится узкий спектр его действия и риск формирования резистентных штаммов. Кроме того, ремантадин противопоказан при беременности, кормлении грудью, острых заболеваниях печени, острых и хронических заболеваниях почек, тиреотоксикозе.

В НИИ гриппа РАН для лечения и профилактики гриппа у детей от 1 года создан препарат «Альгирем». Это ремантадин в сиропе со специальным матричным носителем, который усиливает противовирусное и противовоспалительное действие препарата и его токсичность.

Ингибитор вирусной нейраминидазы осельтамивир (тамифлю, фирмы Roche) – при этиотропном лечении гриппа назначается в стандартной дозе 75 мг дважды в день в течение 5 дней. Он имеет две пероральные лекарственные формы – капсулы и суспензию. Стоит отметить, что последняя удобна для применения пациентами, имеющими расстройства глотания. В таких случаях препарат может вводиться через зонд. С 2005 г. в РФ расширены показания для его применения – он может быть использован для лечения детей с первого года жизни. Тем не менее в сезон 2008–2009 гг. был отмечен рост популяции резистентных к осельтамивиру штаммов пандемического гриппа А (H1N1) более чем на 90 %.

Другой современный высокоселективный ингибитор нейраминидазы вируса гриппа – занамивир (реленза, фирмы GlaxoWellcome) – рекомендуется использовать в дозе 10 мг (2 ингаляции) дважды в день в течение 5 дней. Общая суточная доза 20 мг.

Для лечения беременных возможно применение как осельтамивира, так и занамивира для лечения и профилактики.

Кроме того, противовирусным действием обладают интерферон (ИФН) и его производные.

Человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ) с низкой противовирусной активностью (до 10 000 МЕ) требует многократного его применения в виде инстилляций. Его закапывают в носовые ходы в дозе 3–5 капель не менее 4–6 раз в день или вводят в виде ингаляций 2 раза в день (в течение 2–3 дней) при появлении первых клинических симптомов заболевания.

ЧЛИ с высокой противовирусной активностью (100 тыс., 250 тыс., 500 тыс., 1 млн МЕ) для инъекций используется при лечении тяжелых и осложненных форм гриппа и ОРВИ у взрослых. При гриппе предпочтительны короткие и интенсивные курсы ЧЛИ из 3–6 инъекций (по 100 000–500 000 МЕ 2 раза в день) в течение первых трех суток заболевания. При применении интерферона бывает достаточно однократной ингаляции ИФН в дозе 50 000–100 000 ЕД.

Гриппферон, являясь смесью человеческого рекомбинантного α -2-ИФН с поливинилпирролидоном, полиэтиленоксидом и трилоном Б, применяется интраназально. У взрослых разовая доза в каждый носовой ход – 3 000 МЕ, суточная доза – 24 000 МЕ.

Лейкинферон вводится по схеме: 1 ингаляция и 1 внутримышечная инъекция по 10 тыс. МЕ ежедневно три дня подряд.

Перспективен препарат «Ларифан» по 10 мг 1 раз в 3–4 дня, внутримышечно. Курс 3–5 инъекций.

При среднетяжелых и тяжелых формах гриппа назначают противогриппозный донорский гамма-глобулин, который вводится внутримышечно по 3–6 мл взрослым или от 0,15–0,2 мл/кг до 1 мл (1 доза) один раз.

Отечественным этиотропным препаратом для лечения и профилактики гриппа является арбидол. Он действует на ранних стадиях вирусной репродукции и является ингибитором фузии – препятствует слиянию вирусной липидной оболочки с внутриклеточными мембранами, предотвращая проникновение вируса внутрь клетки. Кроме того, арбидол

является интерфероногеном – стимулирует выработку эндогенного интерферона. Он подавляет репродукцию подтипов вируса гриппа H1N1, H2N2, H3N2 и ремантадинрезистентных штаммов вируса гриппа А человека, вирусов гриппа А птиц H5 и H9, а также вирусов гриппа В и С. Для лечения неосложненного гриппа у взрослых и детей старше 12 лет рекомендуется прием 200 мг, детям от 2 до 6 лет – 50 мг, 6–12 лет – 100 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней.

Помимо арбидола, в группу интерфероногенов входят циклоферон, амиксин (тилорон), кагоцел, ингавирин и ряд других препаратов.

Так, например, амиксин назначается взрослым по 0,125 г 1 раз в сутки перорально после еды в течение первых двух дней, затем по 0,125 г через 48 часов в течение недели (но не более 6 таблеток на курс). Не стоит забывать про относительно высокую токсичность амиксина, его способности образовывать устойчивые молекулярные комплексы с ДНК, что представляет определенную опасность.

Для лечения осложненных и тяжелых форм гриппа применим иммуномодулятор циклоферон. Он включен в федеральный стандарт лечения больных гриппом, включая «грипп птиц». Важной особенностью циклоферона является его низкий фармакокинетический потенциал, т. е. сочетаемость с другими препаратами для химиотерапии гриппа. Циклоферон чаще всего применяется в виде инъекционной формы – по 2 ампулы 12,5%-го раствора внутримышечно (4 мл) в 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 19 и 22-й дни заболевания, на фоне базисной терапии. Данное лекарственное средство разрешено в педиатрической практике (таблетированная форма – с 4 лет, раствор для инъекций – с 1 года).

Индукторы интерферона имеют высокий профиль безопасности. Их можно сочетать с противовирусными препаратами, антибиотиками и другими препаратами для лечения гриппа и его осложнений. Противопоказаниями для их использования являются беременность и декомпенсированный цирроз печени.

Эффективен при лечении больных гриппом реаферон в дозе 1 млн ЕД 2 раза в сутки.

В группе индукторов синтеза эндогенного ИФН эффективным и безопасным при лечении

гриппа является препарат «Кагоцел», который применяется в дозе 0,25 г 2–3 раза в день на протяжении 5–7 дней, а для профилактики – по 1 таблетке 1 раз в неделю в течение 2–3 недель.

Патогенетически, с целью дезинтоксикации внутривенно вводятся кристаллоидные и коллоидные растворы, такие как лактасоль (до 1,5 л/сутки), реополиглюкин (400 мл), реамберин (200–400 мл), сухая плазма крови. Проводятся инфузии 5%-го раствора глюкозы с аскорбиновой кислотой (400 мл), на фоне форсированного диуреза (лазикс – 2–4 мл).

Для борьбы с отеком головного мозга проводится лечение глюкокортикостероидами в суточной дозе 180–300 мг внутривенно.

В патогенетической терапии гриппа используются препараты с антипротеазной активностью (контрикал, трасилол, гордокс).

Больным гриппом назначается витаминотерапия: ревит, гексавит, ундевит, декамевит, аскорбиновая кислота, витамин Р, системные энзимы – вобэнзим (№ 40, № 200, № 800) по 3 таблетки в день – 5–7 дней.

Особо отметим, что у нас есть опыт применения энтеросорбентов (неосмектина) в комплексной терапии гриппа, что позволяло уменьшить проявления интоксикации и снизить продолжительность заболевания [3].

Симптоматическая терапия – жаропонижающие препараты – аспирин, парацетомол, панadol – назначаются при высокой температуре (выше 38–39 °С). Необходимо отметить, что аспирин противопоказан детям до 15 лет.

Для улучшения дренажной функции бронхов применяются эуфиллин, эфедрин, эреспал, бронхолитин в рекомендованных дозах.

В соответствии с современными нормативными документами, показаниями для госпитализации больных гриппом являются:

- беременность;
- хронические заболевания легких (бронхиальная астма, ХОБЛ);
- заболевания сердечной сосудистой системы;
- заболевания, связанные с нарушением обмена веществ (например, сахарный диабет);
- хронические заболевания почек, печени, определенные неврологические состояния (нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсия);

- гемоглобинопатии, иммунодефициты;
- лица в возрасте 65 лет и старше;
- лица с морбидным ожирением.

Вышеуказанные группы пациентов являются группами самого высокого риска формирования осложнений гриппа.

Ведущим и наиболее частым осложнением гриппа является вирусно-бактериальная пневмония. В зависимости от характера возбудителя выделяют первичную (гриппозную), вторичную (обычно бактериальную) и смешанную (вирусно-бактериальную) пневмонию.

Первичной пневмонией считают состояние, при котором легочная ткань непосредственно вовлечена в патологический процесс, вызванный вирусом гриппа. Такая пневмония всегда протекает тяжело, с признаками острой дыхательной недостаточности (тахипноэ свыше 30 в минуту, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, снижение сатурации кислорода ниже 90 %, непродуктивный кашель, одышка, цианоз, крепитирующие хрипы в легких при аускультации). Первичная пневмония, как правило, развивается на второй-третий день от начала заболевания.

Вторичная пневмония носит бактериальный характер. Поражение вирусом гриппа эпителиальных клеток трахеи и бронхов способствует инвазии патогенных микроорганизмов в дыхательные пути. Такая вторичная пневмония обычно развивается в начале второй недели заболевания. Чаще всего возбудителями такой пневмонии являются *Streptococcus pneumoniae* (48 %), *Staphylococcus aureus* (19 %), *Haemophilus influenzae*.

При вирусно-бактериальной пневмонии в мокроте больных можно обнаружить как вирусы, так и бактерии. В клинической картине таких больных отмечается прогрессирующее течение заболевания.

Концептуальными особенностями лечения гриппозных пневмоний являются назначение противовирусных препаратов, использование пульсоксиметрии для определения сатурации крови, адекватная респираторная поддержка и неинвазивная вентиляция легких, рациональная антибактериальная терапия.

С противовирусной целью назначается осельтамивир в дозе 150 мг дважды в сутки в течение 7–10 дней.

Для пациентов с пневмонией обязателен контроль оксигенации крови, определяемой с помощью пульсоксиметра. Показаниями к кислородотерапии являются PaO_2 менее 60 мм рт. ст. или $Sa(p)O_2$ менее 90 %. Оптимальным считается поддержание $Sa(p)O_2$ в пределах 88–95 % или PaO_2 – в пределах 55–80 мм рт. ст. При беременности уровень $a(p)O_2$ целесообразно повысить до 92–95 %.

Из антибактериальных препаратов при лечении вирусно-бактериальных пневмоний назначаются комбинации цефалоспоринов последних поколений с макролидами (например, цефтриаксон, 4 г/сут., внутривенно капельно с азитромицином, 1 г/сут.), или цефалоспоринов с респираторными фторхинолонами (цефтриаксон в той же дозе с левофлоксацином, 500 мг 2 раза в сутки).

Курс антибактериальной терапии индивидуален, обычно он составляет от 7 до 14 дней.

С целью патогенетического лечения гриппозных пневмоний назначают кристаллоидные и коллоидные растворы, раствор глюкозы внутривенно, системные глюкокортикостероиды.

Для уменьшения проницаемости сосудистой стенки используют аскорбиновую кислоту, рутин, препараты кальция.

Таким образом, современное лечение гриппа и его осложнений должно быть комплексным и включает в себя актуальные противовирусные средства, рациональную антибиотикотерапию, использование средств патогенетической терапии и респираторной поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекционные болезни: Национальное руководство / Под ред. Н. Д. Юшука, Ю. Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
2. Иоанниди Е. А., Попов С. Ф., Александров О. В. // Вестник ВолгГМУ. – 2011. – № 4. – С. 39–41.
3. Иоанниди Е. А., Попов С. Ф., Александров О. В. // ВНМЖ. – 2011. № 2 (30). – С. 33–35.
4. Sullivan S. J., Jacobson R. M., Dowdle W. R., et al. // *Majo. Clin. Proc.* – 2010. – Vol. 85, № 1. – С. 64–76.