

РМЖ, 2012, № 12, С.628 Острые респираторные инфекции. Профилактика и лечение. Т.П.Маркова, зав. кафедрой, д.м.н; Ярилина Л.Г., доцент, к.м.н.

РМЖ, 2012, № 12, С.628

Острые респираторные инфекции. Профилактика и лечение.

Т.П.Маркова, зав. кафедрой, д.м.н; Ярилина Л.Г., доцент, к.м.н.

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», г.Москва.

Этапы программы по борьбе с респираторными инфекциями включают: профилактику (предсезонную и экстренную) и лечение острых респираторных инфекций (ОРЗ), диагностику новых респираторных вирусов, создание новых вакцин и лекарственных препаратов.

Ежегодно в России регистрируется 27,3 – 41,2 млн. случаев респираторных инфекций. В США число заболевших гриппом составляет около 30 млн. человек. По данным 2002г. в России было зарегистрировано 1 млн.719 тыс.106 случаев гриппа, что в структуре общей инфекционной заболеваемости составило – 6,2% (1, 2). Расходы на лечение гриппа и его осложнений в мире ежегодно составляют около 14,6 млрд.\$ (1). В России экономические потери от гриппа в год оцениваются в 10 млрд. рублей (3).

Результаты исследований демонстрируют, что доля вируса гриппа, как возбудителя ОРЗ

составляет около 6,2-12,6%. Экономические потери подчеркивают социальную значимость заболеваемости гриппом и ОРЗ. В структуре смертности от гриппа ведущее место занимают больные старше 65 лет (80-90%); среди пациентов 45-64 лет без сопутствующей патологии смертность составляет 2 случая на 100 000 человек (4, 5). Среди больных с хроническими заболеваниями риск смертности распределяется следующим образом (6):

наибольший риск - при сочетании патологии сердца и легких, показатель смертности составляет 870 случаев на 100 тысяч;

сочетание сахарного диабета и болезней сердца – смертность 481 случай на 100 тысяч;

заболевания легких – 240 случаев на 100 тысяч;

заболевания сердца – 104 случая на 100 тысяч;

смертность среди здоровых взрослых составляет всего 2 случая на 100 тысяч человек.

Довольно трудно оценить реальную смертность вследствие гриппа, поэтому принято говорить об *избыточной смертности* во время эпидемий. Максимальный показатель смертности (35%) отмечается среди детей в возрасте до 2 лет. Как непосредственная причина смерти, грипп регистрируется в 25% случаев (6). Доля гриппа в структуре ОРЗ не составляет 100%, что ставит перед практическим здравоохранением ряд вопросов. Около 200 вирусов могут вызывать ОРЗ. Среди заболевших преобладает детское население, на долю которого приходится более половины всех случаев ОРЗ (57,6 %), преобладают дети дошкольного и младшего школьного возраста (7). В период подъема заболеваемости ОРЗ выявляют: вирус гриппа А – 16,4%; вирус гриппа В – 15,7%; вирус парагриппа 1-го, 2-го, 3-го типа – 4,3%; аденовирус – 16,4%; респираторно-синцитиальный вирус – 6,4%; вирус простого герпеса – 2,1%; *Mycoplasma pneumoniae* – 2,1%; более двух вирусов – 33%; вирус не идентифицирован – 3,6%. Отмечается тенденция снижения заболеваемости гриппом при нарастании заболеваемости ОРЗ (3).

Табл. 1. Виды вакцин против гриппа.

Вид вакцины	Название	Способ введения
Живые ослабленные	Аллантоисная интраназальная живая сухая, Россия	Интраназально
Инактивированные Цельновирионные	Грипповак (инактивированная жидкая против А(Н1N1), А(Н3N2) и В); Россия	Интраназально или подкожно
	Вакцина гриппозная инактивированная элюатно-центрифужная жидкая, Россия	Подкожно
Расщепленные (Сплит-вакцины)	Бегривак, грипп А и В, Германия	Подкожно или внутримышечно
	Ваксигрипп, грипп А и В, Франция	Подкожно или внутримышечно
	Флюарикс, грипп А и В, СмитКляйнБичем - Биомед", Россия	Подкожно или внутримышечно
Субъединичные	Агриппал, грипп А и В, Италия	Подкожно или внутримышечно
	Гриппол, Россия	Подкожно или внутримышечно
	Инфлексал, Швейцария	Подкожно или внутримышечно
	Инфлювак, Нидерланды	Подкожно или внутримышечно
	Гриппол плюс, Россия	Подкожно или внутримышечно

Наиболее изучены возможности и разработана вакцинопрофилактика гриппа, см. табл. 1. Вакцину инфлексал готовят из вирусом высоко очищенных поверхностных антигенов вирусов гриппа А и В; при иммунодефицитах показано введение двух доз вакцины. Вакцина гриппол плюс отличается от гриппола способом введения с помощью специального одноразового шприца. Вакцина гриппол нео разрабатывается в России, отличается выращиванием вирусов не на куриных эмбрионах, а в культуре клеток, безопасна для людей с аллергией на куриный белок. Проведение вакцинации не всегда возможно, особенно в группах риска: у детей, людей старше 50 лет, пациентов с сопутствующими заболеваниями, иммунодефицитами, аллергическими заболеваниями. Для групп риска характерны: более тяжелое течение инфекции, развитие осложнений и смертельных исходов; вакцинация по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) проводится субъединичными вакцинами. Вакцинация уменьшает число смертельных исходов, частоту и тяжесть осложнений, что подтверждено опытом более, чем 50 лет, у миллионов людей (8, 9). По результатам мета

анализа в различных странах, вакцинация пожилых людей против гриппа позволяет сократить случаи их госпитализации в среднем на 33%, в связи с пневмонией и гриппом — на 27–38%, и снизить общую смертность на 50% (11). Для снижения заболеваемости необходимо вакцинировать наибольшее количество людей. В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в Нидерландах, после вакцинации 1838 человек старше 60 лет случаи гриппа, подтвержденные серологически, составили 58% всех ОРЗ (11). Вакцины не всегда соответствуют циркулирующим штаммам, поэтому защитный эффект составляет 70–90%. В группах риска, в том числе у лиц преклонного возраста, пациентов с иммунодефицитом, эффективность вакцинации снижается до 30–40% (12, 13, 14). Вакцинация должна быть закончена до периода роста заболеваемости ОРЗ, с желательным охватом 60-70% населения, что повышает ее эффективность. Всемирная Ассамблея Здравоохранения рекомендовала увеличить охват вакцинацией пожилого населения, по крайней мере, до 50% в 2006 году и до 75% к 2010 году (19).

В XX веке описана возможность персистенции вирусов гриппа в культуре клеток. В.М.Плесковым показана возможность персистирующей инфекции *in vivo*, в макрофагах мышей методом транскрипции *in situ* определены вирионные РНК в течение 5 месяцев. Длительность выделения вируса гриппа после перенесенной инфекции у человека наблюдается в течение 1-12 дней, но антигены вируса могут определяться в течение 2-2,5 месяцев, в ряде случаев 3,5-17 месяцев. В 90-х годах в сгустках крови, сыворотке и лимфоцитах здоровых людей были обнаружены гемагглютинины методом ИФА и нуклеотидные последовательности NP-, M-, HA-генов методом слот-гибридизации вирусов гриппа А (H1, N1, H3N2). Уровень определения вирусных белков и нуклеотидных последовательностей варьировал в пределах 0,8-35,8%, коррелируя с эпидемической активностью вируса (15). Более чем в 50% случаев, после перенесенного гриппа в лимфоцитах крови определяются антигены вирусов А и В в течение 120-200 дней (15). Перечисленные факты указывают на возможность персистенции инфекции в популяции, выделения вируса воздушно-капельным путем и возможности реинфицирования.

Проведение вакцинации снизило заболеваемость гриппом, что привело к активации других вирусов, в результате наблюдается рост заболеваемости ОРЗ. Вирус птичьего гриппа был выделен в 1997 году в Гонконге от заболевшего мальчика (H5N1), вирус инфицировал как кур, так и людей. Вирус может непосредственно передаваться от птиц человеку, но не привел к развитию эпидемии (17, 18).

В 2009г. наблюдалась эпидемия «свиного» гриппа. В России после анализа клинических материалов в 2009г. от 1114 больных суммарная частота гриппа составила 12.6%, в т.ч.

гриппа А(Н1N1), А(Н3N2), гриппа А и В – 2,9%, 5,7%, 1,4%, 2,5%, соответственно (16). Чарльз Стюарт Харрис в 1982г. выдвинул гипотезу, что эпидемии гриппа у людей начались около 4500 лет назад в Южном Китае, после одомашнивания уток и получения возможности инфицирования человека. До этого вирус гриппа, возможно, миллионы лет был обитателем желудочно-кишечного тракта водоплавающих птиц, у которых биологи находят широкий набор комбинаций генома вируса. Предполагается, что вирусы произошли в процессе развития человечества из обломков ДНК и РНК клеток. Геном вирусов гриппа состоит из РНК, размножение вирусов невозможно без взаимодействия с клеткой хозяина. На мембране вируса находятся антигены - гемагглютинин (Н) и нейраминидаза (N), которые помогают проникать через слизь в легких, и в клетку. Вирусы гриппа различают по антигенам (Н1N1, Н5N1, Н2N8 и т.д.), например, вирус «испанки» 1918 года, и вирус «свиного гриппа» имеют подтип Н1N1. Геном вируса часто подвергается мутациям. В клетку могут проникать два вируса разного подтипа (Н1N1 и Н2N8), в результате взаимодействий возникает новый гибрид (например, Н1N8 или Н2N1) чаще всего в желудочно-кишечном тракте птиц, свиней или лошадей, что приводит к возникновению новых вирусов, вызывающих пандемии (18).

Разработка противовирусных препаратов началась с создания римантадина. В последние годы наблюдается развитие резистентности к противовирусным препаратам, к ремантадину – в 48-61%, к осельтамивиру в среднем – в 5% случаев (15). По данным НИИ вирусологии им. Ивановского резистентность к осельтамивиру в 2009г. в России наблюдалась в 16% случаев. По данным ВОЗ резистентность была выше (25).

Тамифлю (осельтамивир) — ингибитор нейраминидазы — активен по отношению ко всем вирусам гриппа. Показана его эффективность в отношении штаммов вируса гриппа птиц Н7 и Н9, а также Н5N1 (20). Препарат проникает во все органы и ткани, где происходит размножение вируса. Он подавляет синтез нейраминидазы — вирус не может покинуть клетку-хозяина и погибает. Тамифлю назначают для профилактики и лечения гриппа. Применение препарата разрешено у взрослых и детей с года жизни, в том числе у вакцинированных против гриппа людей, которые все-таки заболели, а также у представителей групп риска: пожилых лиц; пациентов, страдающих хроническими заболеваниями; людей, одновременно принимающих несколько лекарственных препаратов (21, 22). Кратковременные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта можно уменьшить, принимая лекарство во время еды.

Показания к назначению:

лечение гриппа у взрослых и детей в возрасте старше 1 года;

профилактика гриппа у взрослых и подростков в возрасте старше 12 лет, лиц из групп повышенного риска по инфицированию (воинские части, большие производственные коллективы, ослабленные больные);

профилактика гриппа у детей старше 1 года.

Лечение нужно начинать в первый или второй день появления симптомов гриппа. У взрослых и детей старше 12 лет рекомендован прием 1 капсулы (75 мг) тамифлю 2 р/сут в течение 5 дней или по 75 мг суспензии 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней. Увеличение дозы более 150 мг/сут не приводит к усилению эффекта. У детей старше 1 года препарат применяется 2 р/сут в виде суспензии в дозах: при весе до 15 кг — 30 мг; при весе >15 — 23 кг — 45 мг; при весе >23 — 40 кг — 60 мг; при весе >40 кг — 75 мг. Прием препарата в первые 12 часов после появления симптомов сокращает продолжительность заболевания более чем на 3 дня по сравнению с приемом через 48 часов. У детей прием Тамифлю в первые сутки заболевания сокращает длительность симптомов на 36 часов.

При использовании для профилактики Тамифлю эффективен в отношении вирусов гриппа А и В. После контакта с больным назначение препарата снижает вероятность заболевания на 60–90%; предсезонная профилактика приводит к сходным результатам (22). В профилактических целях прием Тамифлю следует начинать в первые 2 дня после контакта с инфицированным. Профилактическая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 1 капсулу (75 мг) и принимается 1 р/сут не менее чем 10 дней, в сезон эпидемий — до 6 недель. Профилактическая доза для детей от 1 года до 12 лет равна лечебной, принимается 1 р/сут.

Тамифлю получили более 40 млн пациентов в 80 странах мира: в США, Японии, Канаде, Австралии, Швейцарии, странах Европы и Латинской Америки. Длительность симптомов гриппа, таких как кашель, миалгия, головные боли и лихорадка, после лечения Тамифлю уменьшается по сравнению с плацебо на 40% (23). Частота осложнений у больных гриппом при лечении Тамифлю снижается на 50% по сравнению с плацебо. По данным О.В.Кладовой с соавт. назначение тамифлю детям при гриппе снижало тяжесть интоксикационного синдрома в 3 раза, ринита — в 2,6 раза. Клинический эффект отмечен на 2-ой день у 72%, на 5-ый день лечения — у 84% детей (15).

Реленза (занамивир) - противовирусный препарат, высокоселективный ингибитор нейраминидазы (поверхностного фермента вируса гриппа), действие направлено против вирусов А и В. Вирусная нейраминидаза обеспечивает высвобождение вирусных частиц из инфицированной клетки, ускоряет проникновение вируса через слизистый барьер и инфицирование клеток дыхательных путей. Активность занамивира показана *in vitro* и *in vivo* и включает все 9 подтипов нейраминидаз вирусов гриппа. Развития резистентности к занамивиру не зарегистрировано. Выпускается в виде порошка для ингаляций через дискхалер, биодоступность низкая (в среднем 2%). Показания — лечение и профилактика гриппа А и В у детей старше 5 лет и у взрослых. При лечении гриппа А и В **взрослым и детям старше 5 лет** рекомендуется назначать по 2 ингаляции (2х по 5 мг), 2 раза в день (суточная доза 20мг), в течение 5 дней. Для профилактики — по 2 нгаляции (2х по 5 мг) х 1 раз день (суточная доза 10мг), в течение 10 дней, курс может быть продлен до месяца при опасности инфицирования.

Аллергические реакции: очень редко, включая отек лица и гортани, бронхоспазм, затруднение дыхания, высыпания, крапивница. В ряде сообщений (преимущественно дети в Японии) отмечались судорожные припадки, делирий, галлюцинации и девиантное поведение у пациентов, инфицированных вирусом гриппа и принимающих занамивир. Явления наблюдались на ранних стадиях заболевания, часто имели внезапное начало и быстрое наступление исхода. Причинно-следственная связь между приемом

занамивира и вышеуказанными нежелательными явлениями не была доказана (27). Последние исследования показывают, что назначение тамифлю и релензы даже через 48 часов от начала заболевания приводит к снижению частоты и тяжести осложнений (24). В 2008-2009гг. не отмечено развитие резистентности вируса А(Н1N1) к релензе (25, 26).

В лечении и профилактике гриппа используют также римантадин, оксолиновую мазь.

Римантадин ингибирует синтез белка М2 вируса гриппа, нарушая процесс репродукции и сборки вируса. Он обладает противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А, уменьшает токсическое влияние вируса гриппа В (27). Назначение препарата в острый период снижает клинические проявления ОРЗ у детей, особенно при гриппе А и В (27). Противопоказания: гепатит, нефрит, почечная недостаточность, тиреотоксикоз, беременность, кормление грудью. Побочные действия: аллергические реакции, боли в животе. Способ назначения: для лечения в 1-е сутки после начала заболевания 0,1 г х 3 раза, во 2-й день — 0,1 г х 2 раза в сутки и в 3-и сутки — 0,1 г х 1 раз; для профилактики принимают 0,05 г х 1 раз в сутки в течение 10–15 дней. У детей разрешен с 7 лет: 7–10 лет — 0,05 г х 2 р/сутки, 11–14 лет — 0,05 г х 3 р/сутки в течение 5 дней. Препарат принимают после еды, запивая водой.

Орвирем – детская форма 0,2% раствора римантадина в виде сиропа. Римантадин фиксирован на матрице альгината натрия, что обеспечивает пролонгированное действие препарата.

Оксолиновая мазь обладает вируцидной активностью, оказывает профилактическое действие при гриппе. Смазывают слизистую полости носа 0,25% или 0,5% мазью 2–3 р/сутки в течение нескольких дней.

Препараты, одновременно обладающие противовирусным и иммуномодулирующим действием могут применяться в предсезонной и экстренной профилактике и лечении ОРЗ: изопринозин, арбидол, интерфероны (виферон, гриппферон), индукторы синтеза интерферонов (циклоферон, амиксин, лавомакс).

Арбидол ингибирует синтез вирусов А и В, индуцирует синтез ИФН, стимулирует Т- и В-клетки, фагоцитоз макрофагов. При его применении отмечают снижение интоксикации, выраженности катаральных явлений и уменьшение лихорадочного периода, развития осложнений и обострений хронических заболеваний (28). Показания к назначению: лечение и профилактика гриппа А и В, ОРВИ, тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), в том числе осложненного бронхитом, пневмонией (27). Противопоказания: индивидуальная гиперчувствительность, возраст до 3-х лет.

Способ назначения: для профилактики гриппа и ОРЗ взрослым и детям старше 12 лет до приема пищи — 200 мг/сутки, детям 6–12 лет — 100 мг/сутки, детям 3 – 6 лет — 50 мг/сутки в течение 10–14 дней; при лечении – до 5 дней. При эпидемии гриппа или ОРВИ с осложнениями (бронхит, пневмония и др.): детям от 3 до 6 лет — 50 мг, от 6 до 12 лет — 100 мг, старше 12 лет и взрослым — 200 мг 2 раза в сутки до 3 недель.

Изопринозин подавляет синтез РНК- и ДНК-содержащих вирусов, у детей разрешен с 3-х лет жизни. По данным Л. В. Осидак и соавт., к изопринозину чувствительны вирусы гриппа В и птиц подтипа H5N2, респираторно-синцитиальный вирус (штамм Long) и вирусы парагриппа. 2503 часто болеющих ребенка получали Изопринозин в острый период ОРВИ, что снижало длительность лихорадочного периода, выраженность интоксикации и катаральных явлений, а также число эпизодов ОРВИ в течение 4 месяцев после курса (29).

По нашим данным эффективность изопринозина оценивалась по профилактике количества эпизодов ОРЗ и обострений сопутствующих заболеваний за 6 месяцев наблюдения (профилактическое влияние) у ЧБД-ХЗ (часто болеющие дети с хроническими заболеваниями олно- и носоглотки) с частотой ОРЗ 6 и более раз в год вне острого периода ОРЗ и обострения очагов хронической инфекции носо- и ротоглотки или после их санации. Изопринозин назначали в дозе 50 мг/кг/сутки в течение 10 дней. Наблюдалось повышение Т-клеток (CD3⁺-, CD4⁺-, иммунорегуляторного индекса), относительного и абсолютного количества ЕК-клеток (CD3⁺CD16⁺-, CD3⁺CD16⁺-), CD3⁺HLA-DR⁺-клеток, уровня сывороточного IgA, М, показателей макрофагального звена, уровня ИФН в крови и синтеза α- и γ-ИФН клетками (p<0,05). Через 6 месяцев положительная динамика показателей нивелировалась (30).

Применение изопринозина в комплексном лечении ЧБД-ХЗ после санации очагов хронической инфекции рото- и носоглотки у 50% детей обеспечивает эффективную профилактику ОРЗ, снижает частоту эпизодов ОРЗ в 3,5 раза, обострений рецидивирующего бронхита — в 2,3 раза, хронического фарингита — в 2,5 раза, уменьшает потребность в назначении антибиотиков, сокращает частоту клинических проявлений герпес вирусной инфекции по сравнению с контрольной группой (30).

Виферон — человеческий, рекомбинантный α2-ИФН, обладающий противовирусным (в отношении вирусов гриппа, герпеса), иммуномодулирующим и антипролиферативным действием; выпускается в виде мази, геля, ректальных суппозиториях в дозах 150 000,

500 000, 1 000 000 и 3 000 000 МЕ. В состав входят также аскорбиновая кислота, токоферола ацетат и масло какао. Аскорбиновая кислота, токоферола ацетат оказывают антиоксидантный, противовоспалительный, мембраностабилизирующий и регенерирующий эффекты. Применение виферона снижает частоту ОРЗ в 2–5 раз, сокращает длительность острого периода, уменьшает выраженность клинических симптомов и частоту осложнений. Его иммуномодулирующее действие связано с влиянием на Т- и В-клетки, повышением уровня IgA в крови, синтеза γ-ИФН клетками, фагоцитоза нейтрофильных лейкоцитов, восстановлением ИФН-системы. Описан эффект виферона при пневмонии, в том числе хламидийной этиологии, менингите. Макаровой З.С. показаны профилактическая эффективность, иммуномодулирующее действие мази виферон, включая повышение синтеза γ-ИФН клетками, уменьшение циркуляции раннего ИФН, снижение частоты ОРВИ (31). Виферон в виде геля может применяться для профилактики ОРВИ и стенозирующего ларинготрахеобронхита (миндалины смазываются в течение 3 недель, в острый период ОРВИ — в течение 5 дней, 2 курса в год). Виферон хорошо переносится, совместим со всеми лекарственными средствами, разрешен к применению у беременных и кормящих женщин, у новорожденных и недоношенных детей, но возможна индивидуальная непереносимость (31).

Гриппферон, рекомбинантный ИФН- α -2b, вводится в виде капель в нос, блокирует размножение вируса гриппа, обладает подсушивающим и адсорбирующим действием, уменьшает количество вирусных частиц, выделяемых при чихании, кашле от больного (15).

Индукторы синтеза ИФН стимулируют синтез собственного ИФН, обеспечивая высокую эффективность и длительность противовирусного действия. Они хорошо сочетаются с антибиотиками, химиопрепаратами (32, 33).

Циклоферон (меглумина акридонат) – низкомолекулярный синтетический индуктор синтеза γ -ИФН и α -ИФН, быстро выводится из организма, 99% препарата элиминируется почками в неизменном виде через 24 часа. Интерфероногенная активность сохраняется в течение 3-х суток. Основными клетками-продуцентами интерферона после введения циклоферона являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты. Препарат повышает уровень ИФН в слизистой тонкого кишечника, в селезенке, печени, легких, активирует стволовые клетки костного мозга, стимулируя образование гранулоцитов, преодолевает гематоэнцефалический барьер. Циклоферон активирует Т-клетки и ЕК-клетки, нормализует баланс между CD4⁺- и CD8⁺-клетками, повышает активность α -ИФН. Циклоферон подавляет репродукцию вируса на ранних сроках (1-5 сутки) инфицирования. У взрослых - **при лечении гриппа и острых респираторных вирусных заболеваний** принимают по 4т. циклоферона на прием, 1 раз в сутки, за 30 мин. до еды, на 1, 2, 4, 6, 8 сутки (20 таблеток на курс), лечение необходимо начинать при первых симптомах инфекции. При тяжелом течении гриппа в первый день принимают шесть таблеток, при необходимости добавляют симптоматическую терапию (жаропонижающие, отхаркивающие). У детей: в возрасте 4-6 лет по 1т. (150мг); 7-11 лет – по 2т.; старше 12 лет – по 3т. на прием, 1 раз в сутки, за 30 мин. до еды. Для лечения гриппа и ОРЗ у детей циклоферон назначают в возрастных дозировках на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 сутки и далее один раз в три дня. Курс лечения составляет от 5 до 15 приемов в зависимости тяжести состояния и выраженности клинических симптомов. Повторный курс целесообразно проводить через 2-3 недели после первого курса. Для профилактики препарат назначают в период сезонного подъема ОРЗ на 1, 2, 4, 6, 8 сутки, далее еще пять приемов с интервалом 72 часа (трое суток) в возрастных дозировках у детей и взрослых (27). Назначение циклоферона с профилактическими целями у детей снижает частоту ОРЗ в 2,9 раза (31).

Кагоцел - высокомолекулярное соединение, индуцирует синтез позднего ИФН (смесь α и β -ИФН) Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, эпителиальными клетками. В крови максимальный уровень ИФН наблюдается через 48 часов, в кишечнике – через 4-5 часов, терапевтический уровень в крови поддерживается в течение 4-5 дней. Для лечения гриппа и ОРВИ взрослым назначают в первые два дня - по 2 таблетки 3 раза в день, в последующие два дня - по одной таблетке 3 раза в день. Всего на курс - 18 таблеток, длительность курса - 4 дня. Для профилактики препарат назначают по 2 т. 2 дня в неделю от одной недели до нескольких месяцев. Для лечения гриппа и ОРВИ детям старше 6 лет – в первые два дня по 1т.х 3 раза в день и еще 2 дня по 1т. х 2 раза в день. Для профилактики – два дня в неделю по 1т.х 1 раз в день. Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 3 до 6 лет назначают в первые два дня - по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие два дня - по одной таблетке 1 раза в день. Всего на курс - 6 таблеток, длительность курса - 4 дня.

Лавомакс, амиксин (тилорон) – низкомолекулярный синтетический индуктор синтеза α -, β -, γ -ИФН эпителиальными клетками кишечника, гепатоцитами, Т-лимфоцитами, нейтрофильными лейкоцитами. Максимум продукции ИФН определяется в последовательности кишечник – печень – кровь через 4-24 часа. Тилорон стимулирует стволовые клетки, в зависимости от дозы – антителообразование, уменьшает иммунодепрессию, нормализует баланс между CD4⁺ и CD8⁺-клетками, подавляет трансляцию вирусных белков и репродукцию вирусов. Лавомакс эффективен в отношении ДНК и РНК-содержащих вирусов, включая вирус гриппа и другие респираторные вирусы. Для лечения и профилактики гриппа и других ОРЗ лавомакс и амиксин разрешены у детей с 7 лет и у взрослых. Лечение гриппа и ОРВИ у детей – по 60мг, 1 раз в сутки в первые два дня, затем по 60мг через 48 часов, на курс 3т. При развитии осложнений гриппа и других ОРВИ препарат принимают по 60 мг на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й день от начала лечения. Курсовая доза - 240 мг (4 таблетки). У взрослых при лечении гриппа и ОРВИ – по 125мг один раз в день в первые два дня, затем по 125мг через 48 часов, на курс 6т. Для профилактики гриппа и ОРВИ препарат назначают в дозе 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 недель. Курсовая доза - 750 мг (6 таблеток). У детей для профилактики – доза препарата 60мг в сутки. Побочные действия – возможно развитие диспепсии, кратковременного озноба, аллергических реакций (27).

По данным Волчек И.В. назначение амиксина (тилорона) у больных гриппом (22 человека), аденовирусной инфекцией (8 человек), парагриппом (8 человек), неуточненным ОРЗ (32 человека) в комплексе со стандартной симптоматической терапией привело к уменьшению длительности острого периода, включая симптомы лихорадки, головную боль, кашель, ринит. Среди получавших амиксин пневмония развилась у 3,5%, а в контрольной группе – у 12% больных; бронхит – у 28% и 49%; отит – нет и 3,5%; гайморит – нет и 3,5%; обострение хронического тонзиллита – нет и 7,5% больных соответственно. Назначение амиксина с профилактической целью у 31667 человек снизило заболеваемость ОРВИ в 3,6 раза, наблюдалось более легкое течение респираторных инфекций. Побочные явления (высыпания, тошнота, повышение температуры) наблюдали в 0,65% случаев (32).

90 детей с длительностью симптомов ОРВИ 48 и 72 часа получали амиксин по 60мг, один раз в день после еды на 1, 2 и 4-ый день (на курс 180мг) при неосложненных формах заболевания или на 1, 2, 4 и 6-ой день (на курс 240мг). 90 детей контрольной группы не получали амиксин. Все дети могли получать симптоматическое лечение. Опытная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, степени тяжести и осложнениям. При неосложненных формах ОРВИ, у получавших амиксин, наблюдалось уменьшение длительности острого периода, включая симптомы лихорадки, головную боль, кашель, ринит, снижение аппетита. У детей с осложнениями, получавших антибиотики и амиксин, наблюдалось снижение длительности интоксикации, $7 \pm 0,9$ дней и $14,7 \pm 1,9$ дней; соответственно при сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). У всех детей, получавших амиксин, уровень α -, γ -ИФН был выше, чем в контрольной группе. Побочных явлений не отмечалось (33).

По результатам плацебо-контролируемого исследования показана эффективность лавомакса для профилактики ОРЗ и гриппа. Контрольная и основная группы включали по 100 человек из группы риска по ОРЗ. При заболевании ОРЗ от больных были выделены 2 типа вирусов парагриппа и аденовирусы. Основная группы получала лавомакс в течение 6 недель, срок наблюдения составил 8 недель, уровень защищенности составил 75%. Продолжительность острого периода в контрольной группе $10 \pm 5,2$ дня, в основной группе, получавшей лавомакс – $2,0 \pm 1,0$ дня (34).

Ограничение выбора вакцин при ОРЗ, кроме вакцин против вирусов гриппа, ставит задачи разработки новых противовирусных препаратов и обосновывает применение иммуностропных препаратов для профилактики и лечения с целью снижения заболеваемости и выраженности осложнений. Наибольшее значение имеют препараты, обладающие противовирусным (тамифлю, реленза), а также противовирусным и иммуномодулирующим действием (арбидол, изопринозин, виферон, амиксин, лавомакс, циклоферон и др.).

Литература

1. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Грипп: диагностика и лечение. РМЖ, 2008, т. 16, № 22, С. 1494-1502.
2. О санитарно-эпидемиологической обстановке в российской Федерации в 2002г. Государственный доклад. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003, 221с. <http://www.fcgsen.ru>
3. <http://www.gripp.ru/info.aspx?id=69>
4. Neuzil K.M., Reed G.W., Mitchel E.F., Griffin M.R. Influenza-associated morbidity in young and middle-aged women. JAMA, 1999, 281, P.901-7.
5. Thompson WW, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA 2003; 289 (2): 179-186.
6. <http://www.vaxigrip.ru>
7. www.mossanepid.ru от 26.09.2008г. Раздел пресс-центр от 26 сентября 2008г.
8. World Health Organization. Influenza vaccines. Wkly Epidemiol. Rec., 2000; 75: 281–288.
9. World Health Organization. Influenza vaccines. Wkly Epidemiol. Rec., 2002; 77: 229.
10. World Health Organization. Influenza vaccines. Wkly Epidemiol. Rec., 2002; 77: 229.
11. Nichol K. L., Wuomema J., von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. Arch. Intern. Med., 1998: 158: 1769–1776

12. Uphoff H, Cohen JM, Fleming D, Noone A. Harmonisation of national influenza surveillance morbidity data from EISS: a simple index. *Euro Surveill.*, 2003 Jul.; 8 (7): 156–164.
13. Palache A. M. Influenza vaccines. A reappraisal of their use. *Drugs*, 1997; 54: 841–856.
14. WHO checklist for influenza pandemic preparedness planning. Geneva, World Health Organization, 2005.
15. О.И.Киселев, Т.В.Сологуб, В.П.Малый, М.Г.Романцов. Лекарственные препараты для лечения и проведения экстренной неспецифической профилактики и патогенетической терапии гриппа типа А/Н1N1 и ОРВИ. Лекция для врачей. Спб-Харьков, Спб., ООО«Семакс», 2009,38с.
16. <http://www.gripp.ru>. Раздел новости от 16.02.2009г.
17. <http://www.gripp.ru>. Раздел новости, 2008г.
18. *The New Times*, 2009, №18 от 11 мая /Наука/.
19. World Health Assembly. Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics. Fifty-sixth World Health Assembly; Resolution WHA56.19. 28 May 2003. Available from: http://www.evm-vaccines.org/pdfs/wha_resolution_ipd.pdf
20. Yen H-L, Monto As, Webster RG, Govorkova EA Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice.. *J. Infect. Dis.*, 2005, 192: 665–672.
21. Treanor J. J. et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2000; 283: 1016–1024.
22. Nicholson K. G. et al. Treatment of acute influenza: efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir. *Lancet*, 2000; 355: 1845–1850.
23. Thompson WW, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289 (2): 179-186.

24. McGeer A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. Clin Infect Dis 2007; 45 (12): 1568-75.
25. WHO. Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir – 2008/2009 Influenza season, northern hemisphere. Available at: http://www.who.int/csr/disease/influenza/H1N1webupdate20090318%20ed_ns.pdf (Accessed 12 March 2009)
26. CDC. 2008-2009 Seasonal Influenza Update. Bridges CB. Available at: [http://emergency.cdc.gov/coca/ppt/Influenza-10-28-08.ppt#257,1,2008-09 Seasonal Influenza Update](http://emergency.cdc.gov/coca/ppt/Influenza-10-28-08.ppt#257,1,2008-09%20Seasonal%20Influenza%20Update). (Accessed 12 March 2009).
27. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России, 2011.
28. Дриневский В. П. и др. Химиопрепараты в терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций у детей. Антибиотики и химиотерапия, 1998, № 9, С. 29–34.
29. Осидак О. В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей Детские инфекции, 2008, № 4, С. 35–41.
30. Маркова Т. П. Применение Изопринозина для профилактики повторных респираторных инфекций у часто болеющих детей. Фарматека, 2009, № 6, С. 46–50.
31. Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. Л. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике: Рук-во для врачей. — СПб.: МедиКа, 2008. — 119 с.
32. Волчек И.В. Профилактическая и лечебная эффективность амиксина при гриппе и других острых респираторных инфекциях. TERRA MEDICA nova, 2004, № 4, С. 25-28.
33. Учайкин В.Ф., Чешик С.Г., Балаболкин И.И. Терапевтическая эффективность и безопасность амиксина при респираторных вирусных инфекциях у детей. РМЖ, 2001, т.9, № 19.
34. Лыткина И., Греков Т. Профилактическая эффективность препарата лавомакс при гриппе и ОРВИ. Врач, 2010, № 4, С.64-67.