

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА

**А.И. Синопальников,
Ю.Г. Белоцерковская**
*Государственный институт
усовершенствования врачей
МО РФ, Москва*

Контакты: Синопальников Александр Игоревич aisyn@online.ru

Ключевые слова: грипп, пневмония, ингибиторы нейраминидазы

Key words: influenza, pneumonia, neuraminidase inhibitors

INFLUENZA: DIAGNOSIS, PREVENTION, AND TREATMENT

A.I. Sinopalnikov, Yu.G. Belotserkovskaya

State Institute for Postgraduate Training of Physicians

The pandemics of influenza have been long known and may result in high morbidity and mortality. Influenza is a highly contagious disease caused by influenza A and B viruses. Influenza A/H5N1 virus circulating mainly in the population of poultry has recently become of particular concern. The highly pathogenic virus could cross the inter-species barrier and has caused severe cases of human infection, posing an increasing pandemic threat.

The severe complications of influenza, such as viral and bacterial pneumonia, and progressive concomitant diseases may threaten patients at high risk. Annual vaccination and use of specific antiviral agents should aid in reducing the spread of the virus in the population during outbreaks and the frequency of severe complications. Neuraminidase inhibitors are effective in treating and preventing influenza A and B. Amantadine and rimantadine are active against influenza A viruses; however, their use limits a rapidly developing resistance.

Annual vaccination of particularly risk-group patients and those contacting them is the optimum way of preventing influenza and its complications.

Грипп — заболевание, симптомы которого были впервые описаны более 2000 лет назад. Известные с XVI века периодические пандемии заболевания уносили жизни миллионов людей во всем мире. Так, во время крупнейшей пандемии «испанского» гриппа в 1918—1920 гг. погибло более 20 млн человек. Несмотря на усилия врачей, микробиологов, иммунологов, заболеваемость и смертность от гриппа и его осложнений остаются высокими (табл. 1) [1].

Кроме того, что грипп — проблема каждого отдельного пациента, это еще и большая социальная проблема. Гриппу подвержены все возрастные группы [2—4]. В 2002 г. в России было зарегистрировано 1 719 106 случаев гриппа (1190,6 случая на 100 000 человек), что в структуре инфекционных заболеваний составило 6,2% [5]. Дети болеют гриппом в 4,6 раза чаще, чем взрослые. Пик заболеваемости в детском возрасте отмечен в возрастной группе 7—14-летних. Грипп и его осложнения занимают первое место в структуре смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний (наряду с туберкулезом и менингококковой инфекцией).

Во время эпидемий частота госпитализаций по поводу гриппа и его осложнений среди пациентов старше 65 лет с одним и более сопутствующими заболеваниями составляет 56—63,5 случая на 100 000 человек, а у пациентов без сопутствующей патологии —

13—60/100 000 человек [6, 7]. В структуре смертности ведущее место занимают пациенты старше 65 лет — до 80—90% (11—81/100 000) [8], тогда как смертность пациентов 45—64 лет без сопутствующей патологии составляет менее 2/100 000 человек [9].

Этиология

Вirus гриппа относится к семейству ортомиксовирусов. В зависимости от содержания некоторых протеинов выделяют три серологических типа вируса: А, В, С. При электронной микроскопии вирус выглядит как сферическая частица с располагающимися на поверхности гликопротеинами: гемагглютинином (Н) и нейраминидазой (N) [1].

Природным резервуаром вируса гриппа А являются птицы и редко — животные. Вирус гриппа В встречается только у людей, вирус гриппа С — у людей, свиней и, возможно, у собак.

Периодические пандемии и частые эпидемии, сопровождающиеся высокой заболеваемостью и смертностью, связывают с вирусом гриппа А, реже — с вирусом гриппа В [1, 10], тогда как грипп С, как правило, протекает в бессимптомной форме и практически не влияет на уровень заболеваемости.

С учетом антигенных различий поверхностных гликопротеинов вирус гриппа А разделяется на подтипы. Различают 15 подтипов гемагглютининов (H1—H15) и 9 подтипов нейраминидаз

Таблица 1. История пандемий гриппа с 1580 г. [1]

Год	Область распространения	Время года	Источник	Комментарии
1580	Европа, Африка, Северная Америка	Лето	Азия	
1729–1733	Европа, Россия, Северная и Южная Америка	Весна	Россия	Две обособленные волны (или две эпидемии); вторая — более тяжелая
1781–1782	Европа, Китай, Индия, Северная Америка, Россия	Осень	Россия/Китай	Две волны; вторая — более тяжелая
1830–1833	Европа, Россия, Северная Америка, Индия, Китай	Зима	Китай	Две волны; вторая — более тяжелая
1847–1848	Европа, Россия, Северная Америка (?)	Весна	Азия/Россия	Некоторые расхождения в исторических источниках: возможно, не истинная пандемия
1889–1891	Глобальная пандемия	Весна	Россия	Массивное заражение весной и летом; продолжение пандемии зимой. Последние волны — более тяжелые
1900	Европа, Австралия, Северная и Южная Америка	Нет данных	Нет данных	Скудные клинические проявления; выделение нового подтипа вируса серологически
1918–1920	Глобальная пандемия	Весна	США/Китай	Две обособленные фазы, вторая — более тяжелая
1957–1958	Глобальная пандемия	Зима/весна	Китай	Две волны; вторая — равнозначная или более тяжелая
1968–1970	Глобальная пандемия	Лето	Китай	В Европе пик произошел через 1 год после США
1977–1978	Глобальная пандемия	Лето	Китай/Россия	

(N1–N9). Каждое изменение антигенной структуры поверхностных гликопротеинов в результате мутаций вируса вызывает развитие новых пандемий и эпидемий [11].

Существенная группа антигенных разновидностей вируса гриппа А (H5 и H7) циркулирует только в пределах природного резервуара, вызывая заболевание исключительно у птиц и, в редких случаях, у свиней. Наибольшую проблему в последние годы представляют те вирусы, которые, вследствие мутаций с образованием новых, высокопатогенных подтипов, смогли преодолеть межвидовой барьер. Так возникла проблема так называемого птичьего гриппа с определенными антигенными характеристиками — H5N1. При этом опасность для человека представляет домашняя птица, тогда как дикая, мигрирующая птица не играет существенной роли в передаче высокопатогенных форм вируса.

Впервые лабораторно подтвержденная локальная вспышка гриппа А/H5N1 у людей произошла в 1997 г. в Гонконге. Во время нее заболели 18 человек, 6 из которых умерли от гриппа и его осложнений. Широкое распространение вируса H5N1 среди домашней птицы в последние годы привело к увеличению риска заболеваемости у людей. До сих пор были

зарегистрированы только случаи передачи инфекции от птицы к человеку, однако существует риск того, что вирус может начать распространяться от человека к человеку. Это представляет наибольшую опасность и может означать начало глобальной пандемии. Пока в различных странах, включая Гонконг, Китай, Вьетнам, Таиланд, Камбоджу, Индонезию и Турцию, было лабораторно подтверждено более 100 случаев гриппа А/H5N1 у людей, которые заразились от больных птиц (табл. 2).

Передача инфекции

Инфицирование происходит при вдыхании микрокапель секрета дыхательных путей, образующихся при кашле или сморкании. Цикл репликации длится 4–6 ч. Выделение вируса из дыхательных путей инфицированного человека начинается за 1–2 дня до появления симптомов и прекращается через 5–7 дней после исчезновения клинических проявлений болезни. Сроки могут увеличиваться у детей и пациентов с иммуносупрессией.

Высокая вирулентность, короткий инкубационный период, массивное выделение с назофарингеальным секретом способствуют быстрому распространению вируса гриппа, особенно в тесно взаимодействующих группах людей. Так, например, грипп является важной причиной внутрибольничных

Таблица 2. Подтвержденное количество случаев гриппа А/Н5N1 (на 30.01.06; всего случаев/из них смертей) [12]

Год	Гонконг	Камбоджа	Китай	Индонезия	Таиланд	Вьетнам	Турция	Всего
2003	2/1	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3	0/0	5/4
2004	0/0	0/0	0/0	0/0	17/12	29/20	0/0	46/32
2005	0/0	4/4	8/5	16/11	5/2	61/19	0/0	94/41
2006	0/0	0/0	2/2	3/3	0/0	0/0	12/4	17/9
Всего	2/1	4/4	10/7	19/14	22/14	93/42	12/4	162/86

вспышек, увеличивая заболеваемость и смертность в отделениях интенсивной терапии, неонатальных и гериатрических отделениях.

Что касается «птичьего гриппа», то заражение им человека происходит при прямом контакте с домашней птицей или поверхностями и объектами, загрязненными экскрементами больных птиц. Вот почему до настоящего времени большинство случаев заболевания зарегистрировано в сельской местности. Опасность заражения при приготовлении и употреблении в пищу инфицированной птицы, а также при контакте с больным человеком не подтверждена. Воздушно-капельный путь передачи вируса А/Н5N1, по-видимому, маловероятен, однако один подтвержденный случай заражения матери от ребенка указывает на возможность передачи гриппа от человека к человеку.

Клинические проявления

Клиническая картина гриппозной инфекции включает широкий спектр проявлений — от бессимптомного течения до развития вторичной бактериальной или первичной вирусной пневмонии и полиоргановых осложнений. Это зависит от возраста, иммунного статуса, наличия сопутствующей патологии, наличия беременности (у женщин детородного возраста) [1, 13, 14].

Инкубационный период продолжается 1–4 дня (в среднем 2 дня) [15]. При гриппе А/Н5N1 инкубационный период может увеличиваться до 8 дней. Пациенты могут быть заразны для окружающих за 1 день до появления клинических симптомов и до 5 дней после их исчезновения. Дети могут быть заразны более длительный период.

Неосложненный грипп у взрослых

Характерно острое начало с появлением таких системных и респираторных симптомов, как лихорадка, головная боль, озноб, суставная и мышечная боль, анорексия, саднение в горле, непродуктивный кашель, ринит со слизистыми выделениями. Лихорадка до 38–40°C — наиболее частый системный симптом — может длиться от 1 до 5 дней. Разрешение симптомов наступает обычно через 3–5 дней, хотя слабость и кашель могут сохраняться в течение 2 нед после нормализации температу-

ры тела. Для клинического дебюта гриппа А/Н5N1 более характерны диарея, рвота, абдоминальная и плевропалочная боли, носовое и десневое кровотечения, иногда даже в отсутствие респираторных проявлений.

Грипп у детей

Обычно клинические проявления гриппа у детей схожи с таковыми у взрослых, но имеются и некоторые особенности, связанные с возрастом. Сонливость встречается у 50% детей в возрасте до 4 лет. Высокая лихорадка — более частый признак у детей, чем у взрослых. На высоте лихорадки у детей могут возникать судороги (фебрильные судороги). Гастроинтестинальные расстройства, такие как тошнота, рвота, боли в животе, диарея, встречаются у 40% детей. В некоторых случаях симптомы могут быть столь выраженными, что имитируют аппендицит. Миалгии — чаще боли в ногах, спине — возникают в ранние сроки болезни. Миозит — нечастое осложнение (как правило, при гриппе В), возникающее в период восстановления и проявляющееся болями и слабостью в ногах, может сопровождаться миоглобинурией (с нарушением функции почек или без) и длится 1–5 дней.

Частота госпитализаций у детей в период эпидемий гриппа колеблется в зависимости от возраста и наличия факторов риска. Так, у детей 0–4 лет частота госпитализаций составляет 100–500 на 100 000. Самый высокий уровень госпитализаций среди младенцев в возрасте до 6 мес — до 1 040/100 000. В 5–14-летнем возрасте частота госпитализаций снижается до 20–200/100 000 [16, 17].

Грипп у пожилых

Пожилые люди, ввиду распространенности сопутствующих заболеваний, составляют группу высокого риска развития осложнений гриппа. Частота госпитализаций по поводу осложнений и ухудшения течения сопутствующих заболеваний у лиц старше 65 лет в период эпидемии составляет 200–1000 на 100 000 [18, 19].

При гриппе у пожилых пациентов чаще, чем у молодых, поражаются нижние отделы дыхательного тракта, что проявляется выделением мокроты, свистящими хрипами, болями в грудной клетке.

Осложнения**Респираторные осложнения**

Наиболее частыми респираторными осложнениями гриппа являются острый бронхит, ларинготрахеобронхит, бронхиолит, пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры, пневмоторакс, обострение хронического бронхита, бронхиальной астмы и муковисцидоза.

Пневмония развивается у 5–38% пациентов с гриппом А и у 10% — с гриппом В [1]. Различают первичную вирусную (в результате непосредственного вирусного поражения легких) и вторичную бактериальную пневмонию (может сочетаться с первичной вирусной или быть самостоятельным поздним осложнением).

Раннее появление признаков поражения нижних дыхательных путей особенно характерно для гриппа А/Н5N1.

Первичная вирусная пневмония

Через 2–3 дня после типичного начала гриппа внезапно усиливается кашель, появляются боли в грудной клетке, одышка. При аускультации выслушиваются сухие и влажные хрипы, но отсутствуют признаки уплотнения легочной ткани. При тяжелом течении заболевания появляются выраженная одышка, тахипноэ, цианоз, кровохарканье, в отдельных случаях развивается отек легких. Смерть может наступить через 4–5 дней от начала заболевания [1].

Вторичная бактериальная пневмония

Почти 3/4 пациентов с тяжелой, угрожающей жизни пневмонией, осложняющей грипп, имеют вторичную бактериальную инфекцию [1]. Наиболее частыми возбудителями вторичной бактериальной пневмонии являются *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, а также *Haemophilus influenzae* [20, 21]. Обычно на фоне улучшения общего самочувствия через 4–5 дней (иногда через 1–2 нед) от начала заболевания возобновляется лихорадка, появляется продуктивный кашель с гнойной мокротой, усиливается одышка. При объективном обследовании выявляются признаки уплотнения легочной ткани в одной или более долях, влажные или сухие хрипы. Рентгенологически определяются односторонняя или двусторонняя очаговая инфильтрация, образование полости или легочного абсцесса [20].

Одной из причин смерти пациентов является стафилококковая пневмония, при которой обычно наблюдаются быстрое ухудшение самочувствия и признаки гипоксии. Во время пандемии гриппа 1957–1958 гг. летальность от стафилококковой пневмонии составила 28%, а от пневмонии, вызванной другими возбудителями, — 12% [1]. Причиной смерти при вторичной стафилококковой инфекции нередко является развитие токсического шока.

К числу других респираторных осложнений гриппа относятся острый средний отит, обострение фиброзирующего альвеолита (вирусная инфекция верхних дыхательных путей и развитие вторичной бактериальной инфекции вызывает прогрессирование заболевания), абсцесс легкого, эмпиема плевры, инвазивный легочный аспергиллез.

Нереспираторные осложнения

Частицы вируса редко обнаруживаются за пределами респираторного тракта, и нереспираторные осложнения гриппа обычно связываются с иммунными механизмами, а не с непосредственным цитолитическим действием вируса.

Синдром Рейе

Синдром острой энцефалопатии и жировой инфильтрации внутренних органов. Развивается у детей и подростков 2–18 лет. В этом случае через 5–6 дней после начала вирусной инфекции появляется неукротимая рвота, сопровождающаяся внезапным изменением психического статуса. Прием салицилатов во время гриппозной инфекции увеличивает риск развития синдрома Рейе.

Сердечно-сосудистые нарушения

ЭКГ-изменения встречаются у 81% госпитализированных больных с гриппом и у 43% амбулаторных больных [1]. Чаще всего эти изменения не сопровождаются клиническими проявлениями и продолжаются короткое время (до 24 ч), реже — месяцы и годы. Иногда у пациентов с латентно протекающей сердечной патологией переносимая гриппозная инфекция оказывается «провокатором» тяжелых нарушений сердечного ритма или рестриктивной кардиомиопатии. Миокардит — характерное осложнение гриппа — протекает, как правило, бессимптомно. Грипп часто вызывает ухудшение течения уже имеющихся у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего сердечной недостаточности.

Сахарный диабет

Среди больных диабетом типа 2 смертность от гриппа и пневмонии в 1,7 раза выше, чем в общей популяции. Во время эпидемий гриппа А (1968–1970 и в 1972–1973 гг.) смертность среди пациентов только с сердечно-сосудистыми заболеваниями составила 104 на 100 000, а среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом — 481/100 000 [1].

В числе других нереспираторных осложнений фигурируют неврологические нарушения (фебрильные судороги, токсическая энцефалопатия, вирусный энцефалит, иммунный параинфекционный энцефалит), бактериальный менингит, цереброваскулярные заболевания и психические расстройства.

Методы диагностики

- Изоляция вируса (с использованием куриных эмбрионов и клеточных культур).

- Серологические методы: реакция связывания комплемента, тест подавления гемагглютинации, ферментная иммунная реакция, реакция нейтрализации.
- Определение антигенов вируса: иммунофлюоресценция, иммунологический анализ.
- Определение вирусной РНК: обратнотранскриптазная полимеразная цепная реакция.

Вакцинация

Применение противогриппозных вакцин у лиц, составляющих группу повышенного риска, является одним из наиболее эффективных способов уменьшения заболеваемости, снижения частоты тяжелых осложнений гриппа и снижения экономических затрат [22–25].

Вакцины производятся из инактивированных вирусов, расщепленных вирионов, очищенных поверхностных антигенов и нежизнеспособных вирусов. Вакцина содержит обычно 3 штамма (2 типа А и 1 типа В). Оценка эффективности вакцин проводится путем сравнения частоты вирусологически подтвержденных случаев гриппа среди вакцинированных с частотой гриппа среди невакцинированных. На практике же чаще оценивается клиническая эффективность — уменьшение числа случаев гриппоподобных заболеваний, числа госпитализаций по поводу пневмонии, количества смертей по любой причине.

У большинства детей и молодых людей после вакцинации выявляются высокие титры антител, ингибирующих гемагглютинацию [26, 27]. Это обеспечивает защиту против штаммов, вошедших в состав вакцины. Эффективность вакцины зависит от возраста и иммунного статуса пациента, а также от сходства штаммов, входящих в состав вакцины, с циркулирующими в популяции [28]. У пожилых лиц с хроническими заболеваниями иммунный ответ слабее, чем у молодых. Это допускает возможность развития инфекции верхних дыхательных путей, но эффективность вакцинации в отношении вторичной бактериальной пневмонии остается высокой, а риск госпитализации и смерти снижается [29, 30].

ВОЗ рекомендовала для включения в состав вакцины на сезон 2005–2006 гг. в северном полушарии следующие штаммы вируса гриппа (значительная активность которых наблюдалась с октября 2004 г. по февраль 2005 г.) [31]: A/New Caledonia/20/99(H1N1), A/California/7/2004(H3N2) и B/Shanghai/361/2002.

Комитетом советников по иммунизационной практике (ACIP, США) определены следующие группы риска развития тяжелых осложнений гриппа [32]: а) лица старше 50 лет; б) пациенты домов престарелых и инвалидов любого возраста, имеющие хронические заболевания; в) взрослые и дети, имеющие хронические легочные (включая бронхиальную астму) и сердечно-сосудистые заболевания; г) взрослые и дети, подлежащие постоянному медицинскому наблюдению и госпитализировавшиеся в пред-

шествующем году по поводу метаболических нарушений (включая сахарный диабет), нарушения функции почек, гемоглобинопатии, иммуносупрессии (включая медикаментозную и ВИЧ); д) дети и подростки (от 6 мес до 18 лет), получающие длительную терапию аспирином и имеющие риск развития синдрома Рейе после перенесения гриппа; е) женщины, находящиеся во II и III триместрах беременности.

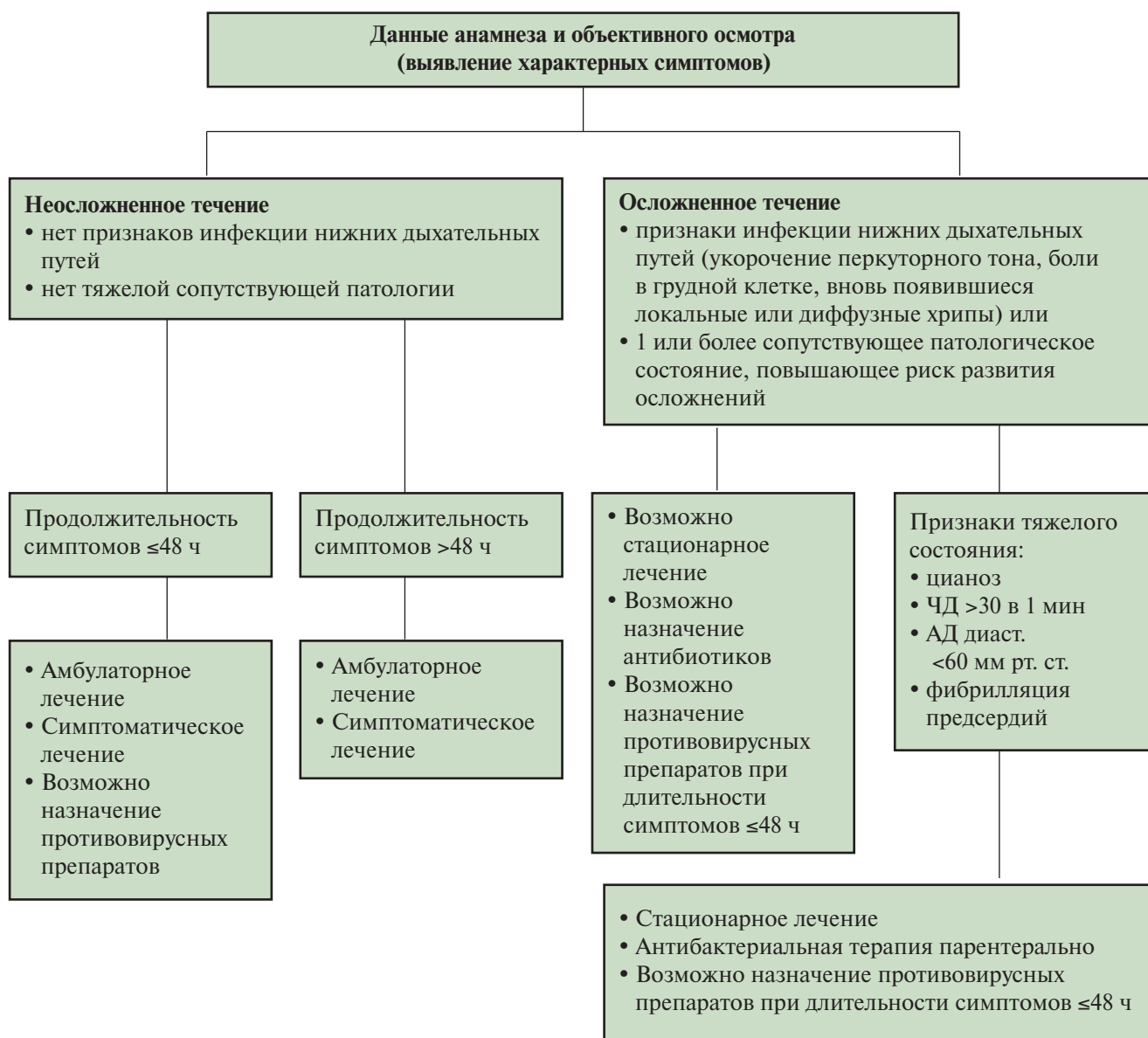
Подлежат вакцинации также лица, которые, заболев, могут передавать грипп тем, кто составляет группу риска. В ряде исследований показано, что вакцинация медицинских работников уменьшает риск смерти пациентов домов престарелых и инвалидов [33, 34]. В связи с этим следует вакцинировать: а) врачей, медсестер и другой персонал больниц и амбулаторных подразделений; б) сотрудников отделений сестринского ухода; в) членов семьи (включая детей) лиц, входящих в группу риска; г) медицинских работников, осуществляющих уход на дому за лицами, входящими в группу риска.

Инактивированную вакцину не следует применять у лиц с гиперчувствительностью к белку куриных яиц или к другим компонентам вакцины. Лиц с признаками острой респираторной инфекции не следует вакцинировать до разрешения симптомов заболевания. Аллергический ринит у детей не является противопоказанием для вакцинации.

Оптимальное время для проведения вакцинации: октябрь — первая половина ноября, поскольку активность гриппа в северном полушарии обычно наблюдается с декабря по март. Вакцинации до октября следует избегать, так как уровень защитных антител может начать снижаться уже через несколько месяцев. Если локальные эпидемиологические службы определяют более раннее развитие вспышки гриппа, то вакцинацию можно проводить раньше обычных сроков.

Детям моложе 9 лет можно вводить повторную дозу (с интервалом не менее чем в 1 мес) для лучшего иммунного ответа. У взрослых введение двух доз вакцины в течение одного сезона не вызывает увеличения иммунного ответа. Вакцинация должна проводиться ежегодно, так как уровень защитных антител снижается в течение года после вакцинации [35, 36].

Нежелательные явления при проведении вакцинации включают: а) местные реакции (болезненность в месте введения вакцины встречается у 10–64% лиц и может сохраняться в течение 2 дней [37]); б) системные реакции (жар, недомогание, миалгия и другие симптомы [38, 39] могут появляться через несколько часов после вакцинации и сохраняться 1–2 дня); в) в редких случаях аллергические реакции (в результате гиперчувствительности к компонентам вакцины, прежде всего к белку куриных яиц): крапивница, отек, обострение брон-



Ведение пациентов с гриппоподобными симптомами [1]

хриальной астмы, анафилактическая реакция; г) синдром Guillain – Barre (неврологическое осложнение).

Лечение и профилактика гриппа (см. схему)

Симптоматическое лечение

Симптоматическое лечение направлено на уменьшение лихорадки, болевого синдрома, дегидратации. С этой целью не рекомендован прием салицилатов из-за возможного развития синдрома Рейе, особенно у детей и подростков. В качестве анальгезирующего и жаропонижающего препарата предпочтительнее применять ацетаминофен (парацетамол) [40]. Не рекомендовано применение препаратов, подавляющих кашель, чтобы не ухудшать эвакуацию секрета из дыхательных путей, особенно на ранних стадиях, когда угнетена функция реснитчатого эпителия слизистой бронхов.

Применение антибиотиков

При неосложненном течении гриппа с явлениями трахеита или трахеобронхита назначение антибиотиков не оправданно, поскольку не предотвращает развития вторичных бактериальных осложнений [41]. При обострении хронического бронхита антибиотики назначаются только при появлении или усилении одышки, кашля и отхождении гнойной мокроты. При обнаружении клинических и рентгенологических признаков вторичной бактериальной пневмонии следует проводить терапию антибиотиками с учетом чувствительности к ним основных бактериальных возбудителей (*S.aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*).

Применение противовирусных препаратов

Амантадин и римантадин

Амантадин был разработан в 1966 г. для профилактики гриппа А (А/Н1N1, А/Н2N2), а с 1976 г. стал ис-

Таблица 3. Сравнительная характеристика противовирусных препаратов [68, 69]

Показатель	Амантадин	Римантадин	Занамивир	Осельтамивир
Тип вируса	А	А	А и В	А и В
Способ назначения	Перорально (таблетки, капсулы, сироп)	Перорально (таблетки, сироп)	Ингаляционно (порошковый ингалятор)	Перорально (капсулы, порошок для приготовления суспензии)
Возраст (для лечения)	≥ 1 года	≥ 14 лет	≥ 7 лет	≥ 1 года
Возраст (для профилактики)	≥ 1 года	≥ 1 года	Не применяется	≥ 1 года
Доза (для лечения)	1–10 лет: 5 мг/кг в сутки (до 150 мг) двумя равными дозами; 10–64 лет: 100 мг 2 раза в сутки	14–64 лет: 100 мг 2 раза в сутки; ≥ 65 лет: 100 мг в сутки	10 мг 2 раза в сутки	1–12 лет: доза зависит от массы тела ребенка*; ≥ 13 лет: 75 мг 2 раза в сутки
Доза (для профилактики)	1–10 лет: 5 мг/кг в сутки (до 150 мг) двумя равными дозами; 10–64 лет: 100 мг 2 раза в сутки	1–10 лет: 5 мг/кг в сутки (до 150 мг) двумя равными дозами; 10–64 лет: 100 мг 2 раза в сутки; ≥ 65 лет: 100 мг в сутки	Не применяется	≥ 13 лет: 75 мг 1 раз в сутки

* До 15 кг – 30 мг 2 раза в сутки, 16–23 кг – 45 мг 2 раза в сутки, 24–40 кг – 60 мг 2 раза в сутки, более 40 кг – 75 мг 2 раза в сутки.

пользоваться для лечения и профилактики гриппа А у взрослых и детей старше 1 года. Римантадин применяется с 1993 г. для лечения и профилактики гриппа А у взрослых и детей старше 1 года [42]. Амантадин и римантадин, имеющие сходную химическую структуру, эффективны только в отношении гриппа А (табл. 3). После внедрения вируса гриппа в клетку амантадин и римантадин способны ингибировать проникновение вирусной РНК в ядро путем блокирования активности ионного канала М2-протеина вируса.

В ряду известных ограничений при назначении амантадина и римантадина следует выделить:

а) нарушения функции почек. Рекомендуется уменьшение дозы амантадина при снижении клиренса креатинина < 50 мл/мин, а римантадина – < 10 мл/мин [43, 44];

б) нарушения функции печени. Нет данных об увеличении числа нежелательных явлений у лиц с хроническими заболеваниями печени при приеме амантадина. Дозу римантадина следует уменьшать до 100 мг/день при тяжелых нарушениях функции печени [43, 44];

в) судорожный синдром в анамнезе. Амантадин и римантадин следует применять с осторожностью [45, 46].

Амантадин и римантадин могут вызвать нежелательные симптомы со стороны центральной нервной системы (головокружение, рассеянность, бессонница) и желудочно-кишечного тракта (тошнота, снижение аппетита). Так, согласно результатам 6-недельного исследования по профилактике гриппа у взрослых лиц без сопутствующих заболеваний, неврологические симптомы развивались у 6% пациентов, принимавших римантадин, у 13% принимавших амантадин и у 4% принимавших плацебо. Гастроинтести-

нальные расстройства наблюдались у 1–3% лиц, принимавших амантадин и римантадин [47].

В редких случаях могут наблюдаться тяжелые нежелательные явления, такие как бред, галлюцинации, судороги. Подобные нарушения, как правило, развиваются у пациентов с сопутствующей патологией (нарушением функции почек, психическими расстройствами) и у пожилых людей при назначении препарата в дозе 200 мг/день [48].

Совместное назначение амантадина с антигистаминными или антихолинергическими препаратами может увеличить риск нежелательных явлений со стороны нервной системы [49]. Нет данных о развитии клинически значимых нежелательных явлений при назначении римантадина с другими препаратами.

Недостатком амантадина и римантадина является быстрое (уже через 5–7 дней терапии) развитие резистентности вируса гриппа почти у трети пациентов. При этом штаммы, резистентные к амантадину, становятся перекрестно устойчивыми и к римантадину. Кроме того, устойчивые штаммы могут быть выделены у лиц, не получавших амантадин или римантадин, но находящихся в лечебном учреждении, где применяются эти препараты для профилактики и лечения гриппа. По данным центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США), глобальная резистентность к амантадину и римантадину возросла с 1,8% в 2001–2002 гг. до 12,3% в 2003–2004 гг. А среди 120 штаммов гриппа А (H3N2), протестированных с 01.10.2005 по 14.01.2006, резистентными оказались 109 (91%) [50]. Следует отметить, что грипп А/H5N1 является полностью резистентным к амантадину и римантадину. Вот почему в нынешнем сезоне эксперты CDC не рекомендуют

применять амантадин и ремантадин ни для профилактики, ни для лечения гриппа А.

Ингибиторы нейраминидазы

Занамивир и осельтамивир — представители класса специфических противогриппозных препаратов — ингибиторов вирусной нейраминидазы. Препараты одобрены с 1999 г. для лечения гриппа А и В. Осельтамивир (Тамифлю®) зарегистрирован в России в июле 2005 г. для лечения гриппа типа А и В у взрослых и детей в возрасте старше 1 года и профилактики гриппа у взрослых и подростков в возрасте старше 12 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в воинских частях и больших производственных коллективах, у ослабленных больных).

Нейраминидаза способна отщеплять терминальные остатки сиаловой кислоты на поверхности клетки и вирусной оболочки. Этот процесс способствует высвобождению вирусной частицы из инфицированной клетки. Ингибиторы нейраминидазы блокируют активный центр нейраминидазы, в результате чего остаются интактными терминальные остатки сиаловой кислоты на поверхности клетки и на оболочке вирусной частицы. Гемагглютинин вируса связывается с сиаловой кислотой, что приводит к образованию вирусных агрегатов на поверхности клетки, в результате чего уменьшается высвобождение вирусных частиц и дальнейшее инфицирование эпителиальных клеток.

Клинические исследования занамивира у здоровых добровольцев показали, что 7–21 % ингаляционной дозы препарата достигает легких, 70–87% оседает в ротоглотке, а 4–17% абсорбируется. Период полувыведения абсорбированной части препарата составляет 2,5–5,1 ч. Экскретируется занамивир в неизмененном виде почками. Неабсорбированная часть препарата экскретируется с фекалиями [51, 52].

Около 80% пероральной дозы осельтамивира фосфата абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и метаболизируется в печени с образованием активного метаболита GS 4071 (осельтамивира карбоксилат). Период полувыведения GS 4071 составляет 6–10 ч. Метаболит и неметаболизированная часть препарата экскретируются почками [53, 54].

Занамивир и осельтамивир одобрены для лечения гриппа А и В в начальной стадии заболевания (в первые 48 ч с момента появления симптомов заболевания). При этом, если занамивир может применяться у лиц старше 7 лет, то осельтамивир — у взрослых и детей старше 1 года. Длительность лечения обоими препаратами составляет 5 дней.

Назначенные в сроки до 2 дней от начала заболевания, ингибиторы нейраминидазы способны уменьшить по сравнению с плацебо продолжительность инфекции по крайней мере на 1–2 дня в случае умеренных и тяжелых симптомов гриппа [55–59].

Результаты плацебоконтролируемых исследований продемонстрировали, что применение осельтамивира

существенно снижает частоту развития таких осложнений гриппа, как пневмония и бронхит, требующих назначения антибиотиков у здоровых, а также у составляющих группу риска подростков и взрослых [58, 59]. Применение осельтамивира снижает риск развития вторичных осложнений на 67% [59, 60]. Влияние ингибиторов нейраминидазы на смертность от гриппа и его осложнений не исследовалось.

Для профилактики гриппа в нашей стране и за рубежом одобрен только один препарат — осельтамивир. Эффективность при постконтактной профилактике составляет, по данным зарубежных исследователей, 89% [61, 62]. После контакта с инфицированным лицом препарат следует принимать в течение не менее 7 дней, а во время сезонной вспышки гриппа — до 6 нед. Профилактическое действие продолжается столько, сколько длится прием препарата.

Среди ограничений при назначении ингибиторов нейраминидазы следует выделить:

а) нарушение функции почек. Не рекомендуется снижение ингаляционной дозы занамивира при 5-дневном курсе терапии [63]. При терапии осельтамивиром наблюдается увеличение концентрации GS4071 в сыворотке крови у пациентов с нарушением функции почек. В связи с этим рекомендовано уменьшение дозы осельтамивира до 75 мг в день при снижении клиренса креатинина < 30 мл/мин [53, 64];

б) нарушение функции печени. Фармакокинетика осельтамивира и занамивира не исследовалась у пациентов с нарушением функции печени [64, 65];

в) беременность. В настоящее время данных о применении препарата у беременных недостаточно, чтобы оценить тератогенное или фетотоксичное действие осельтамивира фосфата. С учетом этого Тамифлю® следует назначать во время беременности или лактации только в том случае, если возможные преимущества от его применения превышают потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

Клинические исследования показывают, что структура нежелательных явлений при приеме ингаляционной формы занамивира сходна с таковой при приеме плацебо [55–57]. Чаще встречаются головная боль, тошнота, диарея, осложнения со стороны дыхательных путей — отиты, синуситы, бронхиты, пневмонии. Больным бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких занамивир следует назначать с осторожностью, поскольку при лабораторно подтвержденном гриппе терапия занамивиром у этих пациентов может вызвать ухудшение показателей функции внешнего дыхания (снижение ОФВ1 на 20% и более) по сравнению с плацебо и спровоцировать бронхоспазм [66].

При лечении осельтамивиром чаще встречаются тошнота и рвота (в 10 и 9% соответственно) [53]. Выраженность этих симптомов может быть уменьшена, если препарат принимают с едой.

Исследования *in vitro* и на крысах не выявили клинически значимого взаимодействия занамивира с другими препаратами [67].

Данные о взаимодействии осельтамивира с другими препаратами ограничены. Известно, что совместное назначение осельтамивира и пробенецида приводит к уменьшению клиренса осельтамивира карбоксилата почти на 50% и к двукратному увеличению его уровня в плазме крови [53, 54].

В настоящее время резистентность вируса гриппа к ингибиторам нейраминидазы не составляет проблемы. Частота резистентности клинических изолятов вируса гриппа А не превышает 1,5%. Среди клинических изолятов вируса гриппа В резистентных к препарату штаммов не обнаружено.

К настоящему времени отсутствуют контролируемые исследования, сравнивающие эффективность блокаторов М2-протеиновых каналов и ингибиторов нейраминидазы для лечения и профилактики гриппа А. Данные имеющихся исследований свидетельствуют о сокращении продолжительности симптомов при приеме всех препаратов по крайней мере на 1 день в сравнении с плацебо. Весьма ограничены данные о предотвращении осложнений гриппа у лиц, составляющих группы риска, а также о применении антивирусных препаратов у беременных. Все четыре известных препарата различаются по стоимости, режиму дозирования, спектру нежелательных эффектов и профилю резистентности. В целом, серьезные нежелательные явления при приеме ингибиторов нейраминидазы составляют меньшую проблему, чем при приеме амантадина и римантадина. Кроме того, проблема резистентности значительно ограничивает применение блокаторов М2-протеиновых каналов.

Лечение «птичьего гриппа»

Пациентам с подозрением на «птичий грипп» А (H5N1) требуется раннее назначение ингибиторов нейраминидазы. Оптимальная доза и длительность курса не определены, и в настоящее время рекомендуется применять препараты в одобренных дозиро-

ках [70]. Осельтамивир при приеме внутрь и занамивир в виде ингаляций оказались активны *in vitro* и *in vivo* на модели гриппа А (H5N1) у мышей [71, 72]. Проведенные в последнее время исследования показали, что по сравнению со штаммами вируса, полученными в 1997 г., штаммы, выделенные в 2004 г., требовали более высоких доз осельтамивира и более длительного приема (8 дней) для получения сопоставимого результата. Плацебоконтролируемые клинические исследования одобренных дозировок осельтамивира в сравнении с удвоенными показали их сравнимую переносимость. Что касается различий в эффективности при лечении взрослых с неосложненным гриппом, то полученные данные противоречивы. Эффективность занамивира при гриппе А (H5N1) у людей не изучалась.

Заключение

Крупные пандемии гриппа, характеризующиеся большой смертностью, случаются один раз в 10–40 лет. Однако до сих пор не меньшую опасность представляют ежегодные вспышки инфекции. Наблюдение за распространением вируса, профилактика и раннее лечение заболевания — три главных направления в организации контроля и ведения больных гриппом. Ежегодные международные программы ВОЗ по надзору за распространением вируса гриппа включают вирусологический мониторинг (для определения состава вакцины на предстоящий сезон), эпидемиологический мониторинг, указания по дифференциальной диагностике, прогнозирование будущих пандемий, информирование врачей. Создание новых противовирусных препаратов — ингибиторов нейраминидазы — позволило с первых дней заболевания уменьшать тяжесть проявлений и в значительной степени снизить риск развития тяжелых осложнений. Принципиальное значение для уменьшения заболеваемости и смертности имеет также иммунопрофилактика инактивированными вакцинами, эффективность которой у представителей групп риска может достигать 80%.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Nicholson KG. Managing Influenza in Primary Care. Blackwell Science 1999; 106 pp.
2. Monto A.S., Kioumehri F. The Tecumseh study of respiratory illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966–1971. *Am J Epidemiol* 1975;102:553–63.
3. Glezen W.P., Couch R.B. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974–76. *N Engl J Med* 1978;298:587–92.
4. Glezen W.P., Greenberg S.B., Atmar R.L. et al. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283:499–505.

5. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2002 году: Государственный доклад. — М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. — 221 с.
6. Barker W.H., Mullooly J.P. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980;112:798–811.
7. Neuzil K.M., Reed G.W., Mitchel E.F., Griffin M.R. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA*. 1999;281:901–7.
8. Lui K.J., Kendal A.P. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985.

9. Barker W.H., Mullooly J.P. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch Intern Med* 1982;142:85–9.
10. Murphy B.R., Webster R.G. Orthomyxoviruses. In: Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M. et al., eds. *Fields virology*, third edition. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1996; p.1397–445.
11. Bush R.M., Bender C.A., Subbarao K. et al. Predicting the evolution of human influenza A. *Science*. 1999;286:1921–5.
12. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza

- A/(H5N1) Reported to WHO
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_01_30/en/index.html
13. Nicholson K.G. Human influenza. In: Nicholson K.G., Webster R.G., Hay A.J., editors. Textbook of influenza. Oxford: Blackwell Science, 1998: p.219–64.
 14. Cate T.R. Clinical manifestations and consequences of influenza. *Am J Med* 1987;82:15–9.
 15. Cox N.J., Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:177–82.
 16. Izurieta H.S., Thompson W.W., Kramarz P. et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232–39.
 17. Neuzil K.M., Mellen B.G., Wright P.F. et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225–31.
 18. Barker W.H., Mullooly J.P. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980;112:798–811.
 19. Glezen W.P. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics [Review]. *Epidemiol Rev* 1982;4:25–44.
 20. Wiselka M. Influenza: diagnosis, management and prophylaxis. *BMJ* 1994; 308: 1341–45.
 21. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. М. - СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ» – «Невский диалект», 2000. – 192 с.
 22. Wilde J.A., McMillan J.A., Serwint J. et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999;281:908–13.
 23. Campbell D.S., Rumley M.H. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *J Occup Environ Med* 1997;39:408–14.
 24. Smith J.W.G., Pollard R. Vaccination against influenza: a five-year study in the post office. *J Hygiene* 1979;83:157–70.
 25. Nichol K.L., Lind A., Margolis K.L. et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995;333:889–93.
 26. La Montagne J.R., Noble G.R., Quinnan G.V. et al. Summary of clinical trials of inactivated influenza vaccine – 1978. *Rev Infect Dis* 1983;5:723–36.
 27. Oxford J.S., Schild G.C., Potter C.W., Jennings R. The specificity of the anti-haemagglutinin antibody response induced in man by inactivated influenza vaccine and by natural infection. *J Hygiene* 1979;82:51–61.
 28. Palache A.M. Influenza vaccine: a reappraisal of their use. *Drugs* 1997;54:841–56.
 29. Gross P.A., Hermogenes A.W., Sacks H.S. et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123:518–27.
 30. Mullooly J.P., Bennett M.D., Hornbrook M.C. et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121:947–52.
 31. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2005–2006 season. *Wkly Epidemiol Rec* 2005; 80(8):71–75.
 32. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep* 2001;50(RR4):1–44.
 33. Potter J., Stott D.J., Roberts M.A. et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997;175:1–6.
 34. Carman W.F., Elder A.G., Wallace L.A. et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:93–7.
 35. Cate T.R., Couch R.B., Parker D., Baxter B. Reactogenicity, immunogenicity, and antibody persistence in adults given inactivated influenza virus vaccines -- 1978. *Rev Infect Dis* 1983;5:737–47.
 36. Kunzel W., Glathe H., Engelmann H. et al. Kinetics of humoral antibody response to trivalent inactivated split influenza vaccine in subjects previously vaccinated or vaccinated for the first time. *Vaccine* 1996;14:1108–10.
 37. Nichol K.L., Margolis K.L., Lind A. et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1996;156:1546–50.
 38. Scheifele D.W., Bjornson G., Johnson J. Evaluation of adverse events after influenza vaccination in hospital personnel. *Can Med Assoc J* 1990;142:127–30.
 39. Barry D.W., Mayner R.E., Hochstein H.D. et al. Comparative trial of influenza vaccine. II. Adverse reactions in children and adults. *Am J Epidemiol* 1976;104:47–59.
 40. Moore N., Le Parc J.M., van Ganse E. et al. Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. *Int J Clin Pract* 2002;56(10):732–4.
 41. Arroll B., Kenealy T. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD000247.
 42. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep* 2000;49 (RR03):1–38.
 43. Soung L.-S., Ing T.S., Daugirdas J.T. et al. Amantadine hydrochloride pharmacokinetics in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1980;93(Part 1):46–9.
 44. Capparelli E.V., Stevens R.C., Chow M.S.S. et al. Rimantadine pharmacokinetics in healthy subjects and patients with end-stage renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:536–41.
 45. Atkinson W.L., Arden N.H., Patriarca P.A. et al. Amantadine prophylaxis during an institutional outbreak of type A (H1N1) influenza. *Arch Intern Med* 1986;146:1751–6.
 46. Soo W. Adverse effects of rimantadine: summary from clinical trials. *J Respir Dis* 1989;10:26–31.
 47. Dolin R., Reichman R.C., Madore H.P. et al. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med* 1982;307:580–4.
 48. Guay D.R.P. Amantadine and rimantadine prophylaxis of influenza A in nursing homes: a tolerability perspective. *Drugs Aging* 1994;5:8–19.
 49. Tominack R.L., Hayden F.G. Rimantadine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza A virus infections. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:459–78.
 50. Barclay L. Amantadine and rimantadine should not be used for influenza this season. *MMWR Dispatch*. 2006;55:1–2.
<http://www.medscape.com/viewarticle/521940>
 51. Newman S.P., Brown J., Pickford M. et al. Deposition pattern in the respiratory tract of the neuraminidase inhibitor zanamivir; a gamma scintigraphic study [Abstract H-134]. In: Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997:237.
 52. Cass L.M.R., Brown J., Pickford M. et al. Pharmacoscintigraphic evaluation of lung deposition of inhaled zanamivir in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(suppl 1):21–31.
 53. Roche Laboratories, Inc. Tamiflu™ (oseltamivir phosphate) capsules [package insert]. Nutley, NJ: Roche Laboratories Inc., 1999.
 54. He G., Massarella J., Aitken M. et al. The pharmacokinetics and safety of the oral neuraminidase inhibitor Ro 64-0796/GS4104 when administered concurrently with cimetidine or probenecid in healthy subjects [Abstract P17]. *J Antimicrob Chemother* 1999;44(suppl A):44.
 55. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998;352:1877–81.
 56. Fleming D., Makela M., Pauksens K. et al. «High risk» and otherwise healthy patients demonstrate alleviation of influenza symptoms 2.5 days earlier following inhaled zanamivir treatment; European study, winter 1997/8 [Abstract 789]. In: Abstracts of the Infectious Diseases Society of America 36th Annual Meeting.

Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 1998:249.
 57. Matsumoto K., Ogawa N., Nerome K. et al. Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor zanamivir in treating influenza virus infection in adults: results from Japan. *Antiviral Ther.* 1999;4:61–8.
 58. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D.M.E. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1845–50.
 59. Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S. et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. *JAMA* 2000; 283: 1016–24.
 60. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127–33.
 61. Welliver R. Monto A.S., Carewicz O. et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(6):748–54.
 62. Hayden F.G. Atmar R.L., Schilling M.

et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza N Engl J Med 1999;341:1337–8.
 63. Cass L.M.R., Efthymiopoulos C., Marsh J., Bye A. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of intravenous zanamivir. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(Suppl. 1):13–9.
 64. Bardsley-Elliott A., Noble S. Oseltamivir. *Drugs* 1999;58:851–60.
 65. Glaxo Wellcome Inc. Relenza® (zanamivir for inhalation) [package insert]. Research Triangle Park, NC: Glaxo Wellcome, Inc., 1999.
 66. Murphy K.R., Pauksens K., Stein W.J. et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study. *Clin. Drug. Invest.* 2000;20(5):337–49.
 67. Daniel M.J., Barnett J.M., Pearson B.A. The low potential for drug interactions with zanamivir. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(Suppl 1):41–50.
 68. CDC. Antiviral Agents for Influenza:

Background Information for Clinicians. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antiviralback.htm>
 69. Winquist A.G., Fukuda K., Bringes C.B. et al. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. *MMWR Recomm Rep* 1999;48(RR14):1–9.
 70. WHO. Antivirals drugs: their role during pandemic. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/antivirals2005_11_3/en/index.html
 71. Leneva I.A., Roberts N., Govorkova E.A. et al. The neuraminidase inhibitor GS4104(oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral. Research* 2000;48:101–15.
 72. Govorkova E.A., Leneva I.A., Goloubeva O.G. et al. Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2723–32.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

**С.А Красовский,
Е.Л. Амелина**

Группа муковисцидоза, ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

Контакты: Амелина Елена Львовна eamelina@mail.ru

Ключевые слова: муковисцидоз, взрослые, дорназа альфа

Key words: mucoviscidosis (cystic fibrosis), adults, dornase alfa

MANAGEMENT IN ADULTS: PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

S.A. Krasovsky, Ye.L. Amelina

Research Institute of Pulmonology, Ministry of Health of Russia

Cystic fibrosis is a severe genetic disease that requires a successive and active approach to being treated. The use of recent cystic fibrosis management regimens provides an increase in life span in this disease and a transfer of most patients from pediatric to adult practice. The accumulation of thick secretion, followed by airway *Pseudomonas aeruginosa* infection, plays the leading role in the pathogenesis of pulmonary pathology of cystic fibrosis. In recent years, a great progress is associated with the use of the new mucolytic agent dornase alfa that reduces the frequency of exacerbations and improves lung functions and life quality.

Муковисцидоз (МВ) — самое частое моногенное заболевание, в основе патогенеза которого лежит системное поражение экзокринных желез. МВ характеризуется тяжелым течением и прогнозом [1–3]. Первые заболевание описано в 1936 г. педиатром G. Fanconi, в 1938 г. D. Anderson выделила заболевание в самостоятельную нозологическую форму под названием «кистозный фиброз поджелудочной железы» (cystic fibrosis) и описала патологоанатомическую картину болезни. В 1946 г. Farber предложил термин «муковисцидоз» (от лат. mucus — слизь, viscus —

вязкий), который сейчас применяется в некоторых европейских странах и в России.

Эпидемиология

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, клинические проявления развиваются только у гомозигот. В среднем каждый 25-й представитель европейской расы является носителем гена МВ. По данным ВОЗ, в России частота МВ составляет 1 на 4,9 тыс. новорожденных [3]. В последние десятилетия благодаря улучшению диагностики и лечения МВ отмечается значительный рост продолжи-