

Предполагаемый пик сезона гриппа: что нового?

Л.А. Палатная

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Каждый год в октябре-ноябре начинается сезон заболеваемости гриппом и респираторными вирусными инфекциями. Существует более 200 видов возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Как узнать, какой именно возбудитель вызвал у пациента заболевание? (рис. 1).

Каждый вирус имеет свою «маску», свои клинические проявления, и в зависимости от того, какой отдел респираторного тракта поражен, мы можем поставить предварительный диагноз той или другой острой респираторной вирусной инфекции. Конечно, самая опасная инфекция – грипп. И мы боимся не столько гриппа, сколько его осложнений.

	месяцы	12	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11
Грипп	РНК												
Парагрипп	РНК												
Риновирус	РНК												
РС-вирус	РНК												
Энтеровирус	ДНК												
Коронавирус	РНК												
Метапневмовирус	РНК												
Аденовирус	ДНК												

Рис. 1. Сезонное распределение возбудителей вирусных инфекций

На рисунке 2 представлены результаты эпидемиологического сезона 2017–2018 гг., который мы уже пережили (проф. Голубовская О.А.). Это был эпидсезон средней интенсивности, пик его попал на восьмую неделю 2018 года, на конец февраля. Тогда преобладал грипп В (89,9%). Им заболело около 6 миллионов населения нашей страны (со 2 октября 2017 по 20 мая 2018 зарегистрировано 5 700 000 случаев), что составило 14640,4 случая гриппа и ОРВИ на 100 тыс. населения. Погибло семь человек, из них четверо детей (возраст умерших взрослых – 25–47 лет), при этом ни один из умерших не был привит против гриппа. Всего было вакцинировано против гриппа 182 780 (0,5%) человек.

Если сезон 2017–2018 гг. мы встречали с тремя вирусами гриппа: А/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-likevirus, А/HongKong/4801/2014 (H3N2)-likevirus и В/Brisbane/60/2008-like virus, то сейчас прогноз на сезон 2018–2019 выглядит следующим образом: вирус А/Michigan/45/2015

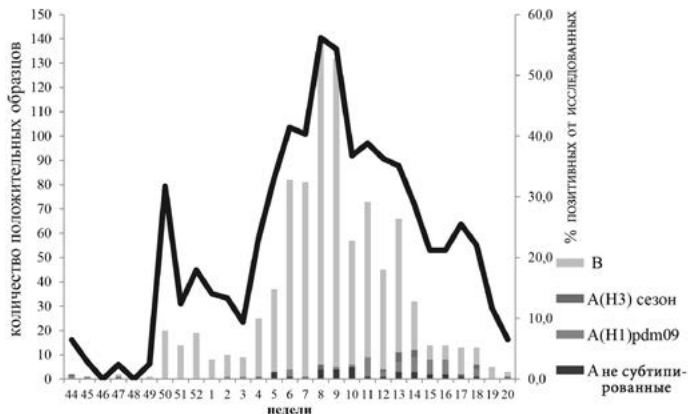


Рис. 2. Особенности сезона гриппа 2017–2018 (Украина, Центр общественного здоровья) (профессор Голубовская А.А.)

(H1N1) и два новых вируса гриппа – A/Singapore/INFIMH/2016(H3N2)-likevirus и вирус гриппа B/Colorado/06/2017-like virus. Антигенная структура поверхностных антигенов вируса гриппа периодически меняется. В межэпидемический период возникают точечные мутации – так называемый антигенный дрейф, следствием которого может быть эпидемия гриппа (проф. Чернышова Л.И.) [1]. Эпидемии гриппа, обусловленные вирусом гриппа А, возникают приблизительно каждые 2–3 года. Если же наблюдаются значительные изменения в одном или обоих поверхностных антигенах – нейраминидазе или гемагглютинине – могут возникать пандемии, как это было в 2009 году с калифорнийским гриппом А (H1N1).

В США в нынешний эпидсезон 2017/2018 было госпитализировано 900 тыс. человек

(30 453 – лабораторно подтвержденных; 103,1 на 100 тыс. населения). Вирус гриппа унес жизни 80 000 людей (погибло 8,9% заболевших) (проф. Голубовская О.А.).

Факторами риска среди госпитализированных были: бронхиальная астма (19,1%), сердечно-сосудистые заболевания (51,6%), хронические заболевания (29,8%), иммуносупрессия (17,7%), метаболические расстройства (44,6%), неврологические заболевания (29,4%), ожирение (35,7%), беременность (28%), заболевания почек (21,8%).

При этом 181 смертельный случай зарегистрирован среди детей разного возраста, 50,9% из них – дети из групп повышенного риска (с заболеваниями нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, с хромосомными аномалиями, иммунодефицитом и т.д.), 51,6% имели подтвержденную бактериальную суперинфекцию (рис. 3, 4) [2].

Группы риска по возникновению осложнений при гриппе:

- дети в возрасте до 2 лет;
- лица в возрасте старше 65 лет;
- лица с хроническими заболеваниями легких (хроническое обструктивное заболевание легких – ХОЗЛ);

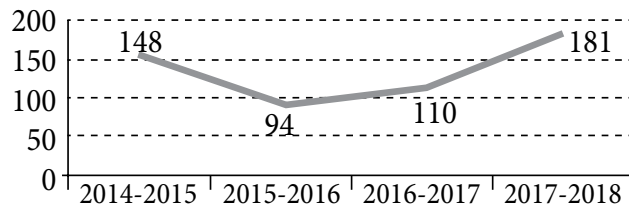


Рис. 3. Количество смертельных случаев гриппа среди детей в США за период 2014–2018 гг.

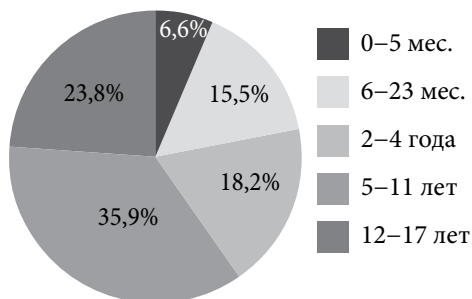


Рис. 4. Возрастная структура педиатрической смертности в эпидемиологический сезон 2017–2018 гг. (США)

- лица с неврологическими и нейрорпсихическими расстройствами;
- лица с иммунодефицитными состояниями (ВИЧ и т.д.) и те, которые получают иммуносупрессивную терапию;
- пациенты с сахарным диабетом;
- беременные и роженицы (до 2 недель после родов);
- пациенты в возрасте до 19 лет, получающие терапию ацетилсалициловой кислотой по поводу гематологических или сердечно-сосудистых заболеваний;
- пациенты с ожирением;
- лица, которые находятся в хосписах, домах для престарелых людей [3].

Наименее устойчивы к вирусам гриппа люди пожилого и старческого возраста, беременные, дети до 3 лет и лица с сахарным диабетом 1-го типа (Центр общественного здоровья).

Вирус гриппа А (H1N1) «Мичиган», известен такими типичными симптомами,

как головная боль, слабость, сонливость, температура тела 38,7–40°C на протяжении 3 дней, сухой кашель, обильная потливость, боль в груди, ломота и боль в суставах.

Однако, сегодня самый опасный из этих штаммов – вирус гриппа А (H3N2) «Сингапур», который грозит тяжелым течением и тяжелыми осложнениями, возможен и летальный исход. Первые признаки заболевания могут появиться через 12–48 часов в виде кашля и насморка. Клинические симптомы заболевания: острое начало в течение 4–5 дней, боль в груди и в мышцах, высокая температура тела (до 40°C), светобоязнь и слезотечение, резкая слабость, заложенность носа и боль в горле, может быть диарейный синдром.

Не следует забывать общую клинику гриппа.

Инкубационный период – от нескольких часов до 1–2 дней, может быть до 5 дней.

Острое начало заболевания, гипертермия (38–41°C), озноб, хотя иногда может быть субфебрильная или нормальная температура тела.

Отличает грипп от других заболеваний ярко выраженный интоксикационный синдром в первые сутки заболевания (внезапное появление лихорадки, миалгии, головная боль, ломота во всем теле, боль в глазных яблоках, мышцах спины, боль за грудиной, светобоязнь, рвота, вялость, сонливость).

При тяжелой токсической форме гриппа может возникать бред, галлюцинации, геморрагические высыпания на коже.

При слабо выраженном катаральном синдроме может наблюдаться инъекция сосудов склер, гиперемия задней стенки

глотки, мягкого неба, боль в горле, ощущение сухости в носу и глотке, сухой кашель, боль за грудиной, выделений из носа в начальный период нет, иногда могут наблюдаться диарея и рвота.

Подход к лечению гриппа

Все мы знаем, что грипп – это высококонтагиозная респираторная вирусная инфекция. Существует протокол № 499 (от 16 июля 2014 г.) – унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи взрослым и детям, больным гриппом. В нем указаны необходимые действия врача: назначение постельного режима, употребление большого количества жидкости, противовирусные лекарственные средства (сегодня это только ингибиторы нейраминидазы – осельтамивир и занамивир), жаропонижающие препараты, патогенетическое лечение.

Возникает вопрос: отказались ли мы от этого протокола? 24 ноября 2016 году Минздрав направил письмо руководителям структурных подразделений по вопросам здравоохранения областных и Киевской городской государственных администраций и Украинскому центру гриппа и ОРВИ с просьбой принять к сведению информацию о применении групп препаратов при ОРВИ у детей. В своих рекомендациях МЗ сделал акцент на недопустимости полипрагмазии в лечении ОРВИ и гриппа у детей. Чтобы лечить грипп, нужна точная лабораторная диагностика, необходимы быстрые экспресс-тесты. Согласно этому протоколу Минздрав не рекоменду-

ет использовать: антибиотики, противовирусные препараты (кроме ингибиторов нейраминидазы), интерфероны, антигистаминные препараты, сиропы от кашля, комбинированные лекарства от простуды, витамины и растительные средства.

Отдельно следует сказать об эффективности назначения ингибиторов нейраминидазы.

Эффект от применения препарата ингибитора нейраминидазы, отмечается в первые 24–48 часов от начала заболевания. Однако если в 2009 году был зафиксирован эффект от его применения, выражающийся в снижении продолжительности заболевания на 24 часа, а в 2012 году отмечено незначительное сокращение продолжительности симптомов гриппа у детей, то в 2014 году побочные эффекты возникали намного чаще, чем лечебные [4, 5].

Эффективность ремантадина и амантадина в 2014 году не превышала плацебо или парацетамол [6, 7].

На чем же остановиться врачу во время эпидсезона гриппа?

Представляем результаты исследования **Эхинацея против осельтамивира** [8]. Оба препарата прошли параллельное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности на базе 29 заведений общей практики в Среднечешском крае Чехии.

473 пациента европеоидной расы с ранними симптомами гриппа (до 48 часов) были распределены на 2 группы:

- 203 человека в группе, получавшей экстракт эхинацеи в виде горячего напитка в течение 10 дней;
- 217 пациентов в группе, получавшей осельтамивир на протяжении первых 5 дней и плацебо – последующие 5 дней.

Для проведения анализа гематологических и метаболических параметров брали образцы крови до и после лечения. В результате исследования клинические показатели оказались практически идентичными для обеих групп. Ни в один из дней лечения не было продемонстрировано статистически значимое преимущество осельтамивира перед эхинацеей. Ослабление симптомов заболевания на 3-й, 5-й и 10-й дни от начала лечения составило:

- 1,5%; 50,2% и 90,1% для пациентов, получавших сироп эхинацеи;
- 4,1%; 48,8% и 84,8% для пациентов, получавших осельтамивир соответственно.

В общей сложности, на терапию эхинацеей до истечения 10-го дня не ответили 9,9% пациентов и 15,2% – на терапию осельтамивиром.

Согласно результатам исследования горячий напиток на основе экстракта эхинацеи оказывал равнозначный терапевтический эффект, имея при этом меньше противопоказаний и нежелательных реакций. Успех терапии ингибиторами нейраминидазы зависит от чувствительности вирусов к этим препаратам. Не была получена информация о развитии резистентности гриппа к препаратам на основе эхинацеи (*Echinacea purpurea*). А их эффективность

была показана в отношении вирусов гриппа H1N1, H3N2, H5N1, H7N7 и H1N1pdm2009, включая подтипы H1N1, которые имели резистентность к осельтамивиру.

В настоящее время согласно данным доказательной медицины арсенал противовирусных препаратов для лечения гриппа очень ограничен. Это ингибиторы нейраминидазы – осельтамивир и занамивир, причем эти препараты действуют только на вирусы гриппа. А если это не грипп, а другая респираторная вирусная инфекция – какая может быть альтернатива?

Какой препарат выбрать? Какой препарат используют в странах Европы?

Эсберитокс – имеет большую доказательную базу среди растительных препаратов. Этот препарат используется в Европе более 70 лет и является препаратом выбора при ОРВИ. Его доказательная база – более 20 признанных международных исследований и публикаций в Кокрановской библиотеке (электронная база данных, куда входят результаты всех исследований, основанных на научных доказательствах). Препарат четырехкомпонентный, содержит сухую вытяжку туи, бабтисии и эхинацеи в определенных соотношениях.

Именно туя оказывает непосредственный противовирусный эффект (стимуляция фагоцитоза, пролиферация Т-клеток, повышение уровня интерлейкина-2, ускорение дифференцирования В-лимфоцитов).

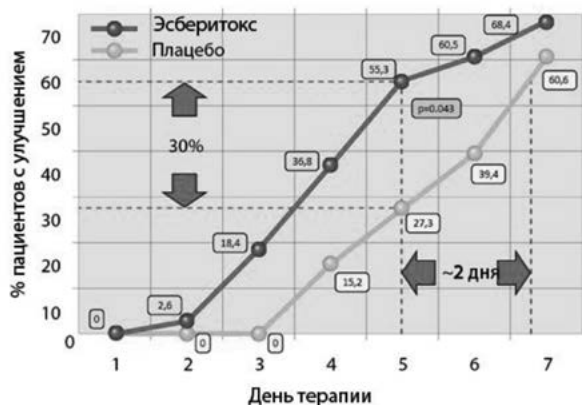


Рис. 5. Оценка эффективности препарата Эсберитокс у пациентов с ОРВИ (на основании данных рандомизированного плацебо-контролируемого исследования; стандарт GCP)

Бабтизия ускоряет формирование Т-лимфоцитов и продукцию антител, цитокинов (IL-8).

Эхинацея активирует макрофаги, Т-киллеры, Т-лимфоциты, повышает синтез интерферона, увеличивает количество циркулирующих нейтрофилов, блокирует гиалуронидазу (прямая и опосредованная противовирусная активность). Кроме этого, обладает антимикробной активностью по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*.

Большое количество исследований проводилось в Германии еще с конца XX ст. На рисунке 5 приведены результаты рандомизированного плацебо-контро-

лируемого исследования (стандарт GCP), в котором приняло участие 263 пациента*.

На 5-й день лечения в группе пациентов, получавших препарат Эсберитокс, количество пациентов с улучшением было достоверно на 30% больше, а выздоровление наступало на 2 дня раньше, чем у пациентов, которые получали плацебо. Немецкие исследователи пришли к выводу, что прием препарата Эсберитокс в первые дни заболевания сокращает длительность и облегчает течение болезни, ускоряет выздоровление при респираторных вирусных инфекциях.

Приводим результаты клинического открытого мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования по эффективности применения препарата Эсберитокс у детей с ОРВИ, проводимого под руководством академика НАМН Украины, заведующего кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, профессора В.Г. Майданника [9]. Исследование проводилось в разных регионах Украины (Полтава, Черновцы, Киев, Днепр).

Было исследовано 302 пациента со среднетяжелым течением ОРЗ в возрасте от 4 до 15 лет. Оценивались местные проявления ОРЗ (боль в горле/першение, гиперемия ротоглотки, отек миндалин, заложенность носа, кашель) и интоксикационный синдром (лихорадка, головная боль, недомогание). Четырехразовый клинический мониторинг проводился на 1-й, 3-й, 5-7-й и 10-й день. Согласно анализу Интегральной шкалы

*C Hentschel, HH Zeppelin, R Kohnen, G Kohler, P Wustenberg, E Ernst Clinical efficacy of Esberitox in common cold - results of a (GCP) randomised double-blind placebo-controlled multicenter study FACT: focus on alternative and complementary therapies, 1997, 2(4), 189 | added to CENTRAL: 30 квітня 2008 | 2008 Issue 2

оценки результатов лечения было показано, что на 10-е сутки наступило полное выздоровление у 83,7% пациентов, значительное улучшение – у 14,9%. Показатель интегральной шкалы оценки удовлетворенности результатами лечения: на 3-и сутки лечением были удовлетворены 94,9% пациентов, на 10-е сутки – 98,7% пациентов. Переносимость препарата Эсберитокс отмечена как: «очень хорошая» наблюдалась у 48,7% детей, «хорошая» – у 50,3% детей.

В результате исследования было установлено, что только в группе пациентов, получающих Эсберитокс, на 3-й день лечения системные проявления заболевания не регистрировались у 8,5% детей, выраженные признаки ОРЗ уже на 3-и сутки отсутствовали, в других группах в этот временной период

они еще сохранялись. Стоит отметить также, что только в группе пациентов, получающих Эсберитокс, на 3-й день лечения отмечалось уменьшение выраженности симптомов заболевания в 4,2 раза (таблица, рис. 6).

В результате исследования был сделан вывод: применение препарата Эсберитокс в комбинации с базисной и симптоматической терапией ОРЗ у детей позволяет уменьшить выраженность клинических симптомов и сократить длительность течения заболевания у большинства пациентов.

Таким образом, показаниями к назначению препарата Эсберитокс являются:

- ОРЗ*;
- при бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей (тонзиллитах)**, синуситах***.

Таблица. Динамика уменьшения выраженности симптомов в результате применения комбинаций препаратов

Динамика	Группа			
	Эсберитокс	Эсберитокс + Инозин пранобекс/интерферон	Инозин пранобекс/интерферон	Симптоматическая терапия
Уменьшение выраженности симптомов на 3-й день терапии (в разы)	4,2	1,8	1,7	1,1

* C Hentschel, HH Zeppelin, R Kohnen, G Kohler, P Wustenberg, E Ernst Clinical efficacy of Esberitox in common cold - results of a (GCP) randomised double-blind placebo-controlled multicenter study FACT: focus on alternative and complementary therapies, 1997, 2(4), 189 | added to CENTRAL: 30 квітня 2008 | 2008 Issue 2

**Forth H, Stolze H. Statistische Auswertung (Offene, multizentrische Vergleichsstudie bei Patienten mit bakteriellen Infekten der oberen Luftwege). Schaper & Brümmer, Salzgitter-Ringelheim, 13. 08. 1984 (incl. Methodik der Prüfung und Dokumentationsbogen [Methods, case report form]. Scha-per & Brümmer, Salzgitter-Ringelheim, Dec. 1981), and: bpk Pharma: Auswertungsbericht über die altersstratifizierten Ergebnisse der ЭСБЕРИТОКС® -Studie beim niedergelassenen Arzt. [Evaluation report on the age-stratified results of the Эсберитокс®-study with general practitioners.] Erwitte, 12.01.1993. STOLZE, H., FORTH, H.: Eine Antibiotikabehandlung kann durch zusätzliche Immunstimulierung optimiert werden. [A treatment with antibiotics can be optimized by

*** ZIMMER M.: Gezielte konservative Therapie der akuten Sinusitis in der HNO-Praxis. [Specific conservative treatment of acute sinusitis in the ENT practice.] Therapiewoche 1985;35:4024-28

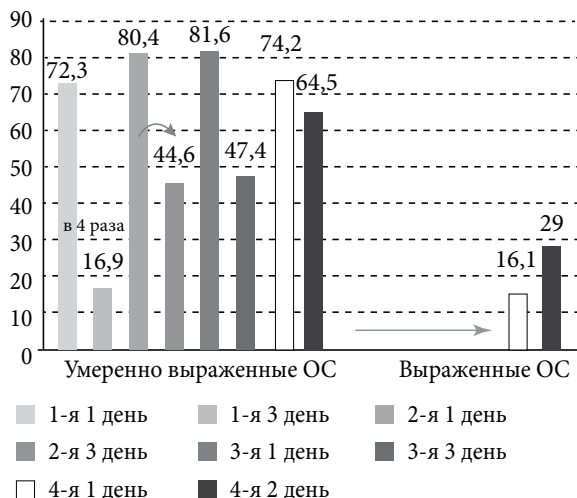


Рис. 6. Динамика течения общих симптомов ОРЗ на 3-й день терапии

В результате исследований была доказана эффективность Эсберитокса при лечении детей с рекуррентным течением ОРВИ (часто болеющие дети), при лечении герпетической инфекции, а также в комплексном лечении бактериальных инфекций (тонзиллофарингиты), у пациентов с ХОЗЛ.

Большая часть исследований опубликованы и хранятся в Кокрановской библиотеке.

Для изучения частоты и выраженности побочных эффектов в результате применения данного препарата в Германии было обследовано 11 млн пациентов (2002–2008 г.г.) Частота их возникновения составила 1 случай на 400 тысяч, что соответствует классификации – «очень редкие».

Способ применения и дозы препарата Эсберитокс:

- детям от 4 до 6 лет – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки;
- от 7 до 12 лет – по 2 таблетки 3 раза в сутки;
- с 12 лет – по 3–6 таблеток 3 раза в сутки.

Таблетки рекомендуется запивать большим количеством жидкости или растворять в ротовой полости (они сладкие на вкус).

Схема приема препарата Эсберитокс при ОРВИ:

- в первые 3 суток:
 - о взрослые и дети старше 12 лет должны принимать по 6 таблеток 3 раза в сутки;
 - о дети 7–11 лет – по 2 таблетки 3 раза в сутки;
 - о дети 4–6 лет – по 1 таблетке 3 раза в сутки;
- в дальнейшем до конца курса:
 - о взрослые и дети старше 12 лет – по 3 таблетки в сутки;
 - о дети 7–11 лет – по 2 таблетки в сутки;
 - о дети 4–6 лет – по 1 таблетке 3 раза в сутки.

Продолжительность курса лечения 10–14 дней.

Применяется у детей с 4-летнего возраста.

Эсберитокс – европейское качество, проверенное временем!

Полный список использованной литературы находится в редакции. Пост-статья подготовлена редакцией издательства «Медикс групп» по материалам лекции, представленной на тренинг-программе для врачей «Мистецтво лікування», г. Харьков, 06.11.2018 г.