

*Медицинские науки***ГРИПП. КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА**

Сологуб Т.В., Ледванов М.Ю., Малый В.П.,
Стукова Н.Ю., Романцов М.Г., Бизенкова М.Н.,
Полякова Т.Д.

*Санкт-Петербургская государственная
медицинская академия им. И. И. Мечникова
Харьковская медицинская академия
последипломного образования
Пензенский государственный университет
Академия Естествознания*

Грипп – острое заболевание с коротким инкубационным периодом, внезапным началом и циклическим течением, которое характеризуется выраженным токсикозом и поражением верхних дыхательных путей и легких. Длительность инкубационного периода при гриппе колеблется от нескольких часов до 3 дней, чаще всего она составляет 1-2 дня. Входными воротами для вирусов гриппа является эпителий дыхательных путей. Механизмом защиты (*первая линия*) являются неспецифические факторы (слизь, реснички эпителия, макрофаги, захватывающие вирус, секреторный IgA). Для того чтобы произошло инфицирование, вирус должен «побороть» факторы неспецифической резистентности дыхательных путей. Возбудитель, попав в носоглотку, поддается действию высокоактивного секрета клеток, способного ингибировать гемагглютинирующую и инфекционную активность вируса, за счет гликопротеидов, содержащих N-ацетилнейраминовую кислоту. В подслизистом слое в результате высвобождения биологически активных веществ (гистамин, серотонин, кинины, простагландины) наблюдается реакция сосудов, форменных элементов крови, образование мелких тромбов и кровоизлияний, отек, местные нарушения метаболизма, изменения pH среды в кислую сторону, формируется воспалительный процесс, наиболее выраженный в трахее и бронхах. Проникая в более глубокие слои эпителия, вирус встречается со *второй линией специфической обороны* (интерферон, циркулирующие антитела классов IgM, IgG, IgE, температурная реакция). В ответ на инфицирование, развиваются ранние цитокиновые реакции (РЦР) как наиболее быстрый ответ на вирус. Здесь мы имеем дело с естественным (врожденным) и наиболее распространенным вариантом РЦР на вирус как на внутриклеточного паразита, когда вирус сам включает систему интерферона, играя роль природного индуктора.

В результате на этом этапе вирусного инфицирования локально осуществляется внутриклеточная ингибция интерферонами репродукции вирусов; удаление инфицированного материала; защита вновь образованным интерфероном, окружающих незараженных клеток от нового инфицирования.

Основу *специфического местного иммунитета* составляют секреторные IgA, связывающие вирус, препятствуя выходу из организма в активной форме, ограничивая циркуляцию вируса среди людей. Секреторные антитела избирательно адсорбируются на поверхности клеток мерцательного эпителия, эффективно защищая их от инвазии вирусами. Повторное заболевание гриппом обусловлено высокой изменчивостью вируса и формированием иммунитета только к конкретному штамму, что и объясняет необходимость ежегодной вакцинации.

В клинической картине гриппа выделяют два основных синдрома: интоксикационный и катаральный. **Интоксикационный синдром:** озноб или зябкость, резкая головная боль с локализацией в лобной области и висках, ломота в мышцах, в суставах, боль при движении глазами яблоками или при надавливании на них, светобоязнь, слезотечение, резкая слабость и утомляемость, вялость; эти симптомы, в первые дни заболевания, доминируют над катаральным. Слабость, в тяжелых случаях может доходить до адинамии. Нередко она сопровождается головокружением и обморочными состояниями. Уже в первые часы заболевания температура тела достигает максимальных показателей – 39-40°C. Уровень лихорадки отображает степень интоксикации, но в целом отождествлять эти понятия нельзя. Температурная реакция при гриппе отличается остротой и относительной непродолжительностью. Лихорадка продолжается при гриппе А от 2 до 5 дней, при гриппе В – немного дольше, а затем температура снижается ускоренным лизисом. У 10-15% больных лихорадка имеет двухволновой характер, что связано с осложнениями, вызванными бактериальной флорой или обострением хронических заболеваний.

Головная боль – основной признак интоксикации и один из первых симптомов заболевания. Сильная головная боль в сочетании с бессонницей, бредом, многократной рвотой наблюдается у больных с тяжелым течением болезни, может сопровождаться менингеальным синдромом.

Катаральный синдром часто отступает на второй план. Проявляется сухостью и ощущением першения в горле, заложенностью носа. Но наиболее типичным признаком катарального синдрома является трахеобронхит. Проявляется чувством першения или боли за грудиной, что обусловлено воспалительным процессом слизистой оболочки трахеи и бронхов, грубым надсадным кашлем, иногда приступообразным с незначительным количеством мокроты. Во время неудержимого сухого кашля возникают очень сильные боли в верхних отделах прямых мышц живота и межреберных мышц по линии присоединения диафрагмы к грудной клетке. Впоследствии кашель становится влажным. Часто присоединя-

ется осиплость голоса, ощущение сдавливания в груди. Катаральный синдром продолжается около 7-10 суток, дольше всего сохраняется кашель.

Поражение органов дыхания при гриппе является закономерным. В лихорадочном периоде может быть одышка. При перкуссии легких выявляется коробочный звук. При аускультации (при отсутствии осложнений) дыхание везикулярное с жестким оттенком, иногда выслушиваются единичные сухие хрипы. На рентгенограммах визуализируется усиление сосудистого рисунка, расширение корней легких, что ошибочно может диагностироваться как пневмония.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются следующие изменения: пульс сначала чаще отвечает температуре, реже отмечается относительная брадикардия или тахикардия.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта для гриппа не характерны. При тяжелых формах аппетит снижен вплоть до анорексии. Язык остается влажным, покрыт белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не увеличиваются. Стул чаще задержан, редко может быть его послабление. Иногда при ошибочных диагнозах “грипп с кишечным синдромом”, “грипп кишечная форма” оказывается патология, вызванная аденовирусами или вирусами Коксаки и ЕСНО, шигеллами и сальмонеллами, а иногда и действием лекарственных средств.

Поражение центральной нервной системы при тяжелом течении заболевания проявляется головокружением, нарушением сна, рвотой, явлениями менингизма.

Наличие симптомов *вегетативной дистонии и общей астении* (слабость, потливость, плохой сон, сниженный аппетит, бессонница, повышенная утомляемость, рассеянное внимание) – одно из наиболее характерных черт гриппозной инфекции. Обычно эти нарушения быстро исчезают после нормализации температуры, но у некоторых больных они сохраняются (“*синдром поствирусной астении*”), после угасания клинических проявлений инфекции, иногда до месяца, приобретая характер гриппозного осложнения, описанного в 60-е годы Р. Kendell. *Синдром «поствирусной астении»* может сопровождаться психическими расстройствами, от легких депрессий до нарушения поведения.

Больной гриппом и ОРВИ должен находиться на постельном режиме, максимально изолированным (преимущественно в домашних условиях). Обязательной госпитализации подлежат дети с тяжелой и гипертоксической формой заболевания, а также при возникновении осложнений, угрожающих жизни ребенка (менингит, менингоэнцефалит, энцефалит, синдром крупа, тяжелая пневмония и др.) госпитализировать больных желательнее в боксированные или полубоксированные отделения.

Лечение необходимо начинать в ранние сроки болезни - лучше в первый или второй день от начала заболевания. Важно определить к какой группе инфекционной патологии относится ОРВИ: вирусной, бактериальной, микоплазменной, хламидийной, смешанной или другой.

Ремантадин является основным противовирусным препаратом для лечения больных гриппом типа А, но, применение препаратов амантидинового ряда (ремантадина) вызывает нежелательные явления (О.И. Клубок); в 45,5% случаев возникают нарушения со стороны нервной системы, формируются резистентные варианты вируса гриппа, вызванные мутациями в белке М2. Из группы ингибиторов нейраминидазы заслуживает внимания противогриппозный препарат *тамифлю (озельтамивир)*, блокирующий ключевой фермент репликации вирусов гриппа А и В – нейроминидазу, нарушая выход вирионов из инфицированной клетки. Препарат характеризуется системностью действия, отсутствием развития резистентности, снижением вторичных бактериальных осложнений. Препарат показан только для лечения гриппа А и В у взрослых и детей старше года, а профилактика гриппа – только у детей старше 12 лет, входящих в группы повышенного риска инфицирования вирусом. Тамифлю приводит к облегчению симптомов на 38%, снижению частоты вторичных осложнений, таких как бронхит, пневмония и синусит, у здоровых по другим показателям пациентов на 67%, сокращению продолжительности заболевания гриппом на 37%, а частота развития резистентности вируса к *Тамифлю* составляет 0,4% у взрослых и 4% у детей. Поскольку Тамифлю разработан как препарат, действующий на важные штаммы вируса гриппа, он должен быть эффективен и против пандемического штамма (H5N1). Тамифлю значительно увеличивает выживаемость среди животных, зараженных различными штаммами гриппа птиц H5N1, включая ныне существующий высоковирулентный «вьетнамский» штамм.

При профилактике *тамифлю* снижает заболеваемость гриппом среди контактировавших лиц, уменьшает частоту выделения вируса и предотвращает передачу вируса от одного члена семьи другому. Лечение нужно начинать в первый или второй день появления симптомов гриппа.

Перспективным направлением в терапии, как гриппа, так и респираторных инфекций является использование препаратов, стимулирующих продукцию собственного (эндогенного) интерферона, активирующих естественный иммунитет, стабилизирующих и корригирующих адаптивный иммунитет. К таким лекарственным средствам, относятся индукторы интерферона, в частности, *циклоферон (меглюмина акридонацетат)*. Последний, как препарат этиотропного действия, наиболее целесообразно применять для экстренной профилактики (во время уже начавшегося эпидемического подъема заболеваемости грип-

пом), препарат подавляет репродукцию ортамиксовирусов, парамиксовирусов, аденовирусов и других, обладая иммунокорректирующим эффектом, нормализует нарушения в системе иммунитета (вторичные иммунодефициты), столь характерные для респираторных вирусных инфекций, включая и грипп. В многоцентровых исследованиях, по оценке эффективности **циклоферона**, при гриппе и ОРВИ индекс эффективности препарата равен 2.9 (колебания от 2.4 до 3.4), а показатель защиты 62.8% (колебания от 58.5 до 67.1%), на фоне снижения респираторной заболеваемости более чем в 2.9 раз. В исследованиях М.В.Ковровой (2005) показано снижение (в 3.1 раза) заболеваемости гриппом и ОРВИ среди детей, получивших циклоферон, по сравнению с детьми его не получавшими. И.Л.Высочина, оценивая клинико-иммунологическую эффективность циклоферона, у детей отметила снижение числа эпизодов ОРЗ в 2,5 раза, с сокращением длительности эпизода на 2,3 дня, на фоне уменьшения проявлений синдрома периферической лимфаденопатии, астенического синдрома и синдрома хронической интоксикации. Кратность острых бронхитов уменьшалась в 1,4 раза, а длительность эпизода остро бронхита сокращалась на 3,3 дня.

Однократное введение в организм циклоферона приводит к длительной циркуляции (до 72 часов) эндогенного (собственного) интерферона, вырабатываемого иммунными клетками организма человека. **Циклоферон** подавляет размножение различных вирусов, включая и респираторные. Противовирусное действие препарата связано с выработкой собственного интерферона и с прямым воздействием на размножение вируса. Препарат активирует синтез γ -интерферона, который способен защитить организм от воздействия различных патогенов, влияя на течение инфекционного процесса, обеспечивая не только быстрый, но и локально действующий механизм, препятствующий распространению вирусной инфекции. Циклоферон приводит к повышению биологического синтеза функционально полноценных антител, способствующих выведению из организма чужеродных белков и более эффективной терапии. Противовоспалительное действие циклоферона обусловлено выработкой иммунными клетками организма различных биологически активных веществ. **Циклоферон** восстанавливает чувствительность клеток организма к различным лекарственным препаратам. Препарат вошел в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (распоряжение Правительства РФ №376-р от 29 марта 2007г.).

В последние годы стали говорить о «многочисленной монотерапии» (Л.Б.Лазебник), когда с помощью одного препарата удается добиться нескольких клинических эффектов. Использование циклоферона с этой целью обосновано (Полонский В.В.), поскольку большие ОРВИ и гриппом, чувствительны к циклоферону в 73% случаев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции / под ред. О.И. Киселева, И.Г. Мариничева, А.А. Сомининой. – СПб, 2003.
2. Дринецкий В.П., Осидак Л.В., Цыбалова Л.М. Острые респираторные инфекции у детей и подростков // Практическое руководство под редакцией О.И. Киселева. – СПб, 2003.
3. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. СПб, 2007. – 254 с.
4. Ершов Ф.И. Грипп и другие ОРВИ // Антивирусные препараты. Справочник. – М., 2006. – С.226-247.
5. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные средства в педиатрии. – М., 2005. – С.159-175.
6. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М., 2005. – С.287-292.
7. Иванова В.В. Острые респираторно-вирусные заболевания // Инфекционные болезни у детей. – М., 2002.
8. Онищенко Г.Г., Киселев О.И., Сомина А.А. Усиление надзора и контроля за гриппом как важнейший элемент подготовки к сезонным эпидемиям и очередной пандемии. – М., 2004. – С.5-9.
9. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гриппом, вызванным идентифицированным вирусом гриппа (грипп птиц) // Приказ Минздравсоцразвития №460 от 07.06.2006 г.
10. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: Современная фармакотерапия. – М., 2006. – 192 с.
11. Стандартизированные принципы диагностики, лечения и экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций у детей / под ред. О.И. Киселева. – Санкт-Петербург. – 2004. – С.82-95.
12. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки / под ред. Т.Г.Кожока. – М., 2007.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Сологуб Т.В., Ледванов М.Ю., Малый В.П., Стукова Н.Ю., Романцов М.Г., Бизенкова М.Н., Полякова Т.Д.

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова
Харьковская медицинская академия
последипломного образования
Пензенский государственный университет
Академия Естествознания*

Взаимоотношения иммунитета и инфекции определяют развитие очень многих заболеваний. В полной мере сила и «разумность» ин-