

# СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

**В России ежегодно регистрируют более 30 млн заболевших гриппом и острыми респираторно-вирусными инфекциями. В повседневной клинической практике акцент в лечении ОРВИ делается на применении симптоматических лекарственных средств (ЛС), направленных на ликвидацию основных проявлений заболевания. В качестве симптоматической терапии используются несколько классов ЛС: жаропонижающие, обезболивающие, антигистаминные, витамины. Наибольшее распространение в связи с удобством применения получили комбинированные препараты, обладающие жаропонижающим, обезболивающим, антигистаминным эффектами.**

*Ключевые слова: ОРВИ, комплексные симптоматические препараты, АнвиМакс*

**Н**а сегодняшний день вирусные инфекции являются ведущей причиной заболеваемости во всем мире. В России ежегодно регистрируют более 30 млн заболевших гриппом и острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), а ежегодные экономические потери от этих инфекций, по данным экспертов, составляют более 80 млрд руб. [1]. Огромный экономический ущерб от эпидемий гриппа и других ОРВИ обусловлен как прямыми затратами на лечение, так и косвенными, связанными с увеличением числа дней временной нетрудоспособности [2, 3].

## ■ ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА

В настоящее время известно более 200 вирусов, вызывающих гриппоподобные заболевания, некоторые из них открыты совсем недавно [1]. Информация об удельной частоте выявления тех или иных возбудителей ОРВИ существенно варьирует в зависимости от дизайна исследования, его длительности и сезона, возраста больных, вариантов отбора биологических образцов и методов верификации патогена, а также географической локализации. В результате анализа данных целой серии исследований этиологической структуры ОРВИ, проведенных в разных странах разными группами ученых, установлено, что к наиболее распространенным возбудителям относятся: риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцициальный вирус (РСВ), коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирусы и аденовирусы (табл. 1) [3].

Вирусы гриппа относятся к ортомиксовирусам, имеют сферическую форму. Внутренняя часть вируса состоит из полимерного комплекса (РА, РВ1, РВ2), рибонуклеопротеида и матричного протеина. Снаружи вирус покрыт оболочкой с двумя видами поверхностных антигенов – гемагглютинин (НА) и нейраминидаза (НА). За счет этих образований происходит прикрепление и внедрение вируса внутрь клетки хозяина. Поверхностные антигены обладают способностью к изменчивости, что обуславливает появление новых вирусов гриппа. Основной профилактической мерой по предотвращению развития эпидемий является массовая вакцинация насе-

ния. Вакцины разрабатываются ежегодно с учетом эпидемиологических данных о циркуляции штамма вируса на данной территории. Однако антигенный дрейф вируса гриппа может произойти уже после создания вакцины на текущий год.

В настоящее время отмечается тенденция к снижению частоты инфицирования вирусом гриппа (тип А – 12%, тип В – 3%) и росту активности других респираторных вирусов, в т. ч. парагриппа – до 50%, аденовирусов – до 5%, респираторно-синцициальных вирусов – 4%, а также энтеровирусов – 1,2%, смешанных инфекций – около 23% случаев [4]. К гриппу восприимчивы все возрастные категории людей. Эпидемии гриппа, вызванные серотипом А, возникают примерно каждые 2–3 года, а вызванные серотипом В – каждые 4–6 лет. Основной источник инфекции – больной человек. Быстрое распространение заболевания в короткие сроки обусловлено коротким инкубационным периодом, воздушно-капельным механизмом передачи, высокой восприимчивостью людей к ОРВИ и гриппу, а также отсутствием иммунитета у населения к новым антигенным вариантам вируса. Наиболее значимыми с эпидемиологической точки зрения являются многочисленные больные с легкими и стертыми клиническими формами заболевания.

## ■ ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Входными воротами инфекции является респираторный тракт, где вирусы реплицируются и репродуцируются в эпителиальных клетках слизистой оболочки. При гриппе патологический процесс развивается быстро, вслед за фазой репродукции вируса в клетках дыхательных путей развивает-

**Таблица 1. Этиологическая структура ОРВИ**

Возбудители	Распространенность, %
Риновирусы/энтеровирусы	12–45
Вирусы гриппа	6–4
Вирусы парагриппа	15–30
Респираторно-синцициальные вирусы	10–30
Коронавирусы	3–13
Метапневмовирусы	1,5–30
Бокавирусы	2–11
Аденовирусы	2–4

ся фаза вирусемии с характерными токсическими и токсико-аллергическими реакциями со стороны внутренних органов, прежде всего сосудистой и нервной систем. Результатом вирусемии, которая длится, как правило, 10–14 дней, является проникновение возбудителя во внутренние органы. Вирусный антиген определяется в крови, селезенке, лимфатических узлах, миндалинах и ткани головного мозга. Получены данные о способности вируса гриппа инфицировать лимфоциты и лейкоциты крови человека [5].

Главным звеном в патогенезе гриппа является поражение микрососудистой системы, возникающее в результате токсического действия вируса. Клинически нарушения микроциркуляции проявляются носовыми кровотечениями, геморрагической сыпью на коже и слизистых, кровоизлияниями во внутренние органы. При гриппе, в отличие от ОРВИ, наиболее выражен интоксикационный синдром. Клинически он характеризуется ознобом или зябкостью, резкой головной болью с локализацией в лобной области и висках, ломотой в мышцах, суставах, неприятными ощущениями при движении глазами или при надавливании на них, светобоязнью, слезотечением, резкой слабостью и вялостью – в первые дни заболевания эти симптомы доминируют над катаральными проявлениями. Головокружение и склонность к обморочным состояниям чаще встречаются у лиц юношеского и старческого возраста, рвота – преимущественно в младшей возрастной группе и при тяжелых формах заболевания у взрослых. У всех больных тяжелой формой нарушается сон, возникает бессонница, иногда – бред.

Уже в первые часы заболевания температура тела может достигать максимальных показателей – 39–40 °С. Снижается температура критически или ускоренным лизисом, продолжительность лихорадки более 5 суток может свидетельствовать о наличии осложнений. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются снижением артериального давления, приглушенностью сердечных тонов с нежным систолическим шумом на верхушке. Частота сердечных сокращений может соответствовать температуре, однако наиболее характерна относительная брадикардия, которая встречается примерно у 40% больных гриппом. Могут быть отмечены изменения на электрокардиограмме: удлинение интервала PQ, снижение или изоэлектричность зубца T имеют транзиторный характер. Развитие миокардита для гриппа не характерно (он встречается редко, чаще в сочетании с аденовирусной, микоплазменной инфекцией и при бактериальных осложнениях).

Клинические проявления ОРВИ, вызванных разными возбудителями, весьма схожи между собой и отличаются от таковых при гриппе. Поэтому точный диагноз ОРВИ ставится в единичных случаях лабораторной диагностики. Гриппу, в отличие от других ОРВИ, свойственны резко выраженные симптомы интоксикации, в то время как при парагриппе, аденовирусном и риносинцитиальном заболевании даже при высокой температуре выраженность интоксикации слабая, а при риновирусной инфекции может отсутствовать вовсе.

Клинически ОРВИ характеризуются симптомокомплексом поражений респираторного тракта на различных уров-

нях. Катаральный синдром проявляется сухостью и ощущением першения в горле, заложенностью носа. При объективном обследовании в первые дни заболевания отмечаются гиперемия и отечность лица, гиперемия шеи, инъекция сосудов склер, влажность глаз, слезотечение, умеренный конъюнктивит. Фарингит и тонзиллит встречаются преимущественно при аденовирусной этиологии заболевания, изолированный ларингит при парагриппе. При поражении ротоглотки отмечается яркая гиперемия слизистой оболочки нёба, дужек, задней стенки глотки. У некоторых больных выявляется зернистость мягкого нёба, реж – язычка и дужек.

Ринит является постоянным симптомом всех ОРВИ, однако имеет некоторые особенности при каждом из них: при гриппе умеренный, при парагриппе сопровождается выраженной отечностью слизистой оболочки носа, затрудненным дыханием и серозно-слизистым отделяемым; при аденовирусной инфекции, за счет экссудативного компонента, ринит проявляется еще большей отечностью слизистой с выраженной заложенностью носовых ходов и обильным отделяемым. Кроме этого, аденовирусная инфекция часто сопровождается развитием конъюнктивита, чаще одностороннего, лимфоаденопатии, увеличением печени.

**■ Гриппу, в отличие от других ОРВИ, свойственны резко выраженные симптомы интоксикации, в то время как при парагриппе, аденовирусном и риносинцитиальном заболевании даже при высокой температуре выраженность интоксикации слабая, а при риновирусной инфекции может отсутствовать вовсе**

Наиболее типичным признаком катарального синдрома является трахеобронхит. При аускультации (при отсутствии осложнений) дыхание везикулярное с жестким оттенком, иногда выслушиваются единичные сухие хрипы. На рентгенограммах визуализируется усиление сосудистого рисунка, расширение корней легких, что ошибочно может диагностироваться как пневмония. Клинически выраженные бронхиты и пневмонии развиваются при присоединении бактериальной инфекции, что в значительной мере обуславливает длительность и тяжесть заболевания. Пневмонии являются самым частым и нередко тяжелым осложнением гриппа и ОРВИ, возникающим на 3–4-й день болезни на фоне активной вирусной инфекции. Гриппозная пневмония обладает рядом специфических черт, обусловленных повреждающим действием на клетки свободных радикалов кислорода, нарушениями микроциркуляции, гемостаза, сурфактантной системы. Все это приводит к развитию отека легочной ткани. Рентгенологическая картина характеризуется очаговыми крупнофокусными затемнениями неоднородной структуры, полисегментарными или долевыми, нередко с вовлечением плевры. Особую опасность пневмонии представляют для пожилых пациентов, а также людей с сопутствующими хроническими заболеваниями. При появлении у больного на фоне картины выраженной интоксикации локаль-

ной боли в груди, одышки, цианоза необходима немедленная госпитализация больного.

В зависимости от уровня интоксикации и выраженности катарального синдрома грипп и другие ОРВИ могут протекать в легкой (60–65%), среднетяжелой (30–35%) и тяжелой формах (3–5%). При тяжелом течении заболевания поражение центральной нервной системы может сопровождаться явлениями менингизма.

## ■ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

В структуре мероприятий, направленных на улучшение ситуации по ОРВИ и гриппу, одно из важнейших составляющих – это рациональная фармакотерапия и профилактика, которая подразумевает комплексный и системный подход с учетом периода эпидемии [10]. На первом, предэпидемическом этапе особую значимость приобретает комплекс санитарно-оздоровительных мероприятий, средства специфической профилактики (вакцинация) и применение препаратов, повышающих неспецифическую резистентность организма (иммунокорректоры, адаптогены, поливитамины). Во время эпидемического подъема заболеваемости ведущую роль начинают играть этиотропные препараты, которые становятся средствами первой линии защиты и обладают прямым и ингибирующим действием на репродукцию вирусов. Основными требованиями, предъявляемыми к данным ЛС, являются: широкий спектр противовирусной активности, низкая токсичность, хорошее проникновение в мозговую ткань, отсутствие отрицательного влияния на иммунитет; подавление размножения вируса, сочетаемость с другими ЛС, доступность, удобные формы применения, высокая приверженность больного проводимой терапии.

При появлении типичных симптомов гриппа или ОРВИ уже в первые 24–48 ч необходимо использовать средства, предназначенные для интенсивной терапии (противовирусные препараты и индукторы интерферона) наряду с симптоматической терапией (противокашлевые, жаропонижающие, бронхолитические, антигистаминные препараты).

Необходимо отметить, что имеется целый ряд средств, которые потенциально действуют на различные этапы взаимодействия вируса и клетки: часть из них подавляет внеклеточные вирионы, другие препятствуют проникновению вируса внутрь клетки, третьи ингибируют процессы репликации, сборки вирусов на различных этапах и выход вируса из клетки [12–13]. Вместе с тем круг препаратов с реальной и достаточной противовирусной активностью, отвечающий вышеуказанным требованиям, прошедший многоцентровые клинические исследования и рекомендованный во всем мире к практическому применению, крайне ограничен. К данным препаратам относятся ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир, занамивир), блокаторы М2-белка вируса гриппа А (амантадин, римантадин).

Из блокаторов М2-каналов наибольшее распространение получил римантадин, активный в отношении вируса гриппа А [4]. Препарат известен с конца 1960-х гг., используется как для профилактики, так и для лечения гриппа А в период эпи-

демий у взрослых и детей от 2 лет и старше. Противовирусный эффект римантадина реализуется путем ингибирования синтеза М-белка вируса гриппа, при этом нарушается процесс репродукции и сборки полноценных вирионов. Опыт массового применения в течение последних 20 лет показал его эффективность, особенно при раннем назначении в первые дни заболевания. С терапевтической целью римантадин назначается не позднее 48 ч от появления первых симптомов заболевания у пациентов старше 14 лет в дозе по 100 мг 2 раза в сутки; у лиц старше 65 лет по 100 мг в сутки. Рекомендуемая длительность терапии составляет 3–5 дней. По отдельным данным, в США и Канаде резистентность вирусов к римантадину достигает 90% [5]. При этом российские исследователи считают, что в нашей стране эта цифра не превышает 20%, что объясняется относительной редкостью применения противовирусных средств для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ.

Противовирусные препараты – ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир и занамивир) активны в отношении вируса гриппа А и В. Наибольшее распространение получил озельтамивир. Препарат показан для лечения и профилактики гриппа А и В.

Озельтамивир является одним из наиболее безопасных противовирусных препаратов, достаточно редко его прием сопровождается тошнотой, рвотой, редко головные боли, головокружение, слабость и бессонница, как правило, не требующие отмены терапии. Занамивир обладает низкой биодоступностью, вследствие чего используется только в ингаляционной форме. Препарат позволяет сократить продолжительность симптомов заболевания и частоту осложнений гриппа. Препарат способен вызывать першение в горле, редко бронхоспазм, головные боли, головокружение. Несмотря на относительную новизну этой группы противовирусных средств, резистентность к ним вирусов гриппа не является редкостью. Уже в сезоне 2007–2008 гг. эксперты подразделения ВОЗ предупреждали о развившейся резистентности к озельтамивиру и занамивиру до 64% в различных странах мира. Стоимость препаратов является одним из сдерживающих факторов для широкого распространения препаратов данного класса на территории России [14].

В повседневной клинической практике акцент в лечении ОРВИ делается на применении симптоматических ЛС, направленных на ликвидацию основных проявлений заболевания. В качестве симптоматической терапии используются несколько классов ЛС: жаропонижающие, обезболивающие, антигистаминные, витамины [15].

Разнообразие симптомов ОРВИ определяет обширность списка симптоматических средств. Назначение каждого из них по отдельности оборачивается неудобством для пациента, наталкивается на психологический барьер, снижает приверженность к лечению и в конечном итоге замедляет процесс выздоровления. Одним из решений данной проблемы явилось создание комбинированных ЛС, позволяющих воздействовать на основные симптомы вирусной инфекции. Кроме удобства применения, комбинированные препараты обладают более низкой стоимостью, чем набор различных



ЛС. Одним из наиболее удачных препаратов в данной группе является АнвиМакс. Состав препарата включает парацетамол (360 мг), аскорбиновую кислоту (300 мг), кальция глюконат (100 мг), римантадина гидрохлорид (50 мг), рутозида тригидрат (20 мг в пересчете на рутозид), лоратадин (3 мг). С учетом состава препарат может применяться в качестве симптоматического лечения простудных заболеваний, гриппа и ОРВИ, сопровождающихся повышением температуры, болями в мышцах, головной болью, ознобом, а также как этиотропное лечение гриппа типа А.

Основное отличие препарата АнвиМакс от других комплексных противогриппозных средств заключается в наличии в составе римантадина блокатора М2-каналов вируса гриппа А. Кроме того, в отличие от сходных средств, препарат содержит лоратадин, способный купировать проявления ринореи без побочного седативного эффекта, присущего антигистаминным препаратам более ранних поколений. В состав препарата также входит аскорбиновая кислота. Она стимулирует выработку эндогенного интерферона, нормализует процессы перекисного окисления липидов, укрепляет сосудистую стенку, уменьшая ее проницаемость, и восполняет повышенную во время болезни потребность организма в аскорбиновой кислоте. Рутозид является ангиопротектором, уменьшает проницаемость капилляров, отечность и воспаление, укрепляет сосудистую стенку. Кальция глюконат как источник ионов кальция предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, обуславливающих геморрагические процессы при гриппе и ОРВИ, оказывает противоаллергическое действие.

Лихорадка, головная боль и миалгии при ОРВИ требуют применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые наряду с жаропонижающим действием обладают анальгетическим эффектом. Парацетамол, входящий в состав препарата, применяется на протяжении

нескольких десятилетий. С 1963 г. после включения в Британскую фармакопею парацетамол широко используется в медицинской практике в качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства. В настоящее время в Европе и Северной Америке потребляется до 24 млрд таблеток парацетамола ежегодно [6, 7]. Препарат не обладает противовоспалительным эффектом и относится к группе анальгетиков-антипиретиков, т. е. к препаратам, способным эффективно бороться с болью и лихорадкой любого происхождения. Выраженное анальгетическое действие препарата связано с его способностью накапливаться в центральной нервной системе, головном и спинном мозге и уменьшать образование простагландинов за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), контролирующего образование простагландинов из арахидоновой кислоты. Отсутствие ингибирующего эффекта в отношении ЦОГ-1 определяет незначительные риски ulcerогенного действия и диспепсии, что было показано в исследовании PAIN у пациентов с ОРВИ. В отличие от ацетилсалициловой кислоты и других групп НПВП, парацетамол не провоцирует бронхоспастические реакции, не оказывает значимого повреждающего действия на слизистую оболочку желудка и может применяться даже пациентами с язвенной болезнью. В отличие от метамизола парацетамол не обладает гематоксическим действием и не имеет таких побочных эффектов, как агранулоцитоз, апластическая анемия. Парацетамол признан препаратом выбора в педиатрической практике. Его безопасность для беременных женщин подтверждена результатами исследования ALSPAC, включившего 12 104 пациентки [10].

Таким образом, в повседневной практике с целью симптоматического лечения ОРВИ оптимальным представляется использование комбинированных препаратов, обладающих жаропонижающим, обезболивающим, противоотечным и ангиопротекторным эффектами.



#### ЛИТЕРАТУРА

- Sullivan KM, Monto AS, Longini IM. Estimates of the US health impact of influenza. *Am J Public Health*, 1993, 83: 1712-1716.
- Онищенко Г.Г. Эпидемиологическая обстановка в Российской Федерации и основные направления деятельности по ее стабилизации. М., 2002: 24-25.
- Turner R. Epidemiology, pathogenesis and treatment of the common cold. *Annals of allergy, asthma and immunology*, 1997, 78: 531-539.
- Skehel J. Amantadine blocks the channel. *Nature*, 1992, 358: 110-111.
- Hayden F, Couch R. Clinical and epidemiological importance of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Reviews in Medical virology*, 1992, 2: 89-96.
- Сидорова Л.Д., Бабанов С.А. Клиническая фармакология современного противовирусного препарата Эргоферон и его место в лечении острых респираторно-вирусных инфекций и гриппа. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 12.
- Якимова С.С. Рациональная фармакотерапия и профилактика гриппа. *Медицинский совет*, 2013, 5: 16-19.
- Исаева Е.И., Ровнова З.И., Полякова Т.Г., Вязов С.О. Частота выявления антигенов вирусов гриппа в лимфоцитах периферической крови доноров в зависимости от эпидемиологической активности вирусов гриппа А и В. *Вопр. вирус.*, 1993, 4: 146-9.
- Белосов Ю.Б., Зырянов С.К., Гуревич К.Г. Эффективность и безопасность лекарственных средств, применяемых при ОРВИ и гриппе. *РМЖ*, 2004, 12(2): 80.
- Wong K, Campitelli MA, Stukel TA, Kwong JC. Estimating influenza vaccine effectiveness in community-dwelling elderly patients using the instrumental variable analysis method. *Arch Intern Med*, 2012, 172: 484-491.
- Smith MB, Feldman W. Over-the-counter cold medications: a critical review of clinical trials between 1950 and 1991. *JAMA*, 1993, 269: 2258-2263.
- Малый В.П. и соавт. Грипп. Пособие для врачей. СПб., 2007.
- Pembrey M. The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a resource for genetic epidemiology. *European Journal of Endocrinology*, 2004, 151 (Suppl. 3): 125-129.
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б. Симптоматическая терапия при заболеваниях верхних дыхательных путей. *Справочник поликлинического врача*, 2007, 2.
- Шульдяков А.А., Кузнецов В.И., Ляпина Е.П. и др. Современные подходы к химиотерапии ОРВИ и гриппа - некоторые аспекты проблемы. *Трудный пациент*, 2010, 8(12): 4-7.