

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Г. Х. Викулов

Новые
и возвращающиеся
респираторные
вирусные инфекции:
алгоритмы диагностики
и терапии

Репринт, 2018

Новые и возвращающиеся респираторные вирусные инфекции: алгоритмы диагностики и терапии

К.м.н. Г.Х. Викулов

ООО «НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций», Москва
ФГАОУ ВО РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ

В Российской Федерации ежегодно болеют гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) около 27–41 млн человек. Масштабы заболеваемости ОРВИ делают актуальным поиск новых способов их профилактики и лечения. Средства этиотропной терапии направлены против возбудителя заболевания, в данном случае против респираторных вирусов. Специфические противовирусные препараты воздействуют непосредственно на возбудителя инфекции, препятствуя его репродукции в организме. Один из подходов к терапии ОРВИ и гриппа заключается в применении препаратов, обладающих комбинированным действием, которые сочетают в себе этиотропное противовирусное, иммуномодулирующее, патогенетическое и симптоматическое действие. В ситуациях с неуточненным возбудителем и лабораторно подтвержденной вирусной микст-инфекцией следует отдавать предпочтение противовирусным препаратам широкого спектра действия. Отмечается увеличение доли новых и возвращающихся инфекций. Представлены основные принципы диагностики и терапии гриппа и ОРВИ. Большое значение в терапии ОРВИ и гриппа имеют препараты, способные оказывать воздействие как на возбудителя инфекции (уточненного или неуточненного), так и на проявления интоксикационно-воспалительного синдрома (лихорадка, озноб, боль, отек, катаральные явления), например препарат энисамия йодид (Нобазит®).

Ключевые слова: ОРВИ, вирус гриппа, новые и возвращающиеся вирусные инфекции, противовирусные препараты, Нобазит®.

Для цитирования: Викулов Г.Х. Новые и возвращающиеся респираторные вирусные инфекции: алгоритмы диагностики и терапии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 8 (1) С. 3–12.

ABSTRACT

New and reemerging respiratory viral infections: diagnostic and therapeutic algorithms

G.H. Vikulov

Scientific Information Center For the Prevention and Treatment of Viral Infections, Moscow
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

In the Russian Federation, about 27-41 million people suffer from influenza and acute respiratory viral infections (ARVI) every year. The scale of the ARVI incidence makes it urgent to search for new ways of ARVI prevention and treatment. Facilities of etiotropic therapy are directed against the pathogen, in this particular case against respiratory viruses. Specific antiviral drugs act directly on the pathogen, preventing its reproduction in the body. One of the approaches to the ARVI treatment and influenza is the use of drugs with a combined effect, which consist of a combination of etiotropic antiviral, immunomodulatory, pathogenetic and symptomatic action. In situations with unspecified pathogen and laboratory-confirmed viral mixed infection, a broad-spectrum antiviral should be preferred. There is an increase in the proportion of new and recurring infections. The basic principles of diagnosis and treatment of influenza and ARVI. Of great importance in the treatment of ARVI and influenza are drugs that can affect both the pathogen (specified or unspecified) and the manifestations of intoxication-inflammatory syndrome (fever, chills, pain, oedema, catarrhal symptoms), for example, enisamium iodide (Nobazit®).

Key words: ARVI, influenza virus, new and recurring viral infections, antiviral drugs, Nobazit®.

For citation: Vikulov G.H. New and reemerging respiratory viral infections: diagnostic and therapeutic algorithms // RMJ. Medical Review. 2018. № 8 (1). P. 3–12.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ГРИППА

В настоящее время выделяют следующие подгруппы причин острых респираторных инфекций (ОРИ) и гриппа: «типичные респираторные и новые вирусы, включая вирусы гриппа» (~50–90%), условно-патогенные микроорганизмы (~10–20%), патогенные бактерии (~10–15%), герпесвирусы (~5–20%), внутриклеточные атипичные агенты

(хламидии, микоплазмы, микобактерии, легионеллы) (~5–10%), грибы и простейшие (<5) [1]. При этом частота сочетанных респираторных инфекций варьирует от 20 до 80%, т. е. у каждого второго пациента могут быть два и более возбудителей одновременно, что определяет высокие требования к качеству диагностики и эффективной терапии.

По данным ВОЗ, ОРВИ разной этиологии и вирусы гриппа — это суммарно порядка 300 возбудителей, которые

Таблица 1. Группы риска при респираторных инфекциях (грипп и ОРВИ)*

Группа риска	Особенности**
Дети	С 6 мес. до 6 лет невакцинированные
Атопики	До 30% детей и взрослых
Дети с дефицитом массы тела, рахитом	В т. ч. с латентным дефицитом витамина D
Дети с анемиями, гемоглобинопатиями	Чаще с железодефицитной анемией
Дети и взрослые с заболеваниями дыхательной системы (БА, ХОБЛ, муковисцидозом)	Особенно при среднетяжелом и тяжелом течении
Дети и взрослые с кардиологическими заболеваниями	Чаще с пороками сердца, метаболическим синдромом (как у взрослых, так и у детей)
Дети и взрослые с эндокринопатиями, заболеваниями выделительных систем	Чаще с сахарным диабетом, ожирением
Пациенты с первичными иммунодефицитами	Генетически обусловленные поломки
Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию	ГКС-терапия, цитостатическая терапия, антибиотикотерапия, лучевая терапия
Люди, живущие с ВИЧ	Высокий риск сочетанных и тяжелых инфекций, вирусной пневмонии
Дети, принимающие аспирин и салицилаты	Например, при ревматоидном артрите, коагулопатиях
Беременные женщины и роженицы	Особенно в III триместре
Пациенты старшего возраста	≥65 лет, особенно при уходе за детьми
Пациенты на постельном режиме, с выраженной гиподинамией	Независимо от возраста
Пациенты с алкоголизмом	Независимая группа риска

Примечание. БА — бронхиальная астма, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГКС — глюкокортикостероиды.

* С учетом рекомендаций ВОЗ. ** У больных из группы риска в период эпидемии гриппа смертность в 50–100 раз выше, чем в группе здоровых людей

являются главной причиной в структуре заболеваемости и смертности во всех возрастных группах и устойчиво занимают первое место среди всех известных инфекционных заболеваний человека. Респираторные инфекции являются частой причиной смерти — 0,01–0,2% (7,5–23 на 100 тыс. населения). ОРВИ наиболее распространены в детском возрасте, их доля составляет не менее 70% в структуре всей заболеваемости у детей. Ежегодно в мире до 30% детей и 10% взрослых переболевают гриппом и ОРВИ, из них 250–700 тыс. умирают. В России ежегодно регистрируют 27,3–41,2 млн случаев гриппа и ОРВИ [2].

В связи с появлением новых и возвращающихся инфекций (гриппа, парагриппа и др.), большой распространенностью сочетанных инфекций, уменьшением доли иммунной прослойки (людей имеющих иммунитет к данным инфекциям) и увеличением доли населения с атопическими заболеваниями, колоссальной миграцией и повышенной восприимчивостью населения к респираторным инфекциям, их своевременная диагностика, лечение и профилактика являются глобальными и национальными приоритетными задачами здравоохранения развитых и развивающихся стран. На долю ОРВИ и гриппа в период подъема заболеваемости приходится около 90–95% всех случаев инфекционных заболеваний человека [3].

Научное сообщество ученых мира озабочено недостаточной эффективностью вакцинации от гриппа и возрастающей резистентностью патогенов к противовирусным и антибактериальным препаратам, имеющимся в настоящее время в арсенале практикующих врачей. Несмотря на широкий выбор средств для лечения респираторных инфекций, актуальным остается поиск препаратов, сочетающих в себе универсальную противовирусную активность, доказанные эффективность и безопасность, а именно возможность применения у пациентов из групп риска (табл. 1), в т. ч. при аллергических заболеваниях.

В сложившейся ситуации актуальны поиск новых способов профилактики и лечения ОРВИ, адекватного контроля и прогнозирования эпидемий и пандемий гриппа, оценка эффективности применяемых препаратов. Помимо

программы GIRS по гриппу в 2013 г. ВОЗ сформулировала и одобрила международную инициативу «Глобальный план борьбы с респираторными инфекциями» (Battle against Respiratory Viruses Initiative — BRaVe). Согласно данной инициативе необходимо расширение вариантов лечения ОРВИ с разработкой эффективных противовирусных препаратов для наиболее значимых патогенов и/или безопасных и эффективных модификаторов биологических реакций.

Сохраняют свою эпидемиологическую и клиническую значимость вирусы гриппа, парагриппа, аденовирус, коронавирус, метаневмовирус человека, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус человека, бокавирус. Кроме того, в последние годы причиной ОРВИ чаще стали выступать энтеровирусы (ЕСНО, Коксаки), реовирусы, герпесвирусы, включая вирус Эпштейна – Барр, герпесвирусы 6-го и 7-го типа и др. — они могут сами вызывать поражение респираторного тракта или выступать дополнительными патогенами при наиболее распространенных вирусах [4].

Независимо от возбудителя входными воротами и местом локализации для инфекции являются верхние дыхательные пути, где происходит наиболее интенсивное размножение вирусов в эпителиальных клетках. Возбудители ОРВИ распространяются воздушно-капельным путем: при кашле, чихании, разговоре и посредством контактированных предметов обихода. Длительность сохранения респираторных вирусов во внешней среде составляет от 7 до 12 дней.

Особое место среди всех респираторных возбудителей занимают вирусы гриппа — РНК-содержащие вирусы семейства *Orthomyxoviridae*. Выделяют 3 рода *Influenzavirus*, каждый из которых включает по одному виду вируса гриппа — А, В, С и D [5, 6].

Вирус гриппа А способен вызывать эпидемии и пандемии, обладает способностью к изменению своей поверхностной структуры посредством изменчивости поверхностных белков гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N). В результате могут происходить как точечные изменения в этих белках (дрейф), так и полная замена одного из поверхностных белков на новый (шифт). Это приводит к тому,

что наша иммунная система не успевает достаточно быстро адаптироваться к изменчивому вирусу и выработать дифференцированный иммунный ответ. В результате отмечаются высокая восприимчивость, повсеместное распространение, короткие интервалы между эпидемиями и вовлечение всех групп населения, в т. ч. детей, подростков и пожилых людей [7, 8]. Эпидемический сезон гриппа и ОРВИ 2015–2016 гг. в РФ характеризовался доминированием вируса пандемического гриппа А (H1N1) pdm 09, сезон 2016–2017 гг. — доминированием вируса гриппа А (H3N2), в сезоне 2018–2019 гг. актуальными штаммами являются А / Мичиган / 45/2015 (H1N1) pdm09-подобный вирус; А / Singapore / INFIMH-16-0019 / 2016 (H3N2)-подобный вирус [9, 10].

Вирус гриппа В, способный вызывать эпидемии и токсические формы, выделяют только у человека. Он уступает вирусу гриппа А по уровню вирулентности, контагиозности и эпидемиологической значимости, характеризуется более плавной и медленной изменчивостью. Эпидемии, вызванные гриппом В, менее интенсивны и менее длительны, их продолжительность 3–4 нед. Особенностью эпидемического сезона начала 2018 г. было преобладание гриппа В с начала года [10].

Вирус гриппа С, способный вызывать спорадические случаи, чаще всего выявляют у людей. Он преимущественно протекает в легкой и бессимптомной форме [2, 3].

Вирус гриппа D очень близок по генетической структуре к гриппу С, его роль в патологии человека уточняется [6].

За последние годы на территории РФ и в мире наблюдается сочетанная циркуляция вирусов типа А и В [8–10].

Значимость гриппозной инфекции в целом определяется следующими факторами [11]:

1. Непрерывная циркуляция вирусов гриппа и появление высокопатогенных реассортантных штаммов зооантропонозного происхождения представляют постоянную опасность для здоровья. В частности, кандидатом для новой пандемии является вирус H7N9.
2. Распространение устойчивости штаммов вирусов гриппа к применяемым противовирусным лекарственным препаратам.
3. Неизвестна истинная заболеваемость (ежегодные коэффициенты заболеваемости оцениваются на уровне 5–10% среди взрослого населения и 20–30% среди детей (ВОЗ, Информационный бюллетень № 211, март 2014 г.).
4. Недооценивается опасность гриппа как заболевания (осложнения у 10–15% в целом и до 30% среди госпитализированных больных, чаще в группе риска). Убежденность населения в «несерьезности» гриппа как заболевания и, как следствие, отказ от вакцинации и от своевременного приема эффективных препаратов.
5. Заблуждение населения и медицинских работников о противогриппозных вакцинах.
6. Ежегодная смертность вследствие осложнений гриппа составляет 7,5–23 случаев на 100 тыс. населения, причем большая часть этих смертей приходится на людей старше 65 лет.
7. У больных из группы риска в период эпидемии гриппа смертность в 50–100 раз выше, чем в группе здоровых людей. Вирусы гриппа способны вызывать развитие первичной вирусной интерстициальной (летальной) пневмонии.

8. Изменение структуры и тяжести преморбидных заболеваний и отягощенных преморбидных состояний переболевших гриппом.

ВОЗ объявила состав вакцин от гриппа сезона 2018–2019 гг. для северного полушария. Согласно выводам организации, четырехвалентные противогриппозные вакцины сезона 2018–2019 гг. должны содержать следующие компоненты:

1. А / Мичиган / 45/2015 (H1N1) pdm09-подобный вирус;
2. А / Singapore / INFIMH-16-0019 / 2016 (H3N2)-подобный вирус;
3. В / Colorado / 06/2017-подобный вирус (В / Victoria / 2/87);
4. В / Phuket / 3073/2013-подобный вирус (В / Yamagata / 16/88).

Трехвалентные вакцины будут содержать все штаммы, кроме В / Phuket. Компоненты А (H3N2) и В / Victoria являются новыми по сравнению с вакцинами текущего сезона.

Вирусы парагриппа преобладают у подростков. Выделяют вирусы парагриппа человека 5 типов. Они, в отличие от вирусов гриппа, не обладают способностью к изменчивости. Каждой группе вируса парагриппа присущи определенные особенности. Несмотря на то что основная группа этих вирусов репродуцируется в эпителии слизистой оболочки верхних дыхательных путей, особенно носа и гортани, эти вирусы поражают нижние дыхательные пути и вызывают бронхолиты и бронхопневмонии. Вирусы парагриппа-1 и парагриппа-2 вызывают круп у детей [4].

Аденовирусы. Это ДНК-содержащие вирусы, которые объединяют более 90 серотипов. Классификация ВОЗ подразделяет аденовирусы на 7 подгрупп (А, В, С, D, E, F, G), каждая из них, в свою очередь, включает до 19 различных серотипов. В зависимости от места локализации в организме человека они могут вызывать заболевания респираторного тракта, энтериты, конъюнктивиты и пневмонии. Источником инфекции служат больные люди и здоровые вирусоносители. Пути передачи аденовирусов: воздушно-капельный, фекально-оральный и контактный. Они устойчивы во внешней среде и активны при комнатной температуре до 14 дней. Все эти особенности обуславливают риск инфицирования в течение всего года с максимальными показателями в осенне-зимний период. Во время вспышек среди организованных детей заболевают от 30 до 80% дошкольников и до 40% школьников [12].

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) часто вызывает бронхолиты и пневмонии у маленьких детей. Его отличие заключается в отсутствии нейраминидазы и гемагглютинина, тропности к поверхностному эпителию слизистой нижних дыхательных путей, что делает его причиной бронхитов и бронхолитов. Основной путь передачи — воздушно-капельный, но описаны и случаи передачи через предметы личного обихода. При комнатной температуре вирус сохраняется в течение 6 часов. РСВ поражает людей всех возрастных групп, вызывая спорадические заболевания и вспышки респираторных инфекций, наиболее ярко выраженные в популяциях детей младшего возраста и пожилых людей. С РСВ связано до 70% случаев бронхитов и бронхолитов, до 58,2% пневмоний. Перенесенный в первые годы жизни бронхолит способствует формированию бронхиальной астмы [13].

Риновирусы относятся к РНК-содержащим вирусам. В настоящее время выделено 113 серологических ти-

пов риновирусов человека. Они тропны к эпителию верхних дыхательных путей и вызывают обильные водянистые выделения из носа (профузный насморк). Основной путь передачи этих возбудителей — воздушно-капельный, однако не исключено инфицирование и через контаминированные предметы личного обихода. Из-за широкой циркуляции разнообразных серотипов вирусов и формирования кратковременного иммунитета продолжительность эпидемии может варьировать от нескольких месяцев до нескольких лет (редко встречающиеся разновидности) [12]. Отмечается патоморфоз риновирусной инфекции: развитие бронхообструктивного синдрома и пневмоний.

Коронавирусы распространены повсеместно среди всех групп населения. Коронавирусная инфекция характеризуется сезонными подъемами заболеваемости и эпидемическими вспышками с интервалом в 2–3 года. В основном коронавирусы участвуют в инфекционных процессах, вызванных другими вирусами. Чаще всего они ассоциируются в патологических процессах, вызванных вирусами гриппа А, парагриппа, риновирусами, РСВ и аденовирусами. Стоит отметить, что коронавирусы способны сами вызывать случаи тяжелой атипичной инфекции, известные как SARS и MERS (MERS-CoV) с гастроинтестинальными симптомами. Смешанные формы инфекции достигают 70–85% общего объема заболеваемости и отличаются тяжелым течением [4].

Метанневмовирус человека (МПВЧ), описанный в 2001 г., — первый человеческий представитель рода *Metapneumovirus* подсемейства *Pneumovirinae* в семействе *Paramyxoviridae*. Выделяют два генотипа МПВЧ — А и В, которые могут циркулировать параллельно во время эпидемии, но чаще один из них доминирует.

МПВЧ распространен по всему миру и имеет сезонную циркуляцию, сравнимую с таковой у вирусов гриппа и РСВ. У взрослых и детей инфекция может протекать бессимптомно, но в иных случаях вызывает клинические проявления от легких форм инфекций верхних дыхательных путей до тяжелой пневмонии [4].

Бокавирусная инфекция, описанная в 2005 г., связана с бокавирусом (HBoV), который получен из носоглоточных образцов от детей с острыми заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей неясной этиологии. Вирус классифицирован как ДНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству *Parvoviridae*, подсемейству *Parvovirinae*, роду *Vocavirus*. Возможно как носительство бокавирусов, так и случаи ОРВИ, гастроэнтерита, бронхоолита и пневмонии у маленьких детей [14].

Диагностика гриппа и ОРВИ

Согласно рекомендациям ВОЗ при респираторных инфекциях очень важно «определение случая», при этом на этапе клинической диагностики допустимы следующие формулировки диагноза:

- гриппоподобное заболевание;
- ОРИ;
- тяжелая ОРИ.

Подтвержденным случаем гриппа или ОРВИ считается случай, при котором у человека имеют место острое респираторное заболевание и положительные результаты лабораторной диагностики (одного или нескольких методов):

- ПЦР или ПЦР в реальном времени (вирусы гриппа А, В, «респираторный комплекс»);

- выделение вируса в носоглоточных мазках (смывах);
- 4-кратная динамика титра специфических антител к антигенам штаммов (вируса гриппа) в парных сыроворотках переболевших (в первые 2–3 сут болезни и через 2–3 нед.).

Основной принцип диагностики гриппа и ОРВИ — это сопоставление клинической картины заболевания с данными лабораторной диагностики. В связи с тем, что в МКБ-10 предусмотрен код J.11 — «Грипп, вирус не идентифицирован», диагноз выставляется на основе комплекса клинических и эпидемиологических данных и необходимо своевременное назначение этиотропной терапии. Нередко рекомендуется эмпирическое лечение, т. е. до получения результатов лабораторной диагностики.

К методам клиничко-лабораторной диагностики респираторных инфекций, рекомендованным на территории РФ, относятся следующие [15–17]:

- клинический метод: заполнение формы 025/у-04, объективное обследование пациента;
- эпидемиологический метод: сбор анамнеза, сопоставление с эпидемиологической официальной информацией о циркулирующих штаммах вирусов, появлении новых возбудителях, о сроках начала эпидемии;
- молекулярно-биологические методы: ПЦР-диагностика основана на обнаружении РНК или ДНК вирусов (сила рекомендаций А);
- иммунофлюоресцентный и иммуноферментный анализ (ИФА, РИА, РТГА, РСК) мазков из полости носа или с задней стенки глотки (серологические методы, сила рекомендаций В);
- иммунохроматографический тест для экспресс-диагностики гриппа непосредственно при осмотре пациента, а также экспресс-диагностика бета-гемолитических стрептококков (в России используются ограниченно);
- микробиологические посевы с определением чувствительности микрофлоры к антимикробным препаратам;
- иммунологические методы (по показаниям) и методы, применяемые в оториноларингологии и пульмонологии.

Также применяются лучевые методы (рентгенография, КТ, МРТ), пульсоксиметрия (определение сатурации кислорода, что крайне важно при подозрении на пневмонию и ее развитии, при тяжелом течении гриппа и ОРВИ, развитии острого респираторного дистресс-синдрома).

Методы диагностики гриппа и ОРВИ, которые используются в референс-центрах:

- вирусологический метод (получение культуры возбудителя);
- биочипы, иммунофлюоресценция, ДНК- и РНК-зонды, секвенирование, иммуноблот;
- микроскопия;
- изоляция вирусов (MDCK, MDCK-SIAT1, КЭ).

Этиологическая диагностика и верификация гриппа и ОРВИ должна проводиться обязательно в следующих случаях [18]:

- госпитализация пациента по поводу острой инфекции дыхательных путей;
- заболевания лиц с высоким риском неблагоприятного исхода — детей до 1 года;
- у беременных, лиц с хроническими заболеваниями;

- выявление очагов ОРВИ с множественными случаями заболеваний в организованных коллективах детей и взрослых с круглосуточным пребыванием;
- при тяжелом течении, у всех пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии.

Клиническая картина ОРВИ существенно варьирует в зависимости от этиологии возбудителя, состояния иммунной системы, возраста пациента и наличия сопутствующей патологии. Но в подавляющем большинстве случаев при гриппе и ОРВИ можно выделить 3 основных синдрома — интоксикационный, катаральный и геморрагический [19].

У пациентов с атипичным течением гриппа (у детей, пожилых, пациентов с иммунодефицитами) начало заболевания может развиваться на фоне нормальной или субфебрильной температуры, интоксикационный синдром сглажен, что затрудняет современную диагностику и раннее назначение этиотропной терапии.

Симптомы, которые возникают в первые дни и часы заболевания, обусловлены развитием локальной воспалительной реакции в воротах инфекции. Дальнейшее развитие симптоматики зависит от активности факторов врожденного иммунитета и скорости запуска высокоспецифичных иммунных реакций, направленных на полную элиминацию вируса. Иногда возникает чрезмерная локальная воспалительная реакция, которая приводит к массивной гибели окружающих тканей и вирусемии, вследствие чего развиваются такие грозные осложнения, как отек легких, инфекционно-токсический шок, острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность. Таким образом, даже при наличии типичных симптомов ОРВИ в первые 6–48 ч целесообразно назначение сочетания этиотропных (противовирусных препаратов) и симптоматических и патогенетических препаратов (противовоспалительных, жаропонижающих и др.).

Лечение гриппа и ОРИ

На основании федеральных клинических рекомендаций [20–23], принципы терапии респираторных инфекций (гриппа и ОРВИ) включают следующие подходы и направления.

1. Этиотропная противовирусная терапия (в первые 6–48 ч от начала симптомов, сила рекомендаций А) [23]:
 - 1.1. Блокаторы ионного канала, М2-белка (римантадин, амантадин);
 - 1.2. Ингибиторы фузии, воздействующие на гемагглютинин вируса гриппа (умифеновир, энисамия йодид);
 - 1.3. Ингибиторы протеинкиназы и протеолиза / синтеза РНК (апротинин, риамилловир, морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат);
 - 1.4. Индукторы противовирусных белков (протеинкиназа, МхА белок) и блокаторы NS1-белка вируса гриппа (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты);
2. Режимные мероприятия: адекватный водный режим, щадящая диета, ограничение физической нагрузки, дезинтоксикационная терапия;
3. Противовоспалительная терапия, симптоматическая и патогенетическая терапия (жаропонижающие, деконгестанты, противокашлевые средства, мукокинетики, мукорегуляторы);
4. Рациональная антибактериальная терапия (по показаниям, сила рекомендаций А);
5. Иммуномодулирующая терапия (препараты, содержа-

щие интерфероны (ИФН), индукторы ИФН, бактериальные лизаты, глюкозаминилмурамилдипептид, азокси-мера бромид, инозин пранобекс и др. — по показаниям).

Средства этиотропной терапии направлены против возбудителя заболевания, в данном случае против респираторных вирусов. Специфические противовирусные препараты воздействуют непосредственно на возбудителя инфекции, препятствуя его репродукции в организме [19].

ИФН представляют собой группу белков, относящихся к видоспецифическим цитокинам. Они подавляют репликацию как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов. Препараты, содержащие ИФН, не оказывают непосредственного влияния на вирусы, но они воздействуют на регуляцию синтеза белков и нуклеиновых кислот в клеточной мембране, тем самым подавляют размножение вируса на несколько дней, в течение которых иммунная система формирует специфический ответ на данного возбудителя. В качестве лечебных препаратов используются: ИФН альфа-2b, ИФН альфа-2b+таурин, ИФН альфа-2b+комплексный иммуноглобулиновый препарат интраназально или в виде ректальных суппозиторий. Проведенные в последние годы исследования подвергают сомнению целесообразность применения ИФН интраназально, т. к. они часто вызывают нежелательные местные эффекты на слизистой оболочке носа и не препятствуют проникновению вируса в трахею [22].

Индукторы ИФН можно разделить на 2 группы: классические (тиролон, меглюмина акридонатацетат, кагоцел) и препараты с поливалентными эффектами (дезоксирибонуклеат натрия). Стоит подчеркнуть, что тилорон запрещен в западных странах в связи с его токсичностью и риском развития ретинопатии.

Клинический эффект при назначении «классических» индукторов ИФН наступает не сразу. Кроме того, недостатком большинства этих препаратов является одновременная стимуляция продукции разнонаправленных типов ИФН: ИФН альфа и гамма оказывают противовирусный и иммуномодулирующий эффекты, а ИФН бета — иммуносупрессивный эффект [13].

К этиотропным препаратам, которые являются «золотым стандартом» лечения гриппа, относятся ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир).

Препараты, ингибирующие гемагглютинин и фузию вирусов, — это умифеновир и энисамия йодид. Гемагглютинин необходим для репликации вирусов гриппа [24]. Характерной особенностью нейраминидазы и гемагглютинина является их изменчивость. Поэтому в каждый новый сезон в результате мутации появляется новый штамм вируса гриппа, который внешне отличается от предыдущего и становится малораспознаваемым для иммунной системы организма человека. Устойчивость патогенов к противовирусным препаратам развивается за счет неспособности последних связываться с мутировавшим гемагглютинином патогенов. На этом была основана мутация вируса гриппа А H1N1 Калифорния pdm09, когда уже в 2016 г. тот же вирус приобрел новые свойства за счет мутации в гемагглютинине и отмечался рост случаев госпитализации по поводу внегоспитальных пневмоний, при которых была положительной детекция РНК вируса гриппа А.

Эффективность умифеновира в отношении вируса гриппа и вирусов, вызывающих другие ОРВИ, связывают с его способностью стимулировать выработку эндогенных интерферонов. Однако при исследовании на здоровых добровольцах индуцирующее на систему ИФН действие этого

препарата при его повторном введении ослабевает [25, 26]. Кроме того, при оценке эффективности и безопасности препарата необходимо учитывать его циркулирующие метаболиты (концентрацию в плазме крови и период полувыведения). В настоящее время особое внимание уделяется метаболиту М6-1 из-за его высокой концентрации в плазме и длительного периода полувыведения (17–24 ч). Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять степень влияния этого метаболита на эффективность и безопасность умифеновира [25]. В современной инструкции к препарату курсовая доза увеличена в 1,5 раза по сравнению с первоначальной версией 1988 г. Однако нет достаточных данных о фармакодинамике и фармакокинетике препарата у пациентов групп риска (беременных и кормящих женщин, пожилых людей и детей, пациентов с хроническими заболеваниями почек и печени), поэтому во избежание нежелательных явлений следует с осторожностью применять этот препарат у данной категории пациентов.

Имидазолилэтанами́д пентандио́вой кислоты (ИПК) обладает селективным противовирусным действием. Применяется для лечения гриппа типов А и В, парагриппа и ОРВИ различной этиологии (парагрипп, метапневмовирусная инфекция, риносинцициальная, аденовирусная и энтеровирусная инфекции). Обладает как противовирусным действием, так и восстанавливает интерфероновые рецепторы без индукции системы ИФН, формирует противовирусный статус клеток [27, 28]. Однако в эксперименте показано, что ИПК, как и умифеновир, может подавлять формирование специфического гемагглютинаина вирусов в среднем на 60% [29]. Из этого следует, что ИПК влияет на определенные белки вируса, но привязанность данного препарата к определенным белкам потенциально может ограничивать его эффективность в случае мутации возбудителя (до настоящего времени случаев резистентности не было). Под воздействием РНК и белков вирусов происходит активация клеток эпителия слизистой оболочки органов дыхания и включение механизмов защиты. Вирусы гриппа вырабатывают белок NS1, который противодействует клеточным факторам защиты. ИПК, нейтрализуя действие белка NS1, позволяет активно работать белкам MxA и протеинкиназе PKR и приводит к ускорению элиминации вируса из респираторного тракта [30]. Эффективность ИПК против вирусов гриппа типов А и В, парагриппа, аденовируса, в т. ч. в сравнении с умифеновиром и осельтамивиром, изучена в доклинических и клинических исследованиях. Что касается клинической эффективности, то на сегодняшний день опубликованы результаты нескольких исследований, в основном при лечении гриппа А и ОРВИ. Терапия должна начинаться не позднее 36 ч от момента заболевания [31–34].

В связи с узким спектром действия (вирус гриппа А, А2 Гонконг), высоким уровнем резистентности (до 95–100% штаммов вирусов гриппа) и частыми нежелательными явлениями амантадин и римантадин в настоящее время не рекомендованы ВОЗ к использованию для лечения и профилактики гриппа [35].

Итак, к определенным препаратам вирусы способны формировать резистентность, другие вызывают побочные реакции или имеют ограничения по возрасту, сопутствующей патологии у пациентов. Кроме того, большинство из препаратов эффективны только на ранних стадиях инфекционного процесса.

Другой подход к терапии ОРВИ и гриппа заключается в применении средств, имеющих несколько точек приложения и обладающих комбинированным действием. В ситуациях с неуточненным возбудителем или лабораторно подтвержденной сочетанной инфекцией следует отдавать предпочтение противовирусным препаратам широкого спектра действия. Большое значение в терапии ОРВИ и гриппа имеют препараты, способные оказывать воздействие как на возбудителя инфекции, так и на проявления интоксикационно-воспалительного синдрома (лихорадка, озноб, боль, отек, катаральные явления) [29]. К подобным лекарственным средствам относится энисамия йодид (Нобазит®).

Энисамия йодид — это производное изоникотиновой кислоты (N-метил-4-бензилкарбомидопиридиния йодид), противовирусное средство. Эффективно подавляет действие вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ за счет непосредственного (прямого ингибирующего) влияния на процесс проникновения вирусов через клеточную мембрану.

Вирусостатическое действие энисамия йодида связано с его влиянием на структуру и рецепторосвязывающие функции гемагглютинаина возбудителя гриппа типа А, которые обеспечивают вирусу возможность прикрепления к клетке-мишени с последующей репликацией [36, 37]. Обладает иммуномодулирующим, в т. ч. интерферогенными свойствами; способствует увеличению концентрации эндогенных ИФН- α и ИФН- γ в плазме крови в 3–4 раза, повышает уровень синтеза лизоцима. Повышает резистентность организма к вирусным инфекциям. Снижает острые клинические проявления вирусной инфекции. Энисамия йодид обладает противовоспалительным, противовирусным и жаропонижающим действием [35].

По данным ряда авторов, по анальгезирующей активности препарат не уступает метамизолу натрия и аминофеназону, а по выраженности жаропонижающего действия превосходит салицилаты, в частности ацетилсалициловую кислоту. При сравнительном анализе фармакологического действия энисамия йодида и широко применяющегося нестероидного противовоспалительного препарата ибупрофена было установлено, что по противовоспалительной активности энисамия йодид превосходит ибупрофен, но в отличие от последнего не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку пищеварительного тракта и не обладает ulcerогенным эффектом [35].

Кроме того, энисамия йодид способствует увеличению концентрации эндогенных ИФН- α и ИФН- γ , повышает резистентность организма к вирусным инфекциям, снижает острые клинические проявления вирусной интоксикации, способствует сокращению продолжительности заболевания [38, 39]. Клинические исследования показали, что после применения энисамия йодида в течение последующих 2,5 мес. сохраняется оптимальная концентрация эндогенных интерферонов, что повышает резистентность организма к последующим вирусным инфекциям [36]. Важные результаты изучения противовирусной активности энисамия йодида в комплексной терапии гриппа и ОРВИ были получены в США: препарат снижает уровень репликации вирусов гриппа, в т. ч. H1N1, уменьшает период выделения вирусов [37], что является ключевым фактором при оценке противовирусной активности препарата и в сравнении с ингибиторами нейраминидазы. Включение энисамия йодида в терапию ОРВИ и гриппа способствовало снижению тяжести и сокращению продолжительности основных симптомов заболевания: интоксикации, лихорадки, катаральных

симптомов [40]. Энисамия йодид обнаруживает также эффективность против осельтамивир-резистентных вирусов гриппа [41], что важно в связи с ростом резистентности к осельтамивиру в странах Северной Америки, в т. ч. из-за неправильного применения данного препарата.

Таким образом, при применении энисамия йодида снижаются потребность в применении симптоматической и патогенетической терапии, а также лекарственная нагрузка и риск полипрагмазии.

Комбинированное действие препарата Нобазит® позволяет применять его на любой стадии заболевания, способствует повышению резистентности организма, более быстрой элиминации возбудителя, сокращению частоты, выраженности и длительности заболевания, а также предотвращению осложнений гриппа и ОРВИ, сочетанных инфекций.

Выводы

1. Грипп продолжает оставаться недостаточно предсказуемой и социально значимой инфекционной болезнью с ежегодными эпидемиями.
2. Ведущей возрастной группой, вовлекаемой в эпидемический процесс, являются дети в возрасте до 14 лет.
3. Осложнения эпидемического (ежегодного гриппа) регистрируются чаще среди лиц из группы риска (старше 60–65 лет, детей до 7 лет, беременных, лиц с хронической патологией).
4. Необходим тщательный мониторинг и постоянное изучение циркулирующих штаммов вируса, причин заболеваемости и смертности.
5. Обязательная ежегодная вакцинация от гриппа, в первую очередь в социально-возрастных и профессиональных группах высокого риска заражения с охватом не менее 75% населения.
6. Обязателен мониторинг эффективности программ вакцинопрофилактики.
7. Необходимо строгое соблюдение стандартов обследования и лечения больных гриппом и ОРВИ на всех этапах оказания медицинской помощи.
8. Использование препаратов по рекомендации врача для лечения пациентов с гриппом и ОРВИ должно быть основано на постулатах доказательной медицины. Среди этиотропных препаратов, которые применяются в России, Нобазит® является эффективным и безопасным препаратом выбора, с клинически значимыми преимуществами.

В настоящее время не существует универсального противовирусного препарата, способного защитить от всех патогенов, ответственных за возникновение гриппа и других ОРВИ, т. к. вирусы, в силу своей изменчивости, со временем вырабатывают резистентность, а также в связи с сочетанными вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями. Этим и обусловлена потребность в препаратах, действующих не только на конкретные белки и ключевые структуры вируса, но и комплексно на клеточные и гуморальные иммунные механизмы противовирусной защиты, что важно в эру появления новых и возвращающихся вирусных инфекций [42].

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Литература

1. Викулов Г.Х. Вирусные, бактериальные респираторные инфекции, иммунитет

и антибиотикотерапия: что общего? Взгляд и рекомендации клинического иммунолога и инфекциониста // Consilium Medicum. 2015. Т.17(11). С.35–41 [Vikulov G.H. Virusnye, bakterial'nye respiratornye infekcii, immunitet i antibiotikoterapija: chto obshhego? Vzglyad i rekomendacii klinicheskogo immunologa i infekcionista // Consilium Medicum. 2015. T.17(11). S.35–41 (in Russian)].

2. Immunization, Vaccines and Biologicals, 2018. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/immunization/sage/en> (дата обращения: 04.10.2018).

3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ в 2016 году», 2016 [Gosudarstvennyj doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija RF v 2016 godu», 2016 (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: http://rospotrebнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345 (дата обращения: 04.10.2018).

4. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия / под ред. Калужина О.В. М.: МИА. 2014. 144 с. [Ostrye respiratornye virusnye infekcii: sovremennyye vyzovy, protivovirusnyj otvet, immunoprofilaktika i immunoterapija / pod red. Kaluzhina O.V. M.: MIA. 2014. 144 s. (in Russian)].

5. Грипп в практике клинициста, эпидемиолога и вирусолога / под ред. Сологуба Т.В., Токина И.И., Цветкова В.В., Цыбаловой Л.М. М.: МИА. 2017. 272 с. [Gripp v praktike klinitsista, jepidemiologa i virusologa / pod red. Sologuba T.V., Tokina I.I., Cvetkova V.V., Cybalovoj L.M. M.: MIA. 2017. 272 s. (in Russian)].

6. Moreno A., Lelli D., Lavazza A. et al. MAb-based competitive ELISA for the detection of antibodies against influenza D virus // Transbound Emerg Dis. 2018. DOI: 10.1111/tbed.13012

7. Лыткина И.Н. Анализ заболеваемости гриппом и другими респираторными инфекциями по Москве в эпидсезон 2009–2010 гг. // Ежедневный информационный бюллетень Роспотребнадзора. 2010. №10. С.22–26. [Lytkina I.N. Analiz zaboljevaemosti gripptom i drugimi respiratornymi infekcijami po Moskve v jepidsezon 2009–2010 gg. // Ezhenedel'nyj informacionnyj bjulleten' Rospotrebнадзора. 2010. №10. S.22–26 (in Russian)].

8. Роспотребнадзор о завершении эпидемического сезона по гриппу и ОРВИ 2015–2016, 2016–2017, 2017 [Rospotrebнадzor o zavershenii jepidemicheskogo sezona po gripptom i ORVI 2015–2016, 2016–2017, 2017 (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: <http://rospotrebнадзор.ru/about/info/news> (дата обращения: 04.10.2018).

9. Бурцева Е.И. Эпидемиологическая ситуация в сезон гриппа 2016/2017 гг. Прогноз на предстоящий сезон. Устный доклад. Екатеринбург, 2017 [Burtseva E.I. Jepidemiologicheskaja situacija v sezon grippta 2016/2017 gg. Prognoz na predtojšshij sezon. Ustnyj doklad. Ekaterinburg, 2017 (in Russian)]. URL: <https://www.cmd-online.ru/vracham/nauchnye-dostizheniya/documents/xxxxiii-seminar/1.pdf> (дата обращения: 04.10.2018).

10. Бурцева Е.И. Эпидемия гриппа 2017–2018 гг.: особенности и прогноз. Устный доклад. М., 2018 [Burtseva E.I. Jepidemija grippta 2017–2018 gg.: osobennosti i prognos. Ustnyj doklad. M., 2018 (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cmd-online.ru/vracham/nauchnye-dostizheniya/documents/xxxxiii-seminar/1.pdf> (дата обращения: 04.10.2018).

11. Шестакова И.В. Грипп и ОРВИ: эпидемиологические, лечебно-профилактические и фармако-экономические аспекты проблемы. Устный доклад. Обнинск, 2015 [Shestakova I.V. Gripp i ORVI: jepidemiologicheskije, lechebno-profilakticheskie i farmako-jekonomicheskie aspekty problemy. Ustnyj doklad. Obninsk, 2015 (in Russian)]. URL: <http://www.iaa-rf.ru/upload/iblock/07c/07c2e398c5b158ea5473332bf638ecbf.pdf> (дата обращения: 04.10.2018).

12. Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение // РМЖ. 2018. №1(2). С.99–103 [Denisova A.R., Maksimov M.L. Ostrye respiratornye virusnye infekcii: jetiologija, diagnostika, sovremennyy vzglyad na lechenie // RMZh. 2018. №1(2). S.99–103 (in Russian)].

13. Геппе Н.А., Дронов И.А. Роль респираторных инфекций в развитии и течении бронхиальной обструкции и бронхиальной астмы у детей: обзор литературы // Consilium Medicum. Bolezni organov dyhaniya (Pril.). 2016. №1. С.71–74 [Geppe N.A., Dronov I.A. Rol' respiratornyh infekcij v razvitii i techenii bronhial'noj obstrukcii i bronhial'noj astmy u detej: obzor literatury // Consilium Medicum. Bolezni organov dyhanija (Pril.). 2016. №1. S.71–74 (in Russian)].

14. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф. и соавт. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей // Детские инфекции. 2015. №2. С.5–11 [Harlamova F.S., Kladova O.V., Uchajkin V.F. i soavt. Metapnevmovirusnaja i bokavirusnaja respiratornye infekcii v strukture ORVI u detej // Detskie infekcii. 2015. №2. S.5–11 (in Russian)].

15. Резник В.И., Забарная А.А., Лебедева Л.А. и др. Этиология ОРЗ в неэпидемический период в 2010–2011 гг. в Хабаровском крае // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2011. №19. С.22–25 [Reznik V.I., Zabarная A.A., Lebedeva L.A. i dr. Jetiologija ORZ v nejepidemicheskij period v 2010–2011 gg. v Habarovskom krae // Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2011. №19. S.22–25 (in Russian)].

16. WHO. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Geneva: World Health Organization, 2011 [Электронный ресурс]. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548090_eng.pdf (дата обращения: 04.10.2018).

17. CDC. Seasonal influenza. Rapid diagnostic testing for influenza. Centers for disease control and prevention, 2010. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidclin.html> (дата обращения: 04.10.2018).

18. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18 ноября 2013 г. № 63 М. «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций», 2013 [Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo

- sanitarnogo vracha Rossijskoj Federacii ot 18 nojabrja 2013 g. № 63 M. «Ob utverzhenii sanitarno-jepidemiologicheskikh pravil SP 3.1.2.3117-13 «Profilaktika grippa i drugih ostryh respiratornyh virusnyh infekcij», 2013 (in Russian). [Электронный ресурс]. URL: <https://rg.ru/2014/04/18/gripp-dok.html> (дата обращения: 04.10.2018).
19. Denholm J.T., Gordon C.L., Johnson P.D. et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia // MJA. 2010. Vol. 192(2). P.84–86.
20. Грипп у взрослых. Федеральные клинические рекомендации ННОИ, 2017. [Gripp u vzroslyh. Federal'nye klinicheskie rekomendacii NNOI, 2017 (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: <http://nnoi.ru/uploads/files/Gripp2017.pdf> (дата обращения: 04.10.2018).
21. Грипп у взрослых. Федеральные клинические рекомендации МАСОИ, 2017. [Gripp u vzroslyh. Federal'nye klinicheskie rekomendacii MASOI, 2017 (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: <http://iia-rf.ru/upload/iblock/668/6684b955d46b4be922583ae71fb26a1.pdf> (дата обращения: 04.10.2018).
22. ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус). М.: РГ-Пресс. 2017. 77 с. [PRIMA: pediatricheskie rekomendacii po immunomodulirujushhim preparatam v ambulatornoj praktike (konsensus). M.: RG-Press. 2017. 77 s. (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: <http://ipenant.ru/pediatrics/wp-content/uploads/2018/04/prima2017.pdf> (дата обращения: 04.10.2018).
23. Jefferson T., Jones M.A., Doshi P. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. P.548.
24. Boriskin Y.S., Leneva I.A., Pécheur E.I., Polyak S.J. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion // Curr. Med. Chem. 2008. Vol. 15(10). P 997–1005.
25. Арбидол — иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант / под ред. Глушкова Р.Г., Гуськовой Т.А. М.: Тимотек. 1999. 93 с. [Arbidol — immunomoduljator, induktor interferona, antioksidant / pod red. Glushkova R.G., Gus'kovoj T.A. M.: Timotek. 1999. 93 s. (in Russian)].
26. Инструкция по медицинскому применению препарата Арбидол, 2018. [Instrukcija po medicinskomu primeneniju preparata Arbidol, 2018 (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4196.html (дата обращения: 04.10.2018).
27. Геппе Н.А., Теплякова Е.Д., Шульдяков А.А. и др. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия // Педиатрия. 2016. Т.95. №1(II). С.96–103 [Geppe N.A., Tepljakova E.D., Shul'djakov A.A. i dr. Innovacii v pediatrii: optimal'nyj klinicheskij jeffekt pri lechenii ORVI u detej preparatom kompleksnogo dejstvija // Pediatrija. 2016. T.95. №1(II). S.96–103 (in Russian)].
28. Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и др. Влияние препарата Ингавирин (имидазолилтанамид пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016. Т.21. №4. С.196–205 [Ashaher T., Krohin A., Kuznecova I. i dr. Vlijanie preparata Ingavirin (imidazoliljetanamid pentandiovoj kisloty) na interferonovyj status kletok v uslovijah virusnoj infekcii // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. 2016. T.21. №4. S.196–205 (in Russian)].
29. Семенова Н.П., Прокудина Е.Н., Львов Д.К., Небольсин В.Е. Влияние противовирусного препарата Ингавирин® на внутриклеточные преобразования и импорт в ядро нуклеокапсидного белка вируса гриппа А // Вopr. вирусологии. 2010. №5. С.17–20 [Semenova N.P., Prokudina E.N., L'vov D.K., Nebol'sin V.E. Vlijanie protivovirusnogo preparata Ingavirin® na vnutrikletochnye preobrazovanija i import v jadro nukleokapsidnogo belka virusa grippa A // Vopr. virusologii. 2010. №5. S.17–20 (in Russian)].
30. Егоров А.Ю. Новый противовирусный препарат Ингавирин восстанавливает клеточный противовирусный ответ в инфицированных вирусом гриппа А клетках, 2013 [Egorov A.Ju. Novyj protivovirusnyj preparat Ingavirin vosstanavlivaet kletochnyj protivovirusnyj otvet v inficirovannyh virusom grippa A kletkah, 2013 (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: http://optionsviii.com/optionsviii/assets/File/Options_VIII_Abstracts_2013.pdf (дата обращения: 04.10.2018).
31. Журавлева М.В., Каменева Т.Р., Черных Т.М., Чурсина Т.А. Сравнительная характеристика ряда препаратов для лечения острой респираторной вирусной инфекции и гриппа // Доктор.ру. Педиатрия. 2015. №13(114). С.11–18 [Zhuravleva M.V., Kameneva T.R., Chernyh T.M., Chursina T.A. Sravnitel'naja harakteristika rjada preparatov dlja lechenija ostroj respiratornoj virusnoj infekcii i grippa // Doktor.ru. Pediatrija. 2015. №13(114). S.11–18 (in Russian)].
32. Колобухина Л.В., Мальшев Н.А., Меркулова Л.Н. и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом // РМЖ. 2008. Т.16. №22. С.1502–1506 [Kolobuhina L.V., Malyshev N.A., Merkulova L.N. i dr. Izuchenie jeffektivnosti i bezopasnosti novogo protivovirusnogo preparata Ingavirin® pri lechenii bol'nyh grippom // RMZh. 2008. T.16. №22. S.1502–1506 (in Russian)].
33. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Первый опыт применения препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом, вызванным новым пандемическим вирусом А/Н1N1 swl // Consil. med. 2009. Т.11. №11. С.83–86 [Kolobuhina L.V., Merkulova L.N., Shhelkanov M.Ju. i dr. Pervyj opyt primenenija preparata Ingavirin® pri lechenii bol'nyh grippom, vyzvannym novym pandemicheskim virusom A/H1N1 swl // Consil. med. 2009. T.11. №11. S.83–86 (in Russian)].
34. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых // Терапевт. арх. 2009. Т.81. №3. С.51–53 [Kolobuhina L.V., Merkulova L.N., Shhelkanov M.Ju. i dr. Jeffektivnost' Ingavirina v lechenii grippa u vzroslyh // Terapevt. arh. 2009. T.81. №3. S.51–53 (in Russian)].
35. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Лоскутова И.В. Амизон: опыт клинического применения нового украинского препарата // Украинский медицинский журнал. Т.1 (15). 2000. С.78–80 [Frolov A.F., Frolov V.M., Loskutova I.V. Amizon: opyt klinicheskogo primenenija novogo ukrainskogo preparata // Ukrainskij medicinskij zhurnal. T.1(15). 2000. S.78–80 (in Russian)].
36. Исаков В.А., Охалкина Е.А., Евграфов В.Д. Эффективность амизона в терапии и профилактики ОРВИ // Медицинский форум. 2015. С.2–9 [Isakov V.A., Oharkina E.A., Evgrafov V.D. Jeffektivnost' amizona v terapii i profilaktike ORVI // Medicinskij forum. 2015. S.2–9 (in Russian)].
37. Boltz D., Peng X., Muzzio M. et al. Antiviral Activity of Enisamium Against Influenza Viruses in Differentiated Normal Human Bronchial Epithelial Cells // III antivirus congress. Amsterdam. 2014. [Электронный ресурс]. URL: <https://iitri.org/sites/default/files/Farmak%20Poster%20Final.pdf> (дата обращения: 04.10.2018).
38. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Бухтиярова Т.А., Даниленко В.Ф. Клинические аспекты применения Амизона // Украинский медицинский журнал. 2004. №1(39). С.69–74 [Frolov A.F., Frolov V.M., Buhtiarova T.A., Danilenko V.F. Klinicheskie aspekty primenenija Amizona // Ukrainskij medicinskij zhurnal. 2004. №1(39). S.69–74 (in Russian)].
39. Нобазит, инструкция по применению, 2018. [Nobazit, instrukcija po primeneniju, 2018 (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fd084d2c-63a4-4360-bb5b-281e98c9c241&and>t=2d3c9fcf-1833-4c0e-8c37-82b0f568fa4d (дата обращения: 04.10.2018).
40. Мельникова Т.И., Деева Э.Г., Амосова И.В. и др. Клиническая эффективность Амизона в терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Здоровья Украины. 2013. №17. С.40–41 [Mel'nikova T.I., Deeva E.G., Amosova I.V. i dr. Klinicheskaja jeffektivnost' Amizona v terapii grippa i drugih ostryh respiratornyh virusnyh infekcij // Zdorov'ja Ukraini. 2013. №17. S.40–41 (in Russian)].
41. Ершова И.Б. Эффективность лечебного применения Амизона при тяжелом течении сочетанных вирусно-бактериальных инфекций у детей // Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунології: 36. наук. Праць. Вип. 2 (32). 2001. С.116–122 [Ershova I.B. Jeffektivnost' lečebnogo primenenija Amizona pri tjaželom tečenii sochetannyh virusno-bakterial'nyh infekcij u detej // Probl. ekol. ta med. genetiki i klin. imunologii: Zb. nauk. Prac'. Vip. 2(32). 2001. S.116–122 (in Russian)].
42. Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии — история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций // Вопросы вирусологии. Приложение №1. 2012. С.5–20 [L'vov D.K. Rozhdenie i razvitie virusologii — istorija izuchenija novyh i vozvrashhajushhhsja virusnyh infekcij // Voprosy virusologii. Prilozhenie №1. 2012. S.5–20 (in Russian)].

НОБАЗИТ®

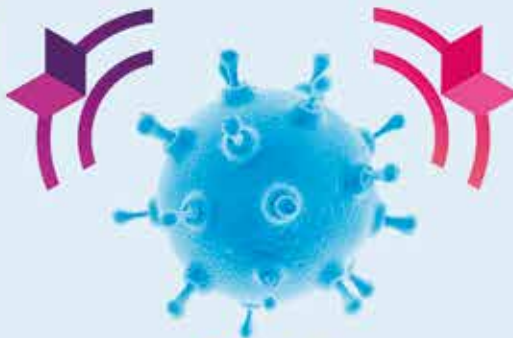
Российский противовирусный препарат на страже здоровья¹



ТРОЙНОЙ ЭФФЕКТ В БОРЬБЕ С ГРИППОМ И ОРВИ

ПРЕПЯТСТВУЕТ
РЕПЛИКАЦИИ
ВИРУСА²

1



ОБЛАДАЕТ
ИНТЕРФЕРОГЕННЫМИ
СВОЙСТВАМИ²

2

3

СНИЖАЕТ ОСТРЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
ВИРУСНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ²



ПРЕПЯТСТВУЕТ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСА²

За счет ингибирования проникновения вируса в клетку организма (блокатор гемагглютинаина)



ОБЛАДАЕТ ИНТЕРФЕРОГЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ²

Способствует повышению концентрации эндогенного интерферона (альфа и гамма) в 3-4 раза



СНИЖАЕТ ОСТРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИРУСНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ²

Такие как озноб, лихорадка, слабость и другие

РУ: ЛП-003508



Если грипп или ОРВИ?
НОБАЗИТ® скорее прими!

ОАО «Авексима», 125284, г. Москва, Ленинградский пр., дом 31 А, стр. 1, тел. +7 (495) 258-45-28

avexima
www.avexima.ru

¹ IV Международная фармацевтическая премия «ЗЕЛЕНЫЙ КРЕСТ», победитель в номинации «Российский противовирусный препарат на страже здоровья», 2018 г.

² Инструкция по медицинскому применению: таблетки, покрытые пленочной оболочкой ЛП-003508, капсулы ЛП-003566.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ