



генферон®

Острые респираторные
вирусные инфекции:
перспективы
противовирусной
терапии



А.А. Зайцев,

к.м.н., кафедра пульмонологии ГИУВ МО РФ
Государственный институт усовершенствования
врачей МО РФ

А.В. Горелов,

д.м.н., профессор, ФГУН «Центральный НИИ
эпидемиологии Роспотребнадзора»

О.И. Клочков,

д.м.н., Подольская больница

* Опубликовано: Журнал «Вестник семейной медицины» №5, 2009 г.

Дополнительную информацию о препарате Вы можете получить по тел.: (495) 992 66 28

Под термином острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в настоящее время понимают гетерогенную группу заболеваний, этиологическими агентами которых являются различные респираторные вирусы, преимущественно поражающие эпителий верхних дыхательных путей. ОРВИ сопровождаются рядом общетоксических симптомов – гипертермия, общее недомогание и местными реакциями (ринорея, першение и боль в горле, кашель).

Эпидемиология ОРВИ

Актуальность проблемы определяет чрезвычайно высокий уровень заболеваемости, ассоциированный с высокими экономическими потерями, прежде всего за счет косвенных издержек, связанных с потерей трудоспособности. В России официальная статистика ежегодно учитывает порядка 30 млн. случаев респираторных инфекций, составляющих более 40% дней нетрудоспособности в структуре общей заболеваемости [1]. Впрочем, стоит предположить, что реальное количество заболевших, часто не обращающихся за медицинской помощью, превышает официальные данные в 1,5 – 2 раза. Для некоторых категорий (лица из организованных коллективов – военнослужащие, обитатели домов престарелых) заболеваемость ОРВИ является традиционно более высокой, чем в общей популяции.

Этиологическими агентами ОРВИ являются респираторные вирусы – риновирусы, коронавирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), энтеровирусы, а также вирусы гриппа и парагриппа – рис. 1 [2, 3]. Вклад отдельных вирусов в развитие заболевания вариателен и зависит от возраста пациентов и времени года, однако известно, что риновирусы являются самыми частыми возбудителями во всех возрастных группах. Ежегодный вклад риновирусной инфекции в структуру ОРВИ составляет 30-50%, при этом в осенний период этиологическое значение риновирусов возрастает до 80% [3, 4]. Вирусы гриппа ответственны за 5-15% случаев ОРВИ, коронавирусы обуславливают до 15%, респираторно-синцитиальный

вирус (РСВ), аденовирусы и энтеровирусы встречаются значительно реже (<5%). Нередко (~5%) у больного простудой обнаруживают два и более вирусов.

Заболеваемость риновирусной инфекцией носит отчетливый сезонный характер с пиком в осенне-зимний период и снижением весной. Эпидемии гриппа чаще всего случаются в зимние месяцы, а заболеваемость РСВ-инфекцией остается стабильно невысокой в течение всего года. Наиболее часто респираторные инфекции регистрируются у детей (в среднем 6-8 эпизодов в год), тогда как у взрослых их частота составляет не более 2-4 эпизодов в год. Передача риновирусов осуществляется преимущественно контактно-бытовым путем (через руки при контакте с секретами, содержащими вирусные частицы, непосредственно от инфицированного человека или опосредованно через окружающие предметы). При гриппе преимущественным путем передачи инфекции является воздушно-капельный (через мелкодисперсный аэрозоль, содержащий вирусы, или при чихании инфицированного человека через крупные частицы респираторных секретов).

Клинические проявления ОРВИ

Вариабельность клинических проявлений ОРВИ обусловлена многообразием этиологических агентов данного заболевания. Впрочем, ввиду того факта, что наиболее актуальная сезонная заболеваемость, ассоциированная со значительным числом заболевших, обусловлена либо риновирусной инфекцией либо вирусами гриппа, необходимо акцентировать внимание на различие клинических симптомов актуальных инфекций.

Так, развернутая клиническая картина при поражении риновирусом наблюдается спустя 10-12 часов от заражения. Напротив, при гриппе инкубационный период может достигать 7 дней (в среднем 2 дня). Характерной чертой риновирусной инфекции является поражение эпителия носовой полости (клинически – насморк, чихание, ринорея). Лихорадка чаще отсутствует, наблюдается лишь небольшой субфебрилитет. Напротив, гриппозная инфекция манифестирует чаще всего с резкого подъема температуры тела до 38-40°C, сопровождающегося ознобом, болями в мышцах, головной болью и выраженной общей слабостью (табл. 1). Вирусы гриппа способны поражать эпителий как верхних, так и нижних дыхательных путей с возможным развитием острого трахеобронхита (клинически проявляется сухим, надсадным кашлем), бронхолита с синдромом обструкции. Для аденовирусной инфекции характерно развитие конъюнктивита или поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (гастрит, энтерит).

Общими для всех ОРВИ являются такие симптомы, как общее недомогание, вялость, апатичность, потеря аппетита, головные боли.

Рисунок 1. Этиологическая структура ОРВИ



Таблица 1. Сравнительные симптомы риновирусной инфекции и гриппа

Признак	Риновирусная инфекция	Грипп
Распространенность	30-50% среди всех ОРВИ	5-15%
Преимущественный путь заражения	Контактно-бытовой	Воздушно-капельный
Начало	Острое	Острое, с внезапным ухудшением состояния
Лихорадка	Отсутствует или субфебрильная	Высокая до 38-40°C
Симптомы интоксикации	Слабо выражены	Сильная головная боль, боль в глазах, мышцах, слабость
Катаральные явления	Насморк, чихание, ринорея	Сухой кашель, сухость и першение в горле, значительно реже заложенность носа, ринорея
Лимфаденит	Нет	Редко
Осложнения	Отит, синусит, обострение бронхиальной астмы и ХОБЛ	Острый бронхит, пневмония, неврологические нарушения, поражение сердечно-сосудистой системы, почек, обострение бронхиальной астмы и ХОБЛ, синдром Рейе

Течение риновирусной инфекции, которую, как правило, называют попросту простудой, нетяжелое и кратковременное (5-7 дней). Вирусы же гриппа относятся к наиболее опасным возбудителям, ассоциированным с высокой частотой развития осложнений, и, в ряде случаев, с фатальными исходами заболевания. Средняя продолжительность заболевания составляет 7–10 дней. Тяжесть течения гриппа и развитие осложнений зависят от возраста, иммунного статуса и наличия сопутствующей патологии [2, 5]. Наиболее тяжелые формы заболевания отмечаются у детей младшего возраста (до 4 лет), лиц старше 60–65 лет, а также у людей с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, нарушениями обмена веществ и функций иммунной системы. Степень тяжести определяется выраженностью симптомов общей интоксикации - гипертермии, неврологических симптомов, геморрагического синдрома и пр. В случае легкой формы гриппа, температура тела может оставаться нормальной или повышаться до 38°C, симптомы инфекционного токсикоза слабо выражены или отсутствуют. Среднетяжелая степень характеризуется повышением температуры тела в пределах 38,5-39°C, умеренно выраженным инфекционным токсикозом, слабостью, головной болью. Для тяжелой степени характерно повышение температуры тела до 40-40,5°C, головокружение, бред, судороги, галлюцинации, рвота. Гипертоксическая форма сопровождается выраженным гипертермическим, менингоэнцефалитическим и геморрагическим синдромом. В числе особенностей течения гриппа у детей можно выделить развитие таких симптомов, как сонливость, тошнота, рвота, боли в животе, диарея. У пациентов пожилого и старческого возраста гриппозная инфекция нередко протекает с преимущественным поражением нижних отделов респираторного тракта

(клинически - свистящие хрипы, кашель с отделением мокроты и пр.).

Нередко вирусная инфекция предрасполагает к развитию осложнений, наиболее частыми из которых являются отит (в детском возрасте) и синусит (у взрослых). Развитие пневмонии нехарактерно для риновируса, напротив, при гриппе пневмония развивается у 5–38% пациентов с гриппом А и у 10% с гриппом В [5]. Чаще всего пневмония на фоне гриппа наблюдается у пожилых пациентов и у лиц с сопутствующей патологией (сахарный диабет, сердечная недостаточность, заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких - ХОБЛ)).

Диагностика ОРВИ

Рутинная диагностика ОРВИ основывается на анализе клинической картины и эпидемиологической ситуации в регионе. Стоит отметить, что в отсутствие подтвержденной эпидемической вспышки той или иной инфекции, диагностическая ценность клинической картины в определении этиологии заболевания невелика. Напротив, при эпидемии гриппа актуализировать возбудителя на основании клинической картины удается до 80% случаев.

Основным лабораторным методом идентификации гриппозной инфекции является обнаружение вируса с помощью флуоресцирующих антител (экспресс-метод - результат в течение 2-3 часов). Диагностика риновирусной инфекции чаще всего не проводится, ввиду «легкости» процесса. Перспективным методом для обнаружения риновируса является использование полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Профилактика и лечение ОРВИ

Важнейшим методом профилактики ОРВИ является вакцинация. К сожалению, многообразие серотипов риновируса делает маловероятной перспективу создания эффективной вакцины, поэтому широкое распространение получила вакцинация против гриппа. В зависимости от технологии изготовления, вакцины делятся на два класса: живые и инактивированные. Несмотря на неинвазивный путь введения (интраназальный) и низкую стоимость живых вакцин, они обладают реактогенностью и целым рядом противопоказаний, в этой связи для массовой вакцинации рекомендованы инактивированные вакцины. Вакцинация против гриппа рекомендована следующим категориям: лица старше 50 лет; взрослые и дети, страдающие хроническими бронхолегочными (включая бронхиальную астму) и сердечно-сосудистыми заболеваниями; пациенты отделений сестринского ухода (обитатели домов престарелых) любого возраста, имеющие хронические заболевания; взрослые и дети, подлежащие постоянному медицинскому наблюдению и находившиеся на стационарном лечении в предшествующем году по поводу метаболических расстройств (включая сахарный диабет), заболеваний почек, гемоглобинопатии, иммуносупрессии (включая медикаментозную и вызванную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)); дети и подростки, длительно лечившиеся аспирином и имеющие риск развития синдрома Рейе после перенесенного гриппа; женщины, находящиеся во II и III триместрах беременности; врачи, медсестры и другой персонал больниц и амбулаторных учреждений; сотрудники отделений сестринского ухода, в том числе сотрудники социальных учреждений, осуществляющие на дому уход за лицами, входящими в группы риска; члены семей лиц, входящих в группы риска.

К сожалению, ввиду отсутствия эффективных вакцин против риновируса и других возбудителей ОРВИ, потребность в эффективных средствах для этиотропной терапии ОРВИ сохраняет свою актуальность. До настоящего времени возможности специфической этиотропной фармакотерапии ОРВИ были ограничены наличием в арсенале врачей опять-таки лишь противогриппозных средств. К их числу относятся блокаторы М2-каналов (римантадин, амантадин) и ингибиторы нейроминидазы (осельтамивир, занамивир). Первые активны в отношении вируса гриппа А, тогда как ингибиторы нейроминидазы эффективны как против вируса гриппа А, так и В. При гриппе применение данных препаратов характеризуется доказанным клиническим и высоким профилактическим эффектом (до 80%) [7]. К сожалению, как римантадин, так и осельтамивир и занамивир не лишены ряда недостатков. В первую очередь, речь идет о быстром развитии резистентности вирусов гриппа к данным средствам. Так по данным ВОЗ (WHO Collaborating Center for Reference and Research on Influenza at CDC) резистентность к римантадину в США и Канаде достигает 90%, к осельтамивиру до 64% [8, 9]. Помимо этого, ингибиторы нейроминидазы характеризуются высокой

стоимостью. Назначение специфической противовирусной терапии целесообразно в случае вероятного развития гриппозной инфекции в первые двое суток от появления симптомов заболевания. Применение осельтамивира рекомендовано у пожилых пациентов, при наличии факторов риска развития осложнений (сахарный диабет, сердечная недостаточность, иммуносупрессии, ХОБЛ, заболевания печени и почек); в случае предполагаемого инфицирования вирусом H5N1 (птичий грипп) и вирусом H1N1, в остальных случаях возможен прием римантадина.

Важнейшим недостатком блокаторов М2-каналов и ингибиторов нейроминидазы является воздействие лишь на вирусы гриппа, в то время как частым возбудителем простуды является риновирусная инфекция, в отношении которой до настоящего времени не существует эффективных средств этиотропного лечения. В этой связи особую актуальность приобретают препараты, относящиеся к группе интерферонов и индукторов синтеза интерферона. Преимущества данных препаратов основаны на противовирусном действии интерферона (ИФН) вне зависимости от вида возбудителя инфекции, а также на иммуномодулирующих свойствах ИФН.

Система ИФН является естественной защитной системой организма, ее основная роль - ингибирование репликации вирусов. Сывороточный ИФН является одним из первых барьеров, препятствующих вирусной экспансии. Супрессия выработки собственного ИФН сопровождается риском высокой частоты заболеваемости ОРВИ, осложненным течением инфекции. Среди причин снижения синтеза ИФН выделяют генетические факторы, стресс, недостаток витаминов и микроэлементов. Нарушение синтеза интерферонов особенно характерно для часто болеющих детей, беременных женщин, пожилых людей.

Выделяют три основных типа интерферонов - ИФН- α , ИФН- β и ИФН- γ . Все они в той или иной степени обладают противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антипролиферативным эффектами - табл. 2 [10]. Наиболее выраженным противовирусным эффектом обладает ИФН- α , в то время как для ИФН- γ более характерны иммуномодулирующие свойства.

Противовирусный эффект ИФН- α опосредован активацией ряда внутриклеточных ферментов, ингибирующих репликацию вирусов. Иммуномодулирующее действие проявляется, в первую очередь, усилением клеточно-опосредованных реакций иммунной системы, что повышает эффективность иммунного ответа в отношении вирусов и внутриклеточных паразитов. ИФН- α активизирует натуральные киллеры, которые лизируют пораженные вирусом клетки. Помимо этого, под действием ИФН- α повышается активность Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов [10]. ИФН- α стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию ими антител, активизирует моноцитарно-макрофагальную систему и фагоцитоз. Под воздействием ИФН- α повышается экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости I типа, что увеличивает вероятность распознавания инфицированных клеток клетками иммунной системы. Активизация под воздействием интерферона

Таблица 2. Классификация и действие интерферонов [10]

Характеристика	α -интерфероны	β -интерфероны	γ -интерфероны
Противоопухолевое действие	сильное	сильное	умеренное
Противовирусная активность	Сильная	сильная	слабая
Иммуномодулирующая активность	умеренная	умеренная	сильная
Индукторы	вирусы	вирусы	антигены
Основные клетки-продуценты	Макрофаги	Эпителий, фибробласты	T-лимфоциты, НК-клетки

лейкоцитов, содержащихся во всех слоях слизистой оболочки, обеспечивает их активное участие в ликвидации патологических очагов; кроме того, за счет влияния интерферона достигается восстановление продукции секреторного иммуноглобулина А [10, 11].

Эффективность применения интерферонов для лечения и профилактики ОРВИ подтверждена целым рядом клинических исследований. В частности, в двух плацебо-контролируемых исследованиях показано, что эффективность профилактического использования лейкоцитарного человеческого интерферона для интраназального применения составила 87% и 79% [12,13]. В другом эксперименте эффективность интерферона у искусственно зараженных риновирусом пациентов достигала 90% [14]. Наконец, авторитетный обзор, включавший только плацебо-контролируемые исследования, подтвердил профилактическое действие интраназально применяемого ИФН в отношении ОРВИ [15]. Было установлено, что интерфероны при интраназальном применении обладают сильным профилактическим действием в условиях эксперимента (профилактическое действие в 46-54% случаев), существенно превосходя плацебо. Несколько меньшая эффективность отмечалась при простуде, возникающей в естественных условиях (профилактическое действие от 24% до 27%). Отмечается, что при применении интраназальных интерферонов, особенно у детей, возможны нежелательные реакции: появление кровянистых выделений из носа, аллергические реакции, гриппоподобные симптомы, сонливость.

Напротив, создание рекомбинантного ИФН- α в традиционной для педиатрической практики суппозиторной форме позволяет предотвратить побочные эффекты, возможные при интраназальном введении ИФН. Кроме того, применение в форме суппозитория обеспечивает длительную циркуляцию интерферона в организме (до 12 часов). Показано, что рекомбинантный ИФН- α в форме суппозитория эффективен как для профилактики, так и для лечения ОРВИ у детей – его применение сокращает сроки клинического выздоровления больных, уменьшает степень выраженности симптомов заболевания [16].

В недавно проведенном сравнительном рандомизированном проспективном исследовании препаратов Генферон®Лайт и Виферон была показана высокая эффективность и безопасность суппозиторных форм рекомбинантного ИФН- α при лечении ОРВИ у детей [17].

Эффективность препаратов оценивалась на основании скорости регресса симптомов ОРВИ, частоты элиминации вируса, наличия или отсутствия осложнений ОРВИ в отдаленном периоде. Безопасность оценивалась на основании частоты возникновения нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений. В ходе исследования нежелательных явлений не возникло ни у одного пациента.

Несмотря на то, что исходное состояние детей в группе, получавшей Генферон®Лайт, было тяжелее (выраженность симптоматики ОРВИ оценивалась в баллах с помощью мультипараметрической таблицы), использование обоих препаратов оказалось одинаково эффективным. При применении препаратов Генферон®Лайт (125 000 МЕ ректально 2 раза в день в течение 5 дней) и Виферон (150 000 МЕ по аналогичной схеме) в составе комплексной терапии ОРВИ на 5-й день лечения у большинства больных нормализовалась температура тела, уменьшились катаральные явления, улучшилось общее самочувствие. Элиминация возбудителя ОРВИ наблюдалась практически у всех больных в обеих группах. При этом в группе Генферона®Лайт она наблюдалась чаще (у 89% больных) по сравнению с контрольной группой (53%). Таким образом, препарат Генферон®Лайт в дозе 125 000 МЕ при применении для лечения ОРВИ у детей показал высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность, аналогичную препарату Виферон в дозе 150 000 МЕ.

Еще одной группой препаратов для профилактики и лечения ОРВИ являются индукторы эндогенного интерферона (табл. 3).

Механизм действия препаратов данной группы связан с индукцией синтеза в организме человека собственных интерферонов в концентрациях, обладающих противовирусной активностью и циркулирующих в течение длительного времени. Индукторы эндогенного ИФН обладают хорошей переносимостью, их

Таблица 3. Классификация индукторов интерферона [10,18]

Синтетические соединения	
Низкомолекулярные ароматические углеводороды	Тилорон Неовир Циклоферон
Полимеры (двуспиральная РНК)	Полудан
Природные соединения	
Низкомолекулярные (полифенолы)	Госсипол
Высокомолекулярные производные полифенолов	Кагоцел
Полимеры (сшитые двуспиральные РНК)	Ларифан Ридостин

использование позволяет увеличить концентрацию интерферонов в пределах физиологической нормы [19]. Однако использование препаратов данной группы характеризуется непостоянством профилактического и лечебного эффектов в плацебо-контролируемых исследованиях. Одной из возможных причин неэффективности индукторов ИФН является их использование у пациентов с супрессией выработки эндогенного ИФН. К этой категории относятся пациенты с хроническими заболеваниями внутренних органов и вторичными иммунодефицитами. Кроме того, эффект индукторов на концентрацию ИФН в сыворотке крови является отсроченным, что обуславливает их меньшую эффективность при назначении в терапевтических целях.

Таким образом, для оптимизации этиотропной терапии и профилактики ОРВИ рекомендуется следующий подход. В предэпидемический период с профилактической целью необходимо проведение вакцинации против

гриппа. В дополнение к вакцинации часто болеющим пациентам, детям, лицам из организованных коллективов рекомендуются препараты рекомбинантного ИФН.

Интерфероны также следует применять для экстренной профилактики во время сезонного подъема заболеваемости ОРВИ.

В случае наступления эпидемии гриппа, как дополнение к специфической профилактике назначается рекомбинантный ИФН с римантадином и осельтамивиром.

При заболевании гриппом назначается специфическая противовирусная терапия (римантадин, осельтамивир, занамивир). Пожилым пациентам, при сопутствующей патологии, при различных иммуносупрессивных состояниях, а также детям специфическую терапию целесообразно сочетать с применением препаратов рекомбинантного ИФН. При риновирусной этиологии заболевания терапия препаратами ИФН является методом выбора.

Литература

1. По данным отчетов Федерального государственного учреждения здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора РФ». Available at: <http://www.fcgsen.ru/>
2. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. М.: Бином; 2000; 192.
3. Синопальников А.И. Простуда. В книге «Внебольничные инфекции дыхательных путей». Москва 2007: Премьер МТ, Наш Город; 131-144.
4. Gwaltney J.M.Jr. The common cold. In: Mandell G.L., Bennet J.F., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases, 5th edn. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 651-65.
5. Nicholson K. G. Managing influenza in primary care. Blackwell Science, 1999; 106 p.
6. Зайцев А.А., Клочков О.И., Миронов М.Б., Синопальников А.И. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, лечение и профилактика. Пособие для врачей. Москва 2008, с. 37.
7. Jefferson T., Demicheli V., Rivetti D., Jones M., Di Pietrantonj C., Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. Lancet 2006; 367(9507):303-13.
8. Available at: <http://www.cdc.gov/search/>
9. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2008–2009 influenza season. Available at: http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommended_compositionFeb08FullReport.pdf
10. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М., «ГЭОТАР-Медиа», 2005
11. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. Смоленск, 1997
12. Hayden F.G., Albrecht J.K., Kaiser D.L., Gwaltney J.M. Jr. Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intranasal alpha 2-interferon. N. Engl. J. Med. 1986; 314: P. 71-75.
13. Herzog C., Berger R., Fernex M., et al. Intranasal interferon (rIFN-alpha A, Ro 22-8181) for contact prophylaxis against common cold: a randomized, double-blind and placebo-controlled study. Antiviral Res. 1986; 6: P. 171-176.
14. Higgins P.G., Al-Nahib W., Wilman J., Tyrrell D.A. Interferon-beta ser as prophylaxis against experimental rhinovirus infection in volunteers. J. Interferon Res. 1986; 6: P. 153-159.
15. Jefferson T.O., Tyrrell D. Antivirals for the common cold. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005; 3: CD002743.
16. Заплатников А.Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей. Лечащий врач. 2006; 9: С. 50-56.
17. Available at: <http://www.biocad.ru/>
18. Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Consilium Medicum. 2005; 10.
19. Ершов Ф.И., Н.В.Касьянова, Полонский В.О. Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ? Consilium Medicum. Инфекция и антимикробная терапия. 2003; 5: С. 56–59.



