

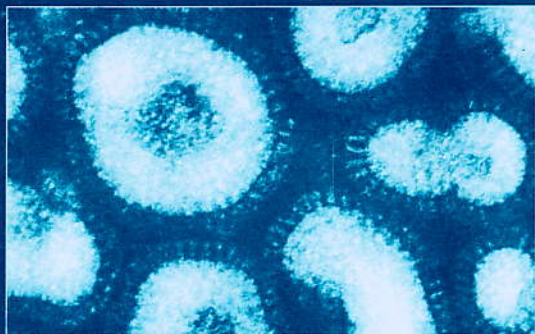
Э.Г. Деева

ГРИПП. НА ПОРОГЕ ПАНДЕМИИ

РУКОВОДСТВО
ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



Э.Г. Деева

ГРИПП. НА ПОРОГЕ ПАНДЕМИИ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ



МОСКВА
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2008

УДК 616-921.5 (083.13)
ББК 55.142
Д 26

Д 26 **Э.Г. Деева**
Грипп. На пороге пандемии: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 208 с.: ил.
ISBN 978-5-9704-0680-9

Книга посвящена наиболее острым проблемам гриппа в современном мире. В ней академически представлен анализ эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики гриппа, в том числе птичьего происхождения. В книге изложены новые данные по вакцинопрофилактике и химиотерапии гриппа.

Впервые в отечественной литературе систематизированы исследования американских ученых в области эпидемиологии и лечения гриппа в США.

Книга предназначена для широкого круга читателей, включая не только специалистов Роспотребнадзора и инфекционистов, но и врачей самых различных специальностей.

УДК 616-921.5 (083.13)
ББК 55.142

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения правообладателей.

ISBN 978-5-9704-0680-9

© Э.Г. Деева, 2007
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2008

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
Глава 1. Острые респираторные вирусные инфекции и эпидемиологические особенности гриппа	8
Глава 2. Сравнительная характеристика вирусов гриппа. История последних пандемий гриппа	16
2.1. Пандемии гриппа XX века	20
2.2. Вспышки «птичьего» гриппа как предвестники новой пандемии?	26
Глава 3. Основы патогенеза вирусов гриппа	40
3.1. Репликация вируса гриппа и роль вирусных белков в патогенезе гриппозной инфекции. Факторы патогенности вируса гриппа	44
3.2. Регуляция синтеза клеточных белков хозяина и апоптоз, вызываемый вирусом гриппа	48
3.3. Продукция цитокинов при гриппозной инфекции	50
3.4. Активация клеточных транскрипционных факторов при гриппозной инфекции	55
3.5. Роль вирусиндуцированных цитокинов в реализации противовирусного иммунитета	58
3.6. Иммунный ответ при гриппозной инфекции	62
Глава 4. Клинические проявления гриппа. Осложнения гриппозной инфекции	69
Глава 5. Картина крови неосложненного и осложненного гриппа ...	82
Глава 6. Дифференциальная диагностика	85
Глава 7. Лабораторная диагностика	91

Глава 8. Лечебные стратегии при гриппе и противовирусные химиопрепараты	95
8.1. Этиотропная терапия	97
8.2. Интерферон и индукторы интерферона	123
8.3. Симптоматическая и патогенетическая терапия гриппа	140
8.4. Использование антибиотиков в терапии гриппа	157
Глава 9. Роль вакцин в профилактике гриппа	159
Глава 10. Вопросы и ответы	177
Список литературы	186

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОРВИ/ОРЗ	— острые респираторные вирусные инфекции
РС-инфекция	— респираторно-синцитиальная вирусная инфекция
SARS	— коронавирусная инфекция
A(H5N1)	— вирус «птичьего» гриппа
РНК	— рибонуклеиновая кислота
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
мРНК	— матричная РНК
НА	— гемагглютинин вируса гриппа
NA	— нейраминидаза вируса гриппа
PB, PA	— компоненты полимеразного комплекса вируса гриппа
NP	— нуклеопротеин вируса гриппа
M1	— матриксный белок вируса гриппа
M2	— внутренний мембранный белок вируса гриппа
NS1, NS2	— неструктурные белки вируса гриппа
РНП	— рибонуклеопротеид
ИФН	— интерферон
ИЛ	— интерлейкин
ФНО	— фактор некроза опухоли
NK-клетки	— натуральные киллеры
CTL-клетки	— цитотоксические клетки
Ig	— иммуноглобулины
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФ	— иммунофлюоресцентный анализ
<i>In vitro</i>	— клеточные модели
<i>In vivo</i>	— животные модели
ЖГВ	— живая гриппозная вакцина
ИГВ	— инактивированная гриппозная вакцина
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
CDC	— Центр по контролю за заболеваемостью (США, Атланта)
FDA	— Комитет по контролю за качеством лекарств и пищевых продуктов (США)

*Современный король вирусов — вирус гриппа,
который сменил на троне ликвидированный вирус оспы
и пока не собирается без боя оставить свое место.*

В.М. Жданов

ВВЕДЕНИЕ

Предлагаемая вниманию читателей книга посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной медицины — происхождению эпидемий гриппа и возможностям медицинской науки противостоять этой опасности.

Начиная с 1997 г., когда в Гонконге произошла вспышка «птичьего» гриппа, угроза этой инфекции для человечества стала нарастать. Уже в 2005 г. в ряде регионов планеты «птичий» грипп распространился среди домашних птиц и стал передаваться от птиц человеку. По утверждению специалистов из Индонезии, вспышки «птичьего» гриппа среди людей носят спорадический характер и неожиданно возникают в разных частях страны без видимой связи с первичным очагом инфекции. Это не позволяет проводить локальные противоэпидемические мероприятия, а среди населения вызывает панику и ощущение полной незащищенности. Нетрудно представить ситуацию, если «птичий» грипп станет активно распространяться среди населения.

Всемирная организация здравоохранения уже в 2000 г. декларировала необходимость подготовки к пандемии гриппа. Готовность к пандемии в первую очередь определяется возможностями быстрого приготовления вакцины и наличием лекарственных препаратов. Все эти вопросы и проблемы профессионально изложены в книге. Объективное описание свойств современных противовирусных препаратов позволяет оценить их фармакологические свойства и понять механизмы действия этих средств, а также методы лечения различных клинических форм гриппа, включая его наиболее тяжелые формы.

Автор монографии с 1990 г. работает в НИИ гриппа. Опыт, полученный сначала в лаборатории молекулярной биологии, а затем в лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа, в значительной степени определил широкий кругозор автора и диапазон понимания проблемы.

Автор имеет опыт работы и в клинике инфекционных заболеваний Института, что также играет большую роль в понимании современной медицинской практики лечения респираторных вирусных инфекций. Именно поэтому книга написана простым и понятным языком.

В настоящее время автор монографии является руководителем доклинических испытаний ТРИАЗАВИРИНа — противовирусного препарата широкого спектра действия. Этот препарат уже осенью 2008 г. будет доступен для широкого использования в медицинской практике как средство лечения респираторных вирусных инфекций.

Монографию можно рекомендовать врачам общей практики, эпидемиологам, инфекционистам, руководителям здравоохранения, вирусологам и в целом широкой медицинской общественности.

Глава 1

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГРИППА

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми массовыми заболеваниями. Они составляют около 90% всей инфекционной патологии и остаются одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем.

ОРВИ вызываются представителями различных семейств (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, коронавирусы, пикорнавирусы, аденовирусы и герпесвирусы). Наиболее значимыми в эпидемическом отношении являются ортомиксовирусы и парамиксовирусы (табл. 1), которые вызывают острые инфекции верхних и нижних отделов респираторного тракта (ларингиты, трахеиты, бронхиты, бронхиолиты и пневмонии) [35, 86, 89, 143]. Большинство из них характеризуются тяжелым течением заболевания и высокой контагиозностью.

Таблица 1

Классификация орто- и парамиксовирусных инфекций человека

Тип	Семейство	Род
A B C	Ортомиксовирусы	Вирусы гриппа
Вирус парагриппа человека — 1-3-го типов Вирус парагриппа человека — 2-4-го типов Вирус эпидемического паротита Вирус кори Респираторно-синцитиальный вирус	Парамиксовирусы	Парамиксовирусы Морбиливирусы Пневмовирусы

По мнению ряда учёных [38], в годы без пандемий и больших эпидемий на грипп типов А и В приходится до 35–50% зарегистрированных случаев ОРВИ, на грипп типа С — 1–2%; на парагриппозные вирусные инфекции — 10–12%; на респираторно-синцитиальную (РС) инфекцию — 8–10%; на аденовирусные инфекции — 10–12%; на коронавирусные заболевания — до 3–5%; на риновирусные заболевания — 5–10%; на энтеровирусные ОРВИ — 5–10%; на реовирусные — 1–3%; на микоплазменные инфекции — 15–20% и на бактериальные инфекции — 6–10%.

Среди вирусов гриппа наибольшее эпидемическое значение имеют вирусы типов А и В, вызывающие ежегодные эпидемии, экономический ущерб от которых исчисляется миллиардами долларов.

Первые упоминания о гриппе были отмечены много веков назад. Описание гриппоподобного заболевания было сделано Гиппократом в 412 г. до н. э. Первая задокументированная пандемия гриппа произошла в 1580 г. XVIII в. потрясли 3 пандемии и 2 масштабные эпидемии, которые по своим разрушительным последствиям могут рассматриваться как пандемии. Наиболее серьезной пандемией XVIII в. была пандемия 1781–1782 гг., которая, начавшись в Китае и в короткие сроки распространившаяся по всему земному шару, вызвала десятки миллионов смертей. По драматическим последствиям пандемию 1781–1782 гг. многие ученые сравнивают с «испанкой» (1918 г.).

Возбудитель заболевания — вирус гриппа — был открыт Richard Shope в 1931 г. Вирус гриппа А впервые выделен от больного человека английскими вирусологами W. Smith, C.H. Andrewes и P.P. Laidlaw в 1933 г., а в нашей стране — А.А. Смородинцевым (1936 г.). Тремя годами позже T. Francis выделил вирус гриппа В [153].

В 1940 г. было сделано еще одно важное открытие: вирус гриппа может быть культивирован на куриных эмбрионах. В 1947 г. R. Taylor был впервые выделен вирус гриппа типа С. С этих открытий началось бурное изучение свойств вирусов гриппа и появились реальные возможности для разработки средств лечения и профилактики гриппозной инфекции.

Острые респираторные вирусные инфекции, в том числе и грипп, регистрируются повсеместно и в любое время года, но массовый характер приобретают во время сезонного подъема заболеваемости, который охватывает период с сентября по март одного эпидемического года [173].

По данным Центра по контролю за заболеваемостью — CDC (Атланта, США), за последние 21 год максимальный пик эпидемического

подъема заболеваемости гриппом приходится на февраль (рис. 1). На рис. 1 показано, что в течение 9 лет (из 21 года наблюдений) пик заболеваемости гриппом приходился на февраль месяц, в течение 5 лет — на январь и т. д.

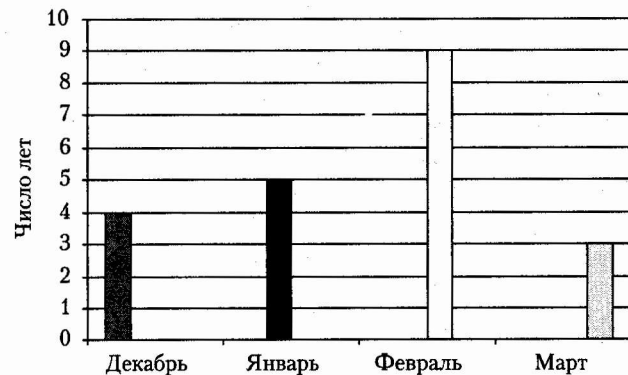


Рис. 1. Эпидемический подъем заболеваемости гриппом за последние 21 год (по данным CDC (Атланта, США))



Рис. 2. Число госпитализированных с первичным диагнозом грипп, пневмония в различных возрастных группах

Та же картина характерна и для Российской Федерации, где за последние годы максимальный подъем заболеваемости гриппом наблюдается в такие месяцы, как январь–февраль. Ежегодно в России регистри-

руется до 30 млн больных гриппом и острыми респираторными вирусными заболеваниями, и ежегодный суммарный экономический ущерб от гриппа оценивается экспертами в сумму, достигающую 40 млрд руб. и более [21].

Исследования американских ученых (159) показывают, что наиболее уязвимыми в период эпидемий гриппа являются лица старше 70 лет. На рис. 2 приведены данные о количестве госпитализированных с диагнозами грипп и пневмония в разных возрастных группах.

Таким образом, отчетливо видно, что тяжелые формы гриппа, требующие госпитализации, чаще регистрируются у лиц старше 70 лет, и риск заболевания значительно возрастает у людей старше 85 лет — в этой возрастной группе количество госпитализаций почти 5 раз выше по сравнению с возрастной группой 70–74 года.

Не случайно мы приводим данные американских исследователей, так как система надзора за гриппом в нашей стране и Америке несколько различается, в том числе и по включению в статистику пневмоний, как дополнения к диагнозу гриппа во время эпидемического подъема заболеваемости. Американские исследования позволяют нам представить текущие потери (показатели заболеваемости и смертности) при эпидемии гриппа, особенно в группах риска и различных возрастных группах.

Необходимо отметить, что в период сезонного подъема заболеваемости, помимо госпитализаций, значительно возрастает смертность среди населения, при этом летальных исходов, так же как и госпитализаций, значительно больше среди пожилых людей [23]. Исследование ущерба, наносимого эпидемиями гриппа населению США, показало, что суммарная смертность от гриппа и пневмоний в США является шестой по частоте возникновения и пятой среди лиц пожилого возраста [151].

Данные W.W. Thompson и соавт. (2003) [158] показывают количество ежегодных смертельных случаев в разных возрастных группах населения США, произошедших в результате эпидемий гриппа (табл. 2).

Таблица 2

Количество зарегистрированных ежегодных летальных случаев, ассоциированных с вирусом гриппа в эпидемические сезоны с 1990–1991 по 1998–1999 гг.

Возрастная группа	Количество смертельных случаев			
	A(H1N1)	A(H3N2)	B	Всего
	Грипп и осложнения гриппа (пневмонии)			
<1	1	12	0	13
1–4	7	11	7	25
5–49	39	178	55	272
50–64	37	322	102	461
>65	298	6089	939	7326
Всего...	382	6612	1103	8097

Как видно из приведенных в табл. 2 данных, наиболее уязвимой при гриппозной инфекции возрастной группой является категория людей от 65 лет и старше. По данным американских исследователей, у лиц пожилого возраста от 70 до 90% случаев смертельных исходов при гриппе приходится на лиц старше 60–65 лет. И хотя основная смертность от гриппа отчетливо приходится на лиц пожилого возраста, количество госпитализаций и смертей среди детей также достаточно внушительно. В США под контролем CDC был проведен анализ смертности, ассоциированной с лабораторно подтвержденным диагнозом гриппа среди детей младше 18 лет в период эпидемии гриппа 2003–2004 гг. [69]. В течение периода с октября 2003 г. по апрель 2004 г. было зарегистрировано 153 случая смерти от гриппа среди этой возрастной группы (табл. 3).

Так, наибольшее число смертей — 61 случай, что составляло 40%, было зарегистрировано у детей до 2 лет и 96 случаев, или 63% смертельных исходов, приходилось на детей младше 5 лет. Среди всех умерших детей 47% до этого были абсолютно здоровы, 33% относились к группе повышенного риска и имели в анамнезе хронические заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, заболевания почек, метаболические нарушения, остальные 20% имели другие хронические заболевания (неврология, заболевания желудочно-кишечного тракта и др.). При этом бактериальные осложнения наблюдались лишь в 24% случаев.

Таблица 3

Смертельные случаи среди детей, связанные с заболеванием гриппом в США в эпидемический сезон 2003–2004 гг.

Возрастные группы	Смертельные случаи	
	количество смертей (%)	смертность на 100 тыс.
<6 мес	18 (12%)	0,88
6–11 мес	12 (8%)	0,59
1 год	31 (20%)	0,77
2 года	14 (9%)	0,35
3 года	9 (6%)	0,23
4 года	12 (8%)	0,31
5–10 лет	26 (17%)	0,11
11–17 лет	31 (20%)	0,11

Необходимо отметить также, что дети играют одну из центральных ролей в распространении заболевания гриппом. Многочисленные исследования по вакцинопрофилактике среди школьников и детей дошкольного возраста демонстрируют отчетливое снижение заболеваемости и трансмиссии в этой возрастной группе и в целом среди населения, что чрезвычайно важно понимать при проведении вакцинальной компании в предэпидемический период.

Когда вирусная инфекция развивается у людей групп риска — на фоне иммуносупрессии, у лиц пожилого возраста (старше 65 лет) или при наличии сопутствующей патологии у взрослых и детей, например хронических заболеваний легочной или сердечно-сосудистой системы, диабета, почечной дисфункции, гемоглобинопатий и др., инфекция протекает, как правило, тяжело, и смертность в этих случаях значительно возрастает (рис. 3) [25, 35, 93].

Так, если смертность среди здоровых людей составляет примерно 2 случая на 100 тыс., то при хронических заболеваниях сердца этот показатель увеличивается до 104, легких — до 240, при сочетании хронических заболеваний сердца и легких эта цифра возрастает до 870 (рис. 3).

В Санкт-Петербурге средний показатель смертности при заболеваниях органов дыхания за последние 30 лет был равен 37,0 на 100 тыс. населения [41].

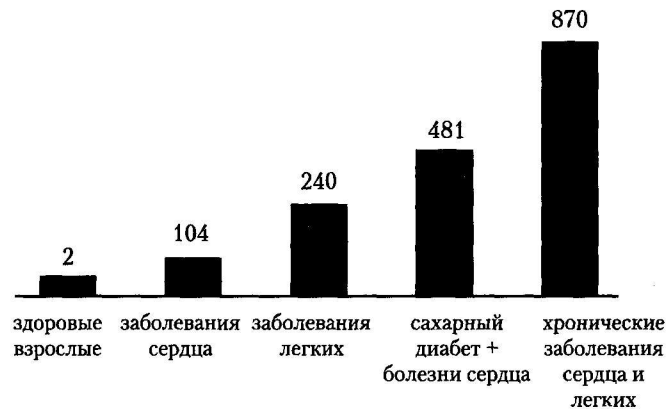


Рис. 3. Избыточная смертность от гриппа в группах риска на 100 тыс. (по данным академика РАМН В.Ф. Учайкина)

Проблема эпидемиологии гриппа на сегодняшний день продолжает оставаться весьма актуальной. Скорость распространения эпидемий гриппа значительно увеличилась. В густонаселенных местностях, особенно в крупных промышленных городах, эпидемические вспышки гриппа, быстро нарастая, развиваются в сжатые сроки и в течение 1,5–2 мес охватывают до 30–40% жителей, представляя серьезную угрозу здоровью населения и нанося ощутимый ущерб экономике [10].

Основными условиями, способствующими быстрому распространению гриппа, являются:

- постоянная антигенная изменчивость вирусов гриппа (особенно вируса гриппа типа А), появление новых антигенных вариантов, перед которыми население оказывается практически беззащитным;
- высокая естественная восприимчивость к гриппу большей части населения;
- короткий инкубационный период заболевания (в среднем — 12–36 часов), значительное число легких, стертых и бессимптомных форм клинического течения инфекции, когда больные, не обращаясь за помощью, продолжают активно распространять инфекцию;
- простота и легкость воздушно-капельного пути передачи от больного человека здоровому.

Эти положения и определяют основные направления борьбы с гриппозной инфекцией [32]. С одной стороны, это разработка и широкое использование гриппозных вакцин и противовирусных химиопрепаратов. С другой стороны — массовое применение комплекса противоэпидемических и санитарно-гигиенических мероприятий.

Глава 2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСОВ ГРИППА. ИСТОРИЯ ПОСЛЕДНИХ ПАНДЕМИЙ ГРИППА

Вирусы гриппа — РНК-содержащие вирусы — относятся к семейству *Orthomyxoviridae* и разделяются на вирусы типов А, В, С (табл. 4). Вирус гриппа имеет сферическую форму и размер 80–120 нм. Сердцевина вируса представлена одноцепочечной отрицательной цепью РНК, состоящей из 8 фрагментов, которые кодируют 11 вирусных белков.

Вирусы гриппа А широко распространены в природе и поражают как людей, так и целый ряд млекопитающих и птиц (см. ниже рис. 4). Вирусы гриппа типов В и С выделены только от человека [10].

Развитие эпидемических событий в мире вплоть до настоящего времени показывает, что на протяжении последних лет вирусы гриппа А и В являются постоянными этиологическими факторами спорадических заболеваний, локальных вспышек и периодически возникающих эпидемий.

В настоящее время эпидемически значимыми являются 2 подтипа вируса гриппа А — (H3N2) и (H1N1) и вирус гриппа типа В [39, 54]. Итогом такой ко-циркуляции явилось развитие в один и тот же эпидсезон в разных регионах России и других странах эпидемий гриппа различной этиологии. Гетерогенность популяции эпидемических вирусов возрастает также за счет дивергентного характера изменчивости вирусов гриппа, что приводит к одновременной циркуляции вирусов, относящихся к различным эволюционным ветвям [39]. В этих условиях создаются предпосылки для одновременного инфицирования человека различными возбудителями, что приводит к формированию смешанных популяций и реассортации как между вирусами ко-циркулирующих подтипов, так и среди штаммов в пределах одного подтипа [35].

Для контроля за циркуляцией вирусов гриппа в мире и их изучения ВОЗ создала Комитет по глобальному слежению за вирусами гриппа. Комитет опирается в своей работе на 113 национальных центров по гриппу в 83 странах мира, одним из которых является Национальный

Федеральный Центр по гриппу и ОРЗ на базе ГУ НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург). В своей работе Центр сотрудничает с опорными базами — центрами Госсанэпиднадзора краев, областей и городов России, что позволяет следить за текущей циркуляцией вирусов гриппа в стране. На основании собранной Комитетом по гриппу информации эксперты ВОЗ ежегодно вырабатывают рекомендации со составу гриппозных вакцин на следующий эпидсезон и анализируют особенности этиологии и эпидемиологии гриппа в текущем сезоне. Все это позволяет контролировать ситуацию по гриппу в мире и дает возможность прогнозировать дальнейшее развитие событий.

Классификация типов вирусов гриппа основана на антигенных различиях двух поверхностных гликопротеинов — гемагглютинина (НА) и нейраминидазы (НА). Согласно этой классификации, вирусы гриппа подразделяются на 3 типа — вирусы гриппа типа А, типа В и типа С (табл. 4).

В табл. 4 приведена сравнительная характеристика вирусов гриппа, где выделены такие критерии, как клиническое течение, чувствительность к химиопрепаратам и др.

Таблица 4

Сравнительная характеристика вирусов гриппа

Критерии	Тип А	Тип В	Тип С
Тяжесть заболевания	++++	++	+
Природный резервуар	Есть	Нет	Нет
Пандемии человека	Вызывает	Не вызывает	Не вызывает
Эпидемии человека	Вызывает	Вызывает	Не вызывает (лишь спорадические заболевания)
Антигенные изменения	Шифт, дрейф	Дрейф	Дрейф
Сегментированный геном	Да	Да	Да
Чувствительность к ремантадину	Чувствительны	Не чувствительны	Не чувствительны
Чувствительность к занамивиру	Чувствительны	Чувствительны	—
Поверхностные гликопротеины	2 (НА, NA)	2 (НА, NA)	1 (НА)

Различаются 16 подтипов гемагглютинаина (НА) и 9 подтипов нейраминидазы (НА). На рис. 4 представлены подтипы вирусов гриппа типа А и их промежуточные хозяева и природные резервуары (перелетные птицы). К основным хозяевам вирусов гриппа типа А относятся те виды, которым свойственна заболеваемость гриппом. Это главным образом человек, лошадь и в определенной степени свиньи.

Для понимания роли птиц в эволюции вирусов гриппа следует особенно подчеркнуть, что все подтипы вирусов гриппа (НА1-НА16 и NA1-NA9) выделены от водоплавающих птиц. Вирусы гриппа птиц выделены более чем у 90 представителей 12 отрядов птиц. Среди диких перелетных водоплавающих птиц природным резервуаром и соответственно перенос-

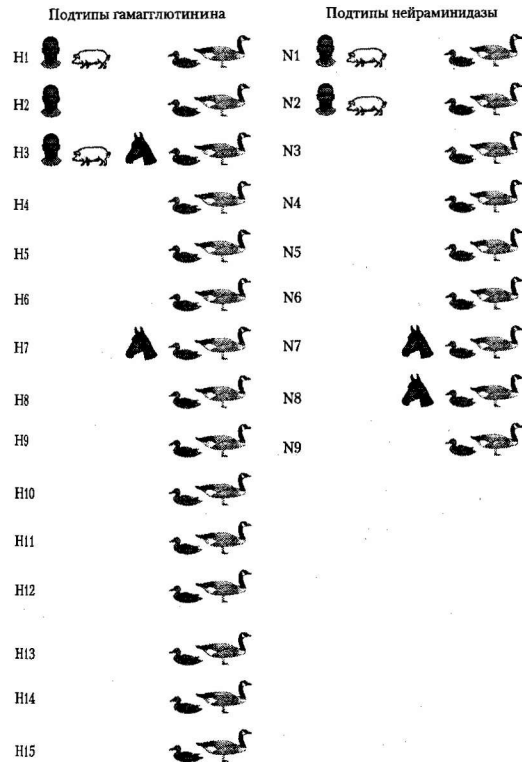


Рис. 4. Классификация вирусов гриппа типа А и виды животных и птиц — промежуточные и конечные хозяева в зоонозной цепи передачи инфекции к человеку. Недавно открыт 16 подтип (H16) гемагглютинаина

чиком вирусов гриппа в первую очередь являются дикие утки и гуси, крачки и ржанки [11, 134].

Как видно из рис. 4, в популяции человека до настоящего времени были выявлены вирусы гриппа А только трех подтипов с гемагглютинаинами H1, H2 и H3. При этом вирусы содержат только два типа нейраминидазы — N1 и N2. Доказана стабильная циркуляция этих вирусов в течение всего прошлого столетия, начиная с пандемии 1918 г. [67, 134, 147, 168].

Для вирусов гриппа В характерно наличие только одного типа гемагглютинаина и нейраминидазы.

Вирусы гриппа типа А и в меньшей степени В обладают способностью к изменению структуры гемагглютинаина (НА) и нейраминидазы (НА) [10].

Для вируса гриппа типа А характерны два вида изменчивости (рис. 5):

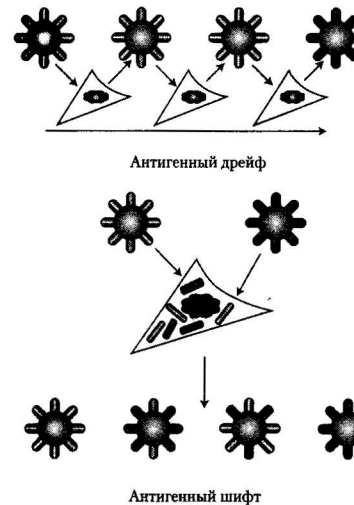


Рис. 5. Виды изменчивости вирусов гриппа

1) точечные мутации в вирусном геноме с соответствующим изменением в НА или NA — антигенный дрейф;

2) полная замена одного или обоих поверхностных гликопротеинов (НА, NA) вируса путем реассортации/рекомбинации — антигенный шифт, в результате которого появляется принципиально новый вариант вируса, способный вызвать гриппозные пандемии.

На рис. 5 схематически представлены механизмы антигенной изменчивости вирусов гриппа, приводящие к появлению новых разновидностей вирусов.

Для вируса гриппа типа В антигенная изменчивость ограничивается только дрейфом, так как он не имеет, по-видимому, природного резервуара среди птиц и животных.

Возбудители гриппа типов А и В ответственны за эпидемии, которые возникают каждый год и называются сезонными.

Для вируса гриппа С характерна большая стабильность антигенной структуры и с ним связаны лишь локальные вспышки и спорадические случаи заболевания.

2.1. ПАНДЕМИИ ГРИППА XX ВЕКА

Для большинства стран мира в течение долгого времени грипп остается одной из наиболее актуальных проблем [112, 142], что связано с массовой заболеваемостью гриппом. Во время обычных эпидемических сезонов гриппом болеет около 10% населения земного шара, т. е. около 500 млн человек. Во время пандемий гриппа это число может возрастать в 4–5 раз [148].

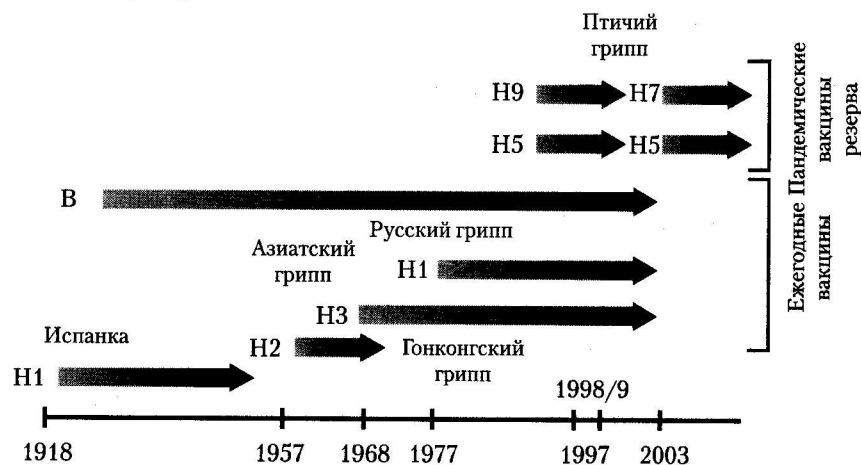


Рис. 6. Появление новых штаммов вируса гриппа в человеческой популяции и связанные с ними пандемии

В возникновении пандемий гриппа можно наблюдать определенную цикличность. Однако, как видно из рис. 6 и данных, представленных в табл. 5, утверждения некоторых исследователей о том, что пандемии гриппа возникают каждые 10–20 лет, не вполне обоснованы. Так, с момента пандемии испанки до появления нового вируса H2N2 с пандемическим потенциалом прошло почти 40 лет, следующий пандемический вирус H3N2 пришел на смену старому спустя всего 10 лет. Пандемия русского гриппа, произошедшая через 9 лет и вызванная штаммом H1N1 в 1977 г., вообще не рассматривается многими учеными как пандемия, но с появлением этого вируса сложилась ситуация, которую мы наблюдаем вплоть до настоящего времени — одновременная ко-циркуляция 2 штаммов вируса гриппа А — H3N2 и H1N1 и вируса гриппа В,

т. е. новый вирус H1N1 не вытеснил предыдущий вирус H3N2, как это наблюдалось во все предшествующие пандемии.

В табл. 5 представлены данные о пандемиях XX в. и вирусах, вызвавших эти пандемии.

Таблица 5

Пандемии, вызванные вирусом гриппа А

Основные антигенные шифты, ассоциированные с пандемиями, вызванными вирусами гриппа типа А		
Год	Тип	Штамм
1918	H1N1	—
1957	H2N2	A/Singapore/1/57
1968	H3N2	A/Hong Kong/1/68
1977	H1N1	A/USSR/1/77
Настоящее время	H3N2 H1N1 В	Пандемии нет Широкая циркуляция в мире различных штаммов

Таким образом, мы видим, что с момента появления пандемического вируса H3N2, вызвавшего пандемию 1968 г., прошло уже почти 40 лет — 40 лет без пандемий. Однако необходимо понимать, что мы живем в интервале времени, когда этиологический надзор за гриппом находится на высоком уровне. Попытки же анализа эпидемий прошлого века (особенно его начала) с позиции настоящего в определенной мере являются субъективными и как ретроспективные не дают в полной мере представления о тех событиях, поэтому анализ времени «зарождения» пандемических вирусов, механизмов развития пандемий и их последствий является в какой-то мере «историческим детективом», и временные рамки тех событий выглядят весьма условными.

Кроме того, современное состояние медицинской помощи, санитарно-эпидемических мероприятий и фармацевтический потенциал находятся на том уровне, который может расцениваться как сдерживающий фактор развития столь масштабных и губительных явлений, которые произошли в начале XX в. и имели тяжелые последствия для человечества.

Для понимания современной ситуации и прогнозирования дальнейшего развития событий необходимо более детально остановиться на предыдущих пандемиях и проанализировать пути и механизмы возникновения вирусов с пандемическим потенциалом. В XX столетии вирусы гриппа типа А претерпели значительные генетические изменения, результатом чего явились глобальные пандемии с высокой смертностью среди людей:

- 1918–1919 гг. — самая большая пандемия гриппа, названная «испанкой» по месту официальной первичной регистрации, была вызвана вирусом А(Н1N1) и привела к наибольшему числу смертей среди заболевших людей. До сих пор ученые не могут прийти к определенному мнению по поводу места возникновения данной пандемии: некоторые считают, что пандемия началась в Европе, другие — в США [102, 135]. Во время пандемии около 200 млн человек были инфицированы этим вирусом, что составляло около 20–40% населения земного шара. По данным CDC (Атланта, США), более 500 тыс. людей умерли только в США, а, по данным разных источников, от 40–50 млн до 100 млн человек — во всем мире [102, 135]. Многие из заболевших умерли в первые дни после инфицирования, другие — от осложнений. Половина погибших — здоровые молодые люди от 20 до 50 лет.

Недавние исследования на мышинной модели с использованием генетически сконструированного штамма, сходного с пандемическим штаммом Н1N1 вируса гриппа, привели к предположению, что макрофагальная активация с высоким уровнем продукции цитокинов могла быть ключевым фактором повреждений легких, вызванных этим вирусом. Такой мощный иммунный ответ, сопровождающийся «цитокиновым штормом», по-видимому, стал причиной высокой смертности среди молодых людей во время пандемии 1918 г. [109].

Следует отметить, что пандемия испанки даже у специалистов ассоциируется главным образом с Западной Европой, однако известно, что в Петрограде в это же время и в начале 20-х годов множество людей болели и погибали от гриппа. Во время гражданской войны эти потери учитывались слабо, поэтому создавалось впечатление, что пандемия испанки обошла Россию как бы стороной, но это не так. Именно поэтому в Ленинграде в конце 20-х — начале 30-х годов начались активные исследования в области изоляции вирусов гриппа и были предприняты первые попытки получения вакцин [11].

Очевидно, что одной из важнейших причин столь масштабного распространения пандемии испанки была Первая мировая война, которая привела к сильнейшим миграционным процессам и перемещению крупных воинских контингентов.

- 1957–1958 гг. — «азиатский» грипп, вызванный вирусом А(Н2N2), был для человечества не так драматичен, однако вызвал выраженную заболеваемость и смертность среди людей во многих странах мира с общей летальностью до 1–2 млн человек. В начале пандемического сезона около 40% смертельных исходов приходилось на группу людей младше 65 лет [152]. Анализируя общую смертность во время этой пандемии, необходимо отметить, что, тем не менее, самая высокая смертность наблюдалась среди пациентов старше 65 лет. В США в эту пандемию умерло около 70 тыс. человек. Впервые вирус был зарегистрирован в Центральном Китае и затем в короткие сроки распространился по всему миру. Благодаря тому, что вирус был идентифицирован достаточно быстро (в отличие от пандемии 1918 г., во время которой вирус гриппа еще не был открыт), уже приблизительно через полгода появилась вакцина.

Как показали современные исследования, пандемический вирус содержал 3 гена «птичьего» вируса из популяции диких уток и 5 генов штамма вируса гриппа, циркулирующего в то время в человеческой популяции.

- 1968–1969 гг. — «гонконгский» грипп, вызванный вирусом А(Н3N2), привел к более 34 тыс. смертей в США и около 700 тыс. во всем мире. Вирус был впервые выделен в Гонконге в 1968 г. Смертность в эту пандемию была не столь высока, как в предыдущие, так как антигенные изменения произошли только в гемагглютинине (антигенный шифт), а нейраминидаза вируса осталась неизменной. И хотя наличие антител к нейраминидазе не предотвращает развития заболевания, однако это может существенно ослабить тяжесть течения заболевания [90]. Вполне вероятно также, что низкая смертность среди пожилых людей во время этой пандемии связана с тем, что штамм вируса гриппа с Н3 циркулировал в мире в этом столетии и поэтому люди старше 65 лет имели протективные антитела к этому вирусу [152]. Штамм пандемического вируса содержал 2 гена вируса гриппа птиц из резервуара уток и сохранил 6 генов вируса, циркулирующего в это время среди людей.

- 1977–1978 гг. — после 20-летнего перерыва стал снова циркулировать новый вариант вируса гриппа А(H1N1). Это была достаточно умеренная пандемия, после которой в мире одновременно начали циркулировать 3 варианта возбудителя — вирусы гриппа типа А подтипов (H1N1) и (H3N2) и типа В.

Принимая во внимание тот факт, что вирусы гриппа птиц «участвуют» в появлении новых «человеческих» вирусов гриппа, которые характеризуются высокой патогенностью и способностью вызывать пандемии, необходимо отдельно и более детально остановиться на вкладе птиц в происхождение пандемических вариантов вируса гриппа (рис. 7).

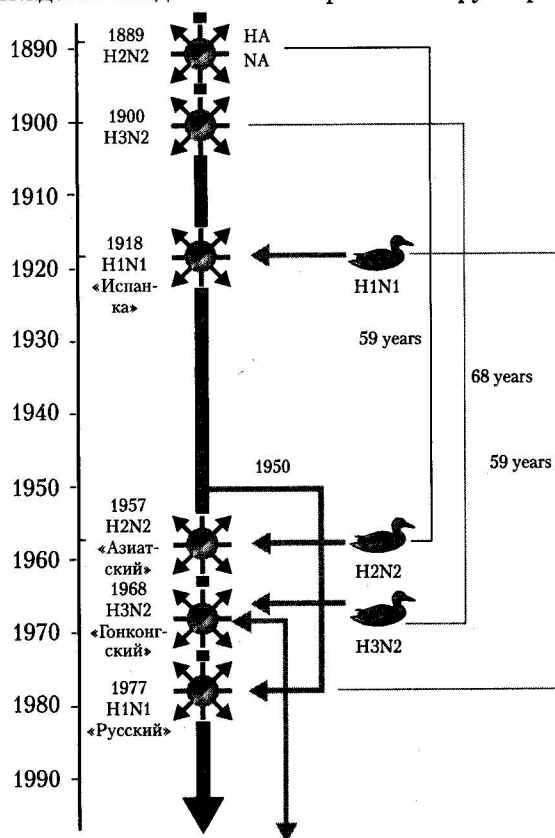


Рис. 7. Пандемии гриппа XIX–XX вв.; вирусы, вызвавшие эти пандемии, и вклад птиц в их происхождение

Как видно из рис. 7, вклад вирусов гриппа птиц в появление новых пандемических вариантов вируса гриппа очевиден. Обращаясь к истории и основываясь на научных данных, мы видим, что циклический возврат подтипов HA зарегистрирован с 1889 года (H2), H3 появился в 1900 г., H1 — в 1918 г., H2 вновь вернулся в циркуляцию уже в 1957 г., H3 — в 1968 г., наконец, H1 — в 1977 г. (см. рис. 7). Эти вирусы имели различный набор внутренних генов, происхождение которых указывает на их филогенетическую связь с вирусами птиц и свиней (см. рис. 7).

Каковы же механизмы происхождения пандемических штаммов и какие биологические характеристики необходимы для появления высокопатогенного вируса с пандемическим потенциалом?

Согласно исследованиям Taubenberger и соавт. [156], вирус, вызвавший пандемию 1918 г., не являлся реассортантом между птичьим вирусом гриппа и вирусом гриппа человека — все 8 генов вируса H1N1 имели большее сходство с вариантами «птичьего» вируса, нежели человеческого (рис. 8). Это указывает на то, что вирус гриппа птиц должен был непосредственно инфицировать человека (минуя промежуточного хозяина) и обрести способность передаваться от человека к человеку [68].

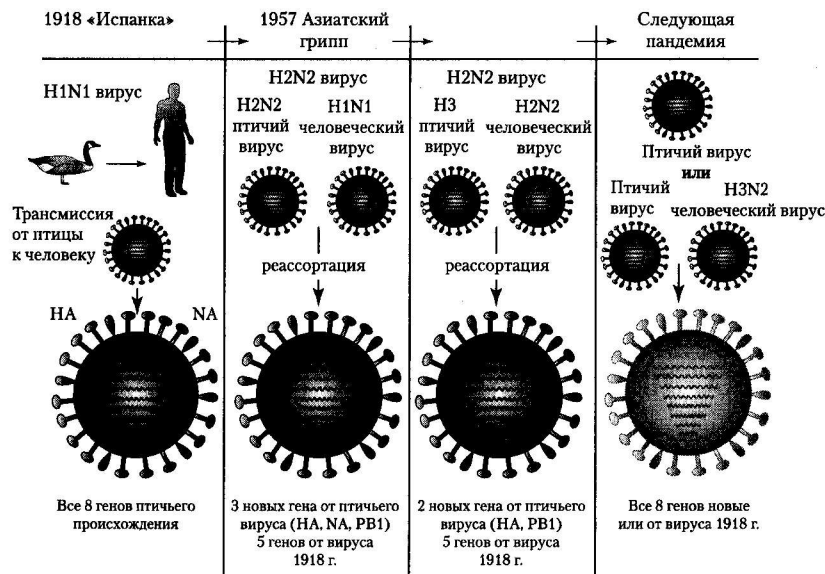


Рис. 8. Механизмы происхождения пандемических вирусов гриппа [70]

Как видно из рис. 8, обе пандемии 1957 и 1968 гг. были вызваны новыми вирусами гриппа, появившимися в результате реассортации. В 1957 г. двойное инфицирование, вероятно, человека (или свиньи) птичьим вирусом H2N2 и человеческим вирусом H1N1 дало начало новому вирусу, содержащему гены — гемагглютинин, нейраминидазу и ген, кодирующий один из белков полимеразы (PB1) — от «птичьего» вируса и 5 генетических сегментов вируса гриппа подтипа H1N1 человека 1918 г. Этот вирус циркулировал в популяции человека до 1968 г., когда его вытеснил новый реассортантный вирус H3N2 (Гонконг), появившийся в результате замены гемагглютинина (H2) и полимеразного гена (PB1) вируса H2N2 на 2 новых гена вируса гриппа птиц H3 и PB1. Остальные 6 генов этого вируса были человеческими (т. е. от предыдущего вируса 1957 г.) и сегодня потомок этого вируса продолжает циркулировать среди людей (см. рис. 8). Как видно на рис. 8, 5 генов сегодняшнего вируса H3N2 происходят от вируса, вызвавшего пандемию 1918 г. [68].

Таким образом, становится понятным, что пандемические варианты вируса гриппа возникают посредством как минимум двух механизмов:

- реассортации между вирусами гриппа животных/птиц и человека;
- непосредственной адаптации вируса животных/птиц к человеку.

Эти данные особенно важно принимать во внимание при обсуждении вопроса о возможности прямого преодоления межвидового барьера птицы — человек без промежуточного хозяина. С этой точки зрения, недавние повторяющиеся случаи заболевания людей в странах Юго-Восточной Азии, вызванные вирусом гриппа птиц H5N1 и вызывающие крайне тяжелые заболевания со смертельными исходами, внушают серьезные опасения с учетом вероятности появления нового высокопатогенного вируса гриппа с пандемическим потенциалом.

2.2. ВСПЫШКИ «ПТИЧЬЕГО» ГРИППА КАК ПРЕДВЕСТНИКИ НОВОЙ ПАНДЕМИИ?

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время мир стоит на пороге новой пандемии гриппа. Затянувшийся период циркуляции Гонконгского гриппа (около 40 лет) является одним из мотивов для беспокойства с точки зрения возможности появления нового пандемического вируса. Подтверждением этому стало появле-

ние новых высокопатогенных штаммов вируса гриппа птиц, которые «обрели» способность непосредственно преодолевать межвидовые барьеры и инфицировать человека, как это впервые произошло в Гонконге, где в 1997 г. были выделены и идентифицированы вирусы гриппа A(H5N1), вызвавшие эпидемическую вспышку среди людей различных возрастных групп [35].

Родоначальником изолятов являлся «птичий» вирус, который впервые был открыт в Италии в 1878 г.

История «птичьего» гриппа

- Впервые открыт в Италии в 1878 г.
- Не был идентифицирован как вирус гриппа до 1955 г.
- Известны 16 подтипов вируса гриппа типа А, инфицирующие диких птиц, штаммы H5, H7 и H9 отличаются наибольшей патогенностью как для птиц, так и для человека.
- Зарегистрированы вспышки среди людей в настоящее время.

В настоящее время вспышки «птичьего» гриппа регистрируются среди людей и вызывают заболевания с беспрецедентной смертностью — до 50–60% [127]. Подобные вспышки «птичьего» гриппа получили достаточно широкое распространение, охватив ряд стран Юго-Восточной Азии, Европы и США (табл. 7) [108].

Начиная с 1997 г., когда был идентифицирован первый случай заболевания «птичьим» гриппом человека, встал вопрос о возможности передачи вируса от человека к человеку. В результате эпидемиологического анализа случаев заболевания было установлено, что вирус гриппа птиц передается от животных к человеку в результате разделки и приготовления зараженной птицы, контакта с инфицированными птицами и использования в пищу крови птиц (в некоторых странах в силу культурных и религиозных традиций) и недостаточно термически обработанной птицы. При этом в ряде случаев заболевания птичьим гриппом в Юго-Восточной Азии обоснованно предполагалась возможность трансмиссии вируса от человека к человеку в некоторых семейных очагах и в одном случае — от ребенка к матери [122, 155, 157, 161].

В табл. 7 представлены данные о случаях заболевания и смертельных исходах среди людей, связанных с заболеванием птичьим гриппом, начиная с 1997 г.

Таблица 7

Хронология распространения «птичьего» гриппа среди людей и животных, начиная с 1997 г. (по материалам CDC, Atlanta, USA)

Год	Штамм	Страна	Описание вспышки
1997	H5N1	Гонконг	– Вспышки среди домашней птицы и человека – Передача от птицы к человеку – 18 человек госпитализировано, из них 6 – погибло Уничтожено более 1,5 млн кур
1999	H9N2	Гонконг	– 2 случая заболевания детей – Передача от птицы к человеку – Несколько случаев заболевания в Китае в 1998–1999 гг.
2002	H7N2	США (Вирджиния)	– Вспышка среди домашней птицы
2003	H5N1	Китай Гонконг	– 2 случая заболевания (семья из Гонконга, возвратившаяся из Китая, 1 человек умер)
2003	H7N7	Нидерланды	– Вспышка среди домашней птицы – Вспышка среди свиней – Вспышка среди людей – 89 человек заболели (все работники ферм), из них 1 погиб
2003	H9N2	Гонконг	– 1 ребенок заболел
2003	H7N2	США (Нью-Йорк)	– 1 случай заболевания
2004	H5N1	Тайланд Вьетнам	– Вспышка высокопатогенного вируса среди домашней птицы и человека – В Тайланде заболели 17 человек, 12 из них умерли – Во Вьетнаме заболели 29 человек, 20 из них умерли – Всего 46 случаев заболевания, из них 32 со смертельным исходом
2004	H7N3	Канада	– Вспышки среди домашней птицы – Вспышка среди людей, клинически проявляющаяся конъюнктивитами
2005	H5N1	Тайланд	– 5 случаев заболевания человека – 2 случая – со смертельным исходом

Продолжение табл. 7

2005	H5N1	Вьетнам	– 61 случай заболевания – 19 из них – смертельные
2005	H5N1	Индонезия	– 20 случаев заболевания – 13 случаев – со смертельным исходом
2005	H5N1	Камбоджия	– 4 случая заболевания со смертельными исходами
2005	H5N1	Китай	– 8 случаев заболевания – 5 случаев со смертельным исходом
2005	H5N1	Казахстан, Россия, страны Европы	– Вспышки заболевания среди перелетных и домашних птиц
2006	H5N1	Китай	– 13 случаев заболевания – 8 смертей
2006	H5N1	Индонезия	– 55 случаев заболевания – 45 смертей
2006	H5N1	Турция	– 12 случаев заболевания – 4 из них со смертельным исходом
2006	H5N1	Азербайджан	– 8 случаев заболевания – 5 смертельных исходов
2006	H5N1	Камбоджия	– 2 случая заболевания – 2 смерти
2006	H5N1	Египет	– 18 случаев заболевания – 10 смертей
2006	H5N1	Ирак	– 3 случая заболевания – 2 смертельных исхода
2006	H5N1	Тайланд	– 3 случая заболевания – 3 смерти
2006	H5N1	Джибути	– 1 случай заболевания
2007	H5N1	Китай	– 1 случай заболевания
2007	H5N1	Египет	– 20 случаев заболевания – 5 из них – смертельные
2007	H5N1	Индонезия	– 35 случаев заболевания – 31 из них – со смертельными исходами
2007	H5N1	Лаос	– 2 случая заболевания – 2 смерти

Окончание табл. 7

2007	H5N1	Нигерия	– 1 случай заболевания – 1 смерть
2007	H5N1	Камбоджия	– 1 случай заболевания – 1 смерть
2007	H5N1	Китай	– 3 случая заболевания – 2 смерти
2007	H5N1	Вьетнам	– 7 случаев заболевания – 4 смерти

Как видно, лидирующее положение по заболеваемости и смертности от «птичьего» гриппа занимают Вьетнам и Индонезия. В Индонезии с 2005 года по октябрь 2007 г. было зарегистрировано 110 подтвержденных случаев заболевания «птичьим» гриппом, из них 89 случаев со смертельным исходом; во Вьетнаме с 2003 года по 2007 год зарегистрировано 100 случаев заболевания и 46 из них — со смертельным исходом; и до сих пор не удается ликвидировать вспышки заболеваний в этих регионах.

Как видно из табл. 7, несколько штаммов вируса гриппа птиц вызвали заболевания человека. Но среди выделенных штаммов 2 субтипа были наиболее патогенны — А/Н7N7, который вызвал заболевания работников ферм в Нидерландах, и А/Н5N1, с которым связаны большинство случаев заболеваемости среди людей и птиц в Азии.

Среди них большую обеспокоенность вызывает штамм А/Н5N1 по следующим причинам:

- Прямая трансмиссия. А/Н5N1 — первый штамм вируса гриппа птиц, который преодолел межвидовые барьеры и обрел способность вызывать заболевания у человека, как это случилось в 1997 г. в Гонконге; до настоящего времени во многих странах регистрируются тяжелые случаи заболевания «птичьим» гриппом.
- Вирулентность. Штамм А/Н5N1 характеризуется высокой летальностью — 100% летальность среди птиц и более 50% летальность среди инфицированных людей.
- Широкое и быстрое распространение инфекции. Начиная с 2003 г. сотни миллионов птиц погибли в результате инфекции, вызванной штаммом вируса гриппа А/Н5N1; очевидно, что широкое распространение инфекции среди птиц может привести к увеличению случаев заболевания среди людей.
- Генетическая реассортация. Быстрое мутирование штаммов вируса гриппа А/Н5N1 потенциально может привести к реассорта-

ции между птичьими и человеческими вирусами, «создав» тем самым новый штамм вируса, способный передаваться от человека к человеку и вызывать пандемию.

Инкубационный период при птичьем гриппе более продолжителен, чем при гриппе, вызванном «обычными» человеческими вирусами, и составляет от 1 до 7 дней. Заболевание характеризуется высокой температурой и симптоматикой, характерной для поражения нижних отделов респираторного тракта, что в результате приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома. Смерть наступает на 9–10-е сутки, и большинство пациентов погибают от прогрессирующих респираторных нарушений — нарастающей дыхательной недостаточности и отека легких.

Вспышки «птичьего» гриппа среди людей сопровождаются массовыми вспышками среди домашней птицы, принося ощутимый экономический ущерб и являясь реальной угрозой для человека (табл. 8).

Таблица 8

Вспышки высокопатогенного «птичьего» гриппа среди домашней птицы в разных странах мира

Год	Страна	Штамм
1959	Шотландия	H5N1
1963	Англия	H7N3
1966	Онтарио (Канада)	H5N9
1976	Виктория (Австралия)	H7N7
1979	Германия	H7N7
1979	Англия	H7N7
1983–1985	Пенсильвания (США) *	H5N2
1983	Ирландия	H5N8
1985	Виктория (Австралия)	H7N7
1991	Англия	H5N1
1992	Виктория (Австралия)	H7N3
1994	Квинсленд (Австралия)	H7N3
1994–1995	Мексика *	H5N2
1994	Пакистан *	H7N3
1997	Новый Ю. Уэльс (Австралия)	H7N4
1997	Гонконг *	H5N1
1997	Италия	H5N2
1999–2000	Италия *	H7N1
2002	Гонконг	H5N1

Окончание табл. 8

2002	Чили	H7N3
2003	Нидерланды *	H7N7
2004	Пакистан	H7N3
2004	Техас (США)	H5N2
2004	Британская Колумбия (Канада) *	H7N3
2004	ЮАР	H5N2
2005	Казахстан, Россия, страны Европы	H5N1
2005	Вьетнам	H5N1
2005	Тибет	H5N1
2006	Ирак, Индонезия	H5N1
2006	Нигерия	H5N1
2006	Вьетнам	H5N1
2007	Южная Корея	H5N1
2007	Япония	H5N1
2007	Венгрия	H5N1
2007	Англия	H5N1
2007	Украина, Россия	H5N1

Примечание. * Вспышки, охватившие большое количество ферм и принесшие огромный экономический ущерб.

Из табл. 8 видно, что вспышки «птичьего» гриппа среди домашней птицы зарегистрированы на всех континентах, при этом вспышки, вызванные особопатогенными штаммами вируса гриппа, привели к массовому падежу птиц и огромному экономическому ущербу.

Для понимания происхождения пандемических вирусов гриппа необходимо остановиться на анализе свойств природного резервуара инфекции и путях эволюции этого семейства вирусов при смене хозяина.

Как уже указывалось, у водоплавающих перелетных птиц установлено носительство всех 16 подтипов гемагглютинина вирусов гриппа А (см. рис. 4). Это позволяет утверждать, что водоплавающие птицы являются природным резервуаром вирусов гриппа типа А. У диких уток вирусы гриппа репродуцируются преимущественно в клетках кишечного тракта, не вызывая симптомов какого-либо заболевания. Вирусы гриппа птиц выделены из свежих фекалий и неконцентрированной озерной воды, в которой вирус гриппа «сохраняется» более 400 дней [11, 170]. Это свидетельствует о том, что водный путь передачи вирусов гриппа птиц очень эффективен и через фекалии птиц вирусы могут передавать-

ся другим видам животных при употреблении озерной воды в качестве питьевой. Это говорит также о высоком уровне устойчивости вирусов гриппа во внешней среде.

По предположению профессора Р. Вебстера авирулентность «птичьих» вирусов для уток и других водоплавающих птиц является результатом длительной адаптации вирусов к этим промежуточным хозяевам в течение многих столетий, что и привело к созданию природного резервуара и (дословно) «увекочению» вирусов гриппа [170]. Поэтому утки и другие водоплавающие птицы заняли ключевое положение в природной «истории» формирования семейства вирусов гриппа типа А [11]. В связи с этим вирусы гриппа птиц оказались вовлеченными в определенных экологических условиях в процессы развития эпизоотий у таких животных, как тюлени, моржи, свиньи и домашние птицы (рис. 9).

Нельзя не отметить, что все приведенные на рис. 9 виды животных имеют различную температуру тела. Этот фактор может составлять важное условие изменчивости вирусов гриппа типа А. Проблема температурных переходов, роль шаперонов и РНК-сенсоров в репликации

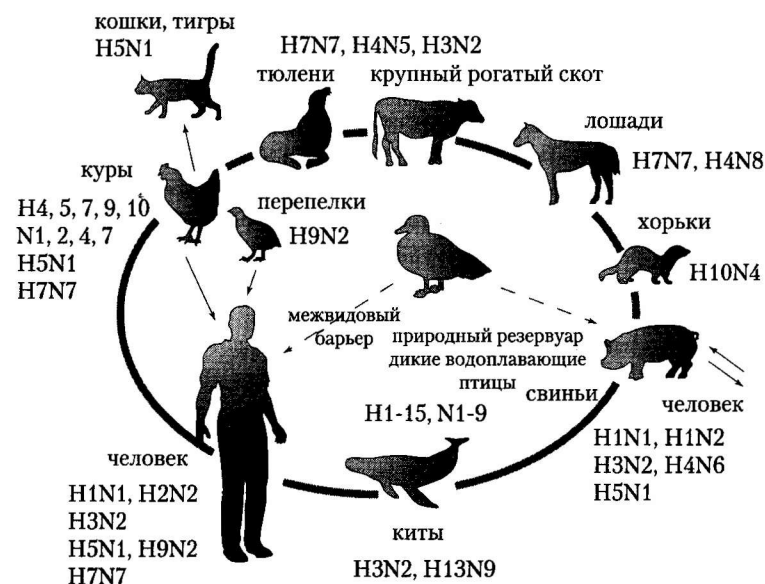


Рис. 9. Экология вирусов гриппа и виды животных — промежуточные хозяева — участники процесса адаптации вирусов птиц к популяции человека

вирусов гриппа могут играть критическую роль в проявлении признаков патогенности вирусов для отдельных видов животных [11] и трансформации непатогенных в патогенные вирусы птиц, которые в свою очередь уже становятся опасными для человека.

Изучение происхождения вирусов гриппа животных показало, что все вирусы гриппа животных имеют один эволюционный источник, связанный с птицами как природным резервуаром [134, 170]. Это обстоятельство подтверждается данными филогенетического анализа последовательностей нуклеиновых кислот разных подтипов вирусов гриппа А от различных хозяев и из различных географических регионов [170].

Анализ последовательностей гена NP показал, что вирусы гриппа птиц эволюционировали с появлением 5 специфических хозяйских линий: вирусы диких и домашних лошадей, чаек, свиней и человека [170]. Вирусы гриппа человека и свиней составляют так называемую сестринскую группу, что свидетельствует об их близком родстве и, естественно, общем происхождении. Предшественник вирусов гриппа человека и классический свиной вирус, по-видимому, имели полностью «птичье» происхождение. Сравнительное изучение структуры гена NP и других генов вирусов гриппа типа А у различных видов птиц показало, что Евразийская и Американская сублинии вирусов гриппа имеют отчетливые различия [11, 170]. Это свидетельствует о том, что перелетные птицы не оказывают существенного влияния на передачу вирусов гриппа между этими континентами, и распространение вирусов фактически соответствует неперекрывающимся путям миграции перелетных птиц (рис. 10).

Для некоторых птиц характерна миграция по долготе. Такие птицы могут в какой-то степени способствовать частичному переносу вирусов гриппа между Евразийским и Американским континентами, однако анализ структуры и эволюции геномов вирусов гриппа птиц, изолированных на этих континентах, показывает, что вклад этот невелик, поэтому можно утверждать, что в настоящее время эти два пути слабо перекрещиваются [11].

Анализ действия катастроф и войн на пути миграции перелетных птиц показывает, что оба эти фактора сильно влияют на пути перелетов птиц, географическое положение временных остановок и гнездовья мигрирующих птиц. Анализ миграционных маршрутов птиц, проведенный совместно со специалистами НПО «Вектор» и Института вирусологии в Ташкенте (Узбекистан) показал, что Сибирь, Дальний Восток и Казахстан являются регионами, в которых в процессе перелетов наблю-

Вспышки H5N1 в 2005 г.
и основные пути миграции диких птиц

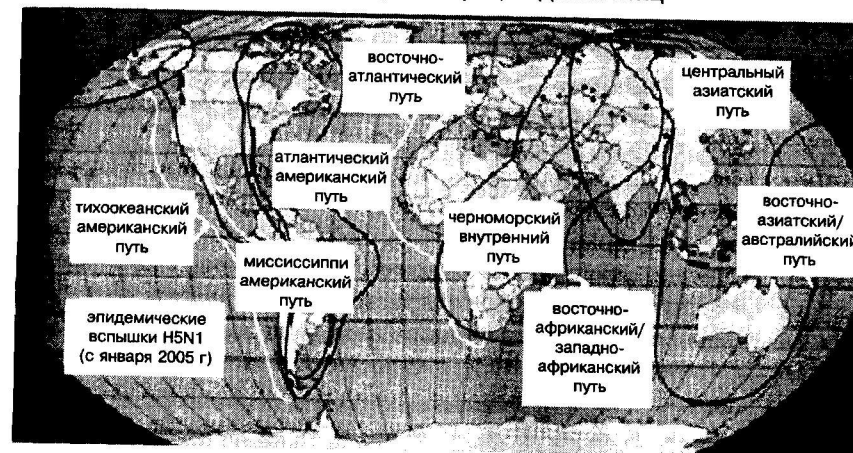


Рис. 10. Вспышки «птичьего» гриппа среди людей в 2005 г. и основные пути миграции перелетных птиц

дается активный обмен вирусами гриппа между дикими перелетными птицами и домашними животными [11].

Четыре основных пути миграции птиц, перелетающих на значительные расстояния, в особенности ржанок, пересекают территорию России (указаны с запада на восток):

1. Восточно-Африканский — Евразийский.
2. Центрально-Азиатский — Индийский.
3. Восточно-Азиатский — Австралийский.
4. Западно-Тихоокеанский.

Наибольшее значение для России имеют Центрально-Азиатский — Индийский и Восточно-Азиатский — Австралийский пути миграции, поскольку они включают перелеты птиц из Сибири через Казахстан в Киргизию, Китай и Малайзию.

Среднеазиатский регион из-за культурных и религиозных традиций сильно отличается от стран Юго-Восточной Азии и особенно от Китая. В частности, в странах Средней Азии, по известным причинам, непопулярна свинина, и эти животные практически отсутствуют в животноводстве. Это приводит к тому, что в отличие от Китая данный регион не имеет в популяции домашних животных основного промежуточного хозяина — свиней, поэтому вероятность «зарождения» пандемических ви-

риусов в Среднеазиатском регионе ниже, чем в Китае, что практически и следует из данных по анализу их происхождения [11].

Становится совершенно очевидно, что смешение, совместная эволюция, рекомбинация и реассортация вирусных геномов могут быть вызваны глобальными событиями в отдельных географических регионах, что и наблюдается в настоящее время.

Филогенетический анализ аминокислотных замен в антигенах вирусов гриппа птиц показывает, что в отличие от вирусов животных они характеризуются невысокой скоростью эволюции. Более того, эти данные позволяют предполагать, что геномы таких вирусов относительно стабильны последние 60 лет. Скорость и частота изменений нуклеотидных последовательностей у вирусов гриппа птиц и животных практически одинаковы. Р. Вебстер [170] подчеркивает отдельно, что, несмотря на высокую скорость изменения нуклеотидных последовательностей, структура белков остается относительно консервативной. Изменения последовательностей генов одинаково характерны для всех 8 фрагментов вирусного генома. Достаточно высокий уровень генетического консерватизма свидетельствует о том, что циркуляторный генофонд вирусов гриппа достиг своего оптимума и поэтому сохраняет определенную стабильность, причем изменения нуклеотидных последовательностей не дают каких-либо селекционных преимуществ. Из этого следует важный вывод — постоянный источник генов для пандемических вирусов гриппа существует в фенотипически неизменном состоянии в виде природного резервуара этих вирусов у водоплавающих и перелетных птиц [170]. Поэтому следует иметь в виду, что предшественники вирусов, вызвавших пандемию «испанки» в 1918 г., как и вирусы, явившиеся источниками сегментов генома пандемических штаммов Азия/57 и Гонконг/68, до сих пор циркулируют среди популяции диких птиц с незначительными мутационными изменениями [11].

В заключение следует отметить, что Всемирная организация здравоохранения в течение последних 5 лет систематически обращает внимание государств и правительств на угрозу возникновения и распространения пандемии гриппа А «птичьего» происхождения. Ежегодно проводят совещания ВОЗ по анализу эпидемической ситуации в странах Юго-Восточной Азии и разработке планов подготовки к пандемии гриппа [122, 155].

Определены вирусологические и эпидемиологические критерии пандемии гриппа:

- 1) появление нового подтипа НА;

- 2) случаи заболеваемости и смертности среди людей;
- 3) передача вируса от человека к человеку.

В соответствии с этим одним из настораживающих аспектов последних вспышек «птичьего» гриппа является то, что некоторые из появившихся штаммов вирусов гриппа приобрели способность непосредственно инфицировать людей, вызывая при этом тяжелые клинические формы заболевания, значительная часть которых имела смертельный исход. Так, в настоящее время мы имеем 2 критерия, характерных для пандемии. Единственным недостающим в данной ситуации предвестником пандемии является способность вируса к контактной передаче от человека к человеку, хотя в отдельных случаях получены данные о возможной передаче вируса в семейных очагах.

В настоящее время в развитых странах мира ведется интенсивная работа по созданию Национальных программ подготовки к следующей пандемии. Такие программы, при участии ведущих специалистов центров ВОЗ, уже созданы в США, Великобритании, Австралии, Франции и других странах. Одним из аспектов подготовки к пандемии стало определение фаз развития пандемии, необходимое для более четкой и адекватной оценки текущей ситуации [114]. В табл. 9 указаны основные характеристики всех 6 фаз развития пандемии гриппа (по данным CDC, Атланта, США).

Необходимо отметить, что, по сообщению экспертов Всемирной организации здравоохранения и Центра по контролю заболеваемости, на настоящий момент мир находится на 2–3-й фазе развития пандемии, что дает определенный оптимизм и повышает шансы для достойной и серьезной подготовки к возможной пандемии гриппа.

Кроме того, эти данные позволяют не только оценить риск, связанный с определенными фазами развития пандемического процесса, и определить необходимые мероприятия для каждой из этих фаз, но и прогнозировать временное развитие процесса с целью предупреждения возможных тяжелых последствий и подготовки к следующей фазе возможной пандемии.

Первый вариант Национальной программы подготовки к пандемии в России был разработан в НИИ гриппа РАМН (утвержден президентом РАМН академиком В.И. Покровским в 1995 г.). В 1999 г., обновленный и расширенный вариант был передан на рассмотрение в Минздрав РФ и в 2001 г. был дополнен Планом экстренных мероприятий на случай развития предпандемической ситуации по гриппу в России [10, 11]. Институтом гриппа выпускаются бюллетени по эпидемической ситуации в стране и в мире и методические рекомендации по работе в очагах заболевания «птичьим» гриппом.

Таблица 9

Фазы развития пандемии гриппа и их основные характеристики

Межпандемический период Появление новых вирусов у животных, случаев в человеческой популяции нет	Фаза 1	Новые подтипы вируса не регистрируются в человеческой популяции. Идентификация новых вирусов, способных вызвать заболевание у человека, в природных резервуарах. Риск заболевания человека низкий
	Фаза 2	Новые подтипы вируса гриппа не регистрируются в человеческой популяции. Однако циркулирующие в природе новые вирусы гриппа представляют потенциальный риск для человека. Риск заболевания человека повышается
Предпандемический период Новые вирусы вызывают заболевания в человеческой популяции	Фаза 3	Регистрация случаев заболевания в человеческой популяции. Нет или редкие случаи трансмиссии вируса от человека к человеку
	Фаза 4	Распространение вируса локализовано с лимитирующей передачей вируса от человека к человеку, предполагающее, что вирус недостаточно адаптирован к человеку
	Фаза 5	Увеличение количества и распространенности эпидемических очагов с лимитированной передачей вируса от человека к человеку, предполагающее, что вирус приобрел способность к адаптации к человеку, но способность к трансмиссии от человека к человеку развита не достаточно
Пандемия	Фаза 6	Устойчивая передача вируса от человека к человеку

Специалисты всех стран мира заинтересованы в тесном сотрудничестве по вопросам подготовки к возможной пандемии гриппа. Так, в Санкт-Петербурге 9–11 мая 2003 г. состоялся Международный симпозиум «Повышение готовности к пандемии гриппа на основе военно-гражданского сотрудничества». Научный форум был инициирован организацией Северо-Атлантического содружества (НАТО) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) при участии РАМН, НИИ гриппа РАМН и Военно-медицинской академии. В симпозиуме приняли участие специалисты из 18 стран мира. Ключевой темой симпозиума стало использование возможностей военной и гражданской медицины для разработки новых мер защиты от возможной предстоящей пандемии гриппа и распространения других острых респираторных заболеваний в период неуправляемых эпидемических процессов, вызванных известными, но видоизменившимися или неизвестными новыми инфекционными агентами.

Опыт многолетнего сотрудничества военных и гражданских специалистов США, России и других стран в области гриппа и других инфекционных заболеваний показал его перспективность по следующим направлениям:

1. Надзор за заболеваемостью гриппом, стандартизация препаратов и методов идентификации вирусов, включая новые инфекционные агенты, в частности вирус атипичной пневмонии.
2. Планирование подготовки к пандемии гриппа с учетом обеспечения населения и военнослужащих вакцинами и противовирусными препаратами.
3. Расширение обмена информацией по научным и организационным разработкам.
4. Разработка национальных планов подготовки к возможной предстоящей пандемии гриппа.

В заключение главы необходимо акцентировать внимание на том, что при современной эпидемической ситуации, характеризующейся одновременной циркуляцией двух типов вируса гриппа — А и В — появлением новых вариантов вируса гриппа, важное значение приобретает этиологический надзор за гриппом, поиск новых противовирусных препаратов, разработка новых актуальных гриппозных вакцин и эффективных схем лечения и профилактики гриппозной инфекции [35]. В этом плане большое значение имеют данные, касающиеся этиологического надзора за гриппом, патогенеза гриппозной инфекции и понимания молекулярных механизмов изменчивости вируса.

Глава 3

ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА ВИРУСОВ ГРИППА

Избирательность поражения отдельных участков дыхательного тракта определяет наличие и выраженность клинических проявлений, а также особенности течения заболевания при инфекциях респираторной системы (рис. 11), что напрямую зависит от характера этиологического агента, который вызывает данное заболевание [169].

Вирусы гриппа избирательно поражают эпителий респираторного тракта. Размножаясь в клетках цилиндрического эпителия, вирусы вызывают их дегенеративные изменения, используя хозяйские клетки для построения новых вирусных частиц. Массированный выход зрелых вирионов сопровождается массовой гибелью клеток, что клинически проявляется воспалением верхних дыхательных путей [31]. Патологический воспалительный процесс наиболее выражен в трахее и бронхах (см. рис. 11), что, естественно, сказывается на функции внешнего дыхания, оксигенации крови и снабжении кислородом органов и тканей. В клетках трахеобронхиолярного эпителия (см. рис. 11) происходит первый цикл репликации вируса, который продолжается около 4–6 ч [173].

Некроз эпителия и связанное с этим разрушение естественного защитного барьера приводит к тому, что из мест первичной локализации вирус быстро попадает в кровяное русло — стадия вирусемии. Результатом вирусемии являются проникновение возбудителя во внутренние органы и генерализация инфекции [31]. Вирусные антигены в этот период определяются в крови, селезенке, лимфатических узлах, миндалинах, веществе головного мозга. На этой стадии появляются первые симптомы интоксикации. Токсины вируса гриппа вместе с продуктами распада эпителиальных клеток оказывают токсическое действие на сердечно-сосудистую, нервную (центральная и вегетативная) и другие системы организма, что определяет развитие основных симптомов гриппозной инфекции [14].

В основе поражения различных органов и систем при гриппе ведущую роль играют циркуляторные расстройства. Вирус гриппа оказывает токсическое действие на сосудистую систему, что проявляется повышением проницаемости сосудов, ломкостью сосудистых стенок,

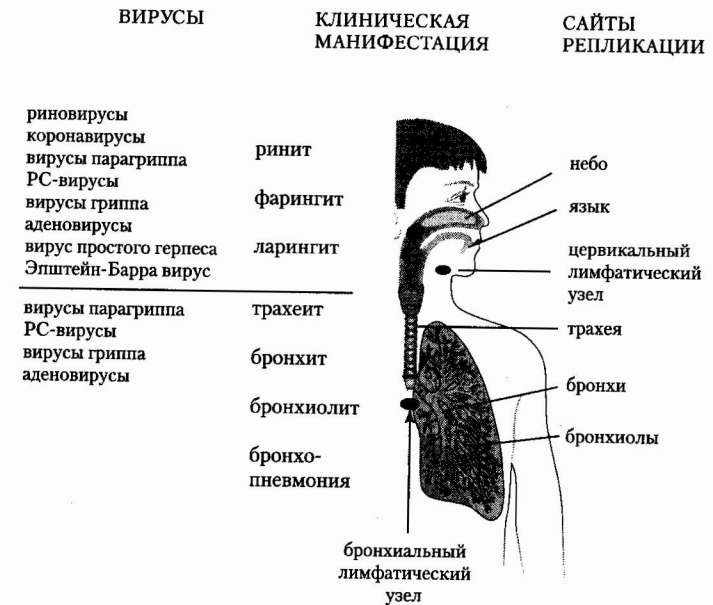


Рис. 11. Сайты репликации вирусов и их клиническая манифестация

нарушением капиллярного кровообращения и развитием геморрагического синдрома. Основными признаками геморрагического синдрома являются носовые кровотечения, кровоизлияния и образование мелких тромбов [10].

С нарушением церебральной гемодинамики и отеком мозговой ткани связано развитие нейротоксического синдрома.

Серьезные повреждения эпителия дыхательных путей и сосудистого барьера, снижение иммунологической реактивности и фагоцитарной активности нейтрофилов приводят к обострению различных хронических заболеваний и развитию бактериальных осложнений [58].

Вазопастическое и иммуносупрессивное действие вируса гриппа в свою очередь определяет возможность присоединения вторичной инфекции, характер местных и общих изменений. Наиболее частое и серьезное осложнение гриппа — пневмония. Воспалительный процесс в легких может быть обусловлен присоединением различной бактериальной флоры, в основном стафилококками. Опасность сочетания вируса гриппа и *Staph. aureus* связана с тем, что последний в процессе размножения

секретирует сериновые протеазы, с помощью которых обеспечивается беспрепятственное протеолитическое созревание почкующихся вирионов вируса гриппа. Стафилококковая пневмония протекает крайне тяжело, и больные могут погибнуть в очень ранние сроки [10].

Инфицирование органов дыхания микроорганизмами происходит вследствие угнетения вирусами гриппа адгезивной способности эпителия трахеи и бронхов. Вирус гриппа подавляет факторы неспецифической и специфической противобактериальной защиты — уменьшается титр лизоцима, комплемента и пропердина в крови больных. Тяжелые и осложненные формы гриппа протекают с развитием транзиторной Т-клеточной иммуносупрессии, снижением активности натуральных киллеров, фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, наличием дефицита интерферона, что повышает вероятность развития бактериальных осложнений. Возникновению бактериальных осложнений способствуют также нарушение дренажной функции бронхов, скопление жидкости в интерстициальной ткани и в просвете альвеол, нарушение микроциркуляции и повышение давления в малом круге кровообращения [10]. Определенную роль в патогенезе бактериальных осложнений при гриппе играют гиперчувствительность замедленного типа к бактериальным и вирусным аллергенам, а также сенсибилизация к ним лейкоцитов.

В патогенезе гриппа выделяют пять основных фаз патологического процесса:

- 1) репродукция вируса в клетках дыхательных путей;
- 2) вирусемия, токсические и токсико-аллергические реакции;
- 3) поражение дыхательных путей с преимущественной локализацией процесса в каком-либо отделе респираторного тракта;
- 4) возможные бактериальные осложнения со стороны дыхательных путей и других систем организма;
- 5) обратное развитие патологического процесса.

Этим фазам соответствуют характерные клинические проявления инфекции, которые будут рассмотрены далее.

Схематически патогенез гриппа представлен на рис. 12, из которого видно, что наряду с повреждающим действием вируса и развитием основных симптомов заболевания происходит активация иммунитета, сопровождающаяся выработкой антител, усилением Т-клеточного ответа и индукцией интерферона, в результате чего формируется протективный иммунитет.

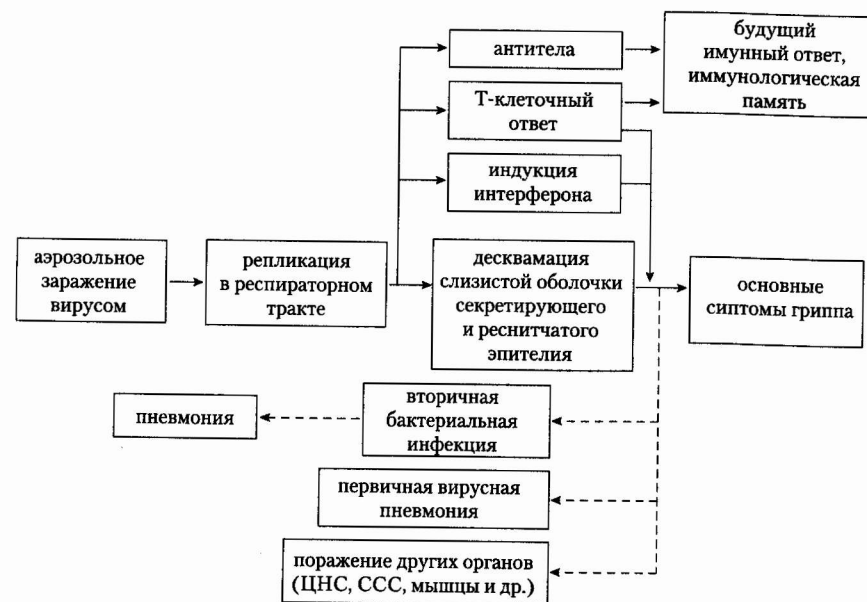


Рис. 12. Патогенез гриппозной инфекции

Поражения, вызываемые вирусом гриппа, весьма разнообразны. Интенсивность и распространенность патологического процесса определяются вирулентностью вирусов и состоянием специфического и неспецифического иммунитета. Однако можно выделить основные патоморфологические изменения, вызываемые вирусом гриппа в инфицированном организме:

- цитопатическое (цитолитическое) действие на эпителий бронхов и трахеи с последующей дистрофией, некрозом, десквамацией;
- вазопатическое (вазопаралитическое) действие (полнокровие, стазы, тромбозы, геморрагии), приводящее к нарушению функций мозговой ткани, легких, почек, печени и других органов;
- иммуносупрессивное действие — угнетение активности макрофагов (подавление фагоцитоза), моноцитарных фагоцитов (подавление хемотаксиса и фагоцитоза), иммунной системы (развитие аллергических реакций, появление иммунных комплексов), подавление индукции лимфокинов.

Для разработки наиболее эффективных средств и схем профилактики и лечения гриппозной инфекции крайне необходимо понимание молекулярных механизмов репликации вируса гриппа, патогенеза и иммунного ответа на инфекцию. В связи с этим мы рассмотрим основные функции вирусных белков, некоторые аспекты молекулярного патогенеза гриппозной инфекции и вирусиндуцированного цитокинового ответа.

3.1. РЕПЛИКАЦИЯ ВИРУСА ГРИППА И РОЛЬ ВИРУСНЫХ БЕЛКОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ. ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ ВИРУСА ГРИППА

Структура генома и функции генов у вирусов гриппа типа А изучены достаточно подробно. В табл. 10 представлены данные о функциональной роли белков — продуктов экспрессии генома вирусов гриппа типа А.

Известно, что поверхностные белки вируса гриппа (НА, NA) играют кардинальную роль в патогенезе вирусной инфекции, тем не менее другие белки вируса гриппа (M2, NS1) также вносят значительный вклад в развитие инфекционного процесса (см. табл. 10).

Таблица 10

Основные функции белков вируса гриппа

Сегмент	Белок	Функции
1	PB2 Компонент полимеразы	Репликация РНК, связывание кэп-фрагментов РНК хозяина
2	PB1 Компонент полимеразы PB1-F2	Элонгация РНК, подавление клеточного иммунного ответа; белок PB1-F2 вызывает образование пор в митохондриях и индуцирует апоптоз зараженных клеток
3	PA Компонент полимеразы	Индукция протеолитических процессов, участие в синтезе вирусных РНК

Окончание табл. 10

4	НА Гемагглютинин	Прикрепление и проникновение вируса, фьюжен, мишень для нейтрализующих антител
5	NP Нуклеопротеин	Компонент транскриптазного комплекса, РНК связывающая активность, обеспечение нуклеоцитоплазматического транспорта вирусной РНК
6	NA Нейраминидаза	Высвобождение вирионов путем удаления остатков сиаловых кислот от НА, предотвращение вирусной агрегации, обеспечение распространения вирусов в респираторном тракте
7	M1 Матриксный белок	Главный структурный компонент вириона. Взаимодействие с нуклеокапсидом и оболочкой, сборка и почкование вирионов, контроль вирусной транскрипции и нуклеоцитоплазматического транспорта рибонуклеопротеида (РНП) в зараженной клетке
	M2 Внутренний мембранный белок	Формирование ионного канала, регулирование рН в процессе «раздевания» вируса и синтеза НА, мишень для ремантадина
8	NS1 Неструктурный белок	Ингибирование транспорта, сплайсинга, трансляции клеточной РНК, подавление индукции интерферона и активации NF-κарраВ, ингибирование экспрессии генов клетки хозяина, индукция апоптоза
	NS2 Неструктурный белок	Нуклеоцитоплазматический транспорт РНП, сборка вирионов

Для того чтобы перейти к рассмотрению вклада белков вируса гриппа в развитие инфекции, необходимо коротко остановиться на главных моментах репликативного цикла вирусов гриппа.

Вирус гриппа прикрепляется к силовым клеточным рецепторам через молекулу НА и проникает в клетку с помощью клатринзависимого эндоцитоза [173]. Низкие значения рН в эндосомах запускают процесс слияния вирусной и эндосомной мембран, способствуя высвобождению вирусного рибонуклеопротеида (РНП) в цитоплазму. Затем вирусный нуклеокапсид транспортируется в клеточное ядро, где синтез вирусспецифических матричных РНК (мРНК) инициируется полимеразным комплексом, содержащим белки PB1, PB2 и PA. Вирусные мРНК транспортируются из ядра в цитоплазму, где происходит трансляция белков NP, NS1 и NS2. Белки NP, NS1 и NS2 транспортируются в клеточное ядро, где они, в свою очередь, участвуют в регуляции репликации вирусных РНК [105].

На более поздних этапах развития гриппозной инфекции вирусная мРНК транспортируется в цитоплазму, где происходит синтез вирусных структурных белков. Белки PB1, PB2, PA и NP переносятся в ядро — место локализации сборки вирусного рибонуклеопротеида (РНП). Белки M1 и NS2 также транспортируются в ядро и взаимодействуют с вирусным РНП, регулируя ядерный экспорт вновь синтезированных вирусных РНК в цитоплазму. Далее на плазматической мембране в результате взаимодействия комплекса РНП — белок M1 с цитоплазматической частью молекул НА и NA происходит высвобождение зрелых вирионов.

С точки зрения патогенности вирусов гриппа в первую очередь представляют интерес следующие гены и кодируемые ими белки вирусов гриппа типа А:

- гемагглютинин;
- белок M2;
- белок NS1;
- белок PB-F2.

Вклад этих белков в патогенность вируса достаточно глубоко изучен в последние годы в исследованиях особо патогенных изолятов. Поэтому, учитывая мутационные изменения этих генов и их реассортантное межвидовое происхождение, можно с достаточной определенностью прогнозировать свойства и степень патогенности вирусных изолятов в предпандемический период [11].

Особого внимания с этой точки зрения заслуживает гемагглютинин (НА) — ключевая молекула вируса гриппа. С одной стороны, изменения его структуры составляют основу «ускользания» вирусов гриппа от специфического иммунного ответа хозяина [11]. С другой стороны, именно ему как рецепторсвязывающему белку принадлежат два ключевых свойства:

- способность распознавать клеточный рецептор, определяя таким образом способность вируса к преодолению межвидовых барьеров;
- распознавание рецептора НА сопровождается его активацией и образованием так называемого фьюжен-комплекса, который детерминирует способность вируса к проникновению в клетки и развитию в них репродуктивного процесса.

Репродуктивная активность вирусов гриппа прямо коррелирует с активностью ионного канала белка M2. Естественно, способность к активной репродукции является одним из факторов патогенности [11]. Белок M2 представляет особый интерес, так как является фармакологической мишенью для противовирусных препаратов.

Эволюция признаков патогенности и иммунной системы конечного и промежуточных хозяев проходила не только параллельно, но и во взаимодействии друг с другом. Способность вируса подавлять систему противовирусной защиты клеток и организма в целом является важнейшим условием его распространения в природе, поэтому основные признаки патогенности необходимо искать среди тех генетических функций вирусного генома, которые путем взаимодействия с иммунной системой хозяина позволяют вирусам «избежать» в процессе репликации негативных последствий влияния неспецифических и специфических функций иммунного ответа [11]. Расшифровка механизмов противостояния вирусов гриппа и реакций неспецифического иммунитета (в первую очередь интерферонов I типа) привела к пониманию функций белка NS1 в контроле баланса репликативной активности и противовирусной защиты организма. Степень патогенности вирусов гриппа можно с достаточно высокой точностью определить по скорости и силе подавления активности интерферонов I типа. Поэтому один из важнейших признаков адаптации вируса к хозяину связан с функциями гена NS1 [11]. Белок NS1 блокирует активацию клеточной ds-РНК-зависимой протеинкиназы и препятствует противовирусному действию интерферонов I типа. Чем выше скорость репликации вируса и чем

быстрее подавляется антивирусный ответ клеток на инфекцию через блокаду функций интерферонов I типа (ИФН), тем быстрее развивается генерализованная форма гриппозной инфекции с фатальным исходом [11, 22]. По-видимому, баланс между этими процессами обеспечивает сохранение «птичьего» резервуара гриппозной инфекции и передачу вирусов от одного хозяина к другому.

Фрагмент II РНК до недавнего времени относился к фрагменту вирусного генома, кодирующему только один белок PB1. Однако в 2001 г. при исследовании иммунного ответа на отдельные эпитопы белка PB1 была выявлена новая рамка считывания PB1-F2. Как указывалось в табл. 10, белок PB1-F2, являясь классическим виропорином, индуцирует апоптоз зараженных клеток [11]. На функциях этого белка, который также определяет патогенность вируса гриппа, мы более подробно остановимся в следующем разделе.

В заключение, повторяя еще раз общий вывод, можно утверждать, что исследования последних лет выявили ряд новых признаков патогенности вирусов гриппа типа А, связанных с особенностями строения и функциями белков NA, M2, NS1 и PB-F2.

3.2. РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА КЛЕТОЧНЫХ БЕЛКОВ ХОЗЯИНА И АПОПТОЗ, ВЫЗЫВАЕМЫЙ ВИРУСОМ ГРИППА

Гриппозная инфекция приводит к гибели клеток хозяина, что происходит в результате цитолиза или апоптоза [97, 149].

Так, вирусный белок NS1 блокирует сплайсинг клеточных пре-матричных РНК (пре-мРНК) и ингибирует ядерный экспорт матричных РНК (мРНК) клеток хозяина. Под влиянием белка NS1 также происходит угнетение трансляции цитоплазматических матричных РНК, в то время как идет эффективная трансляция вирусспецифических мРНК и синтез вирусных белков [11, 163].

Одним из механизмов поддержания эффективной трансляции вирусных мРНК является подавление активности протеинкиназы R (дсРНК-зависимая протеинкиназа — PKR). Интерферон-индуцированная антивирусная PKR активируется под влиянием двухцепочечной РНК (dsRNA) и клеточного стресса [105]. В свою очередь, активирован-

ная PKR приводит к фосфорилированию эукариотической α -субъединицы фактора инициации трансляции (eIF2 α), которая подавляет активацию трансляции и тем самым синтез клеточных белков. Блокада трансляции останавливает вирусную репродукцию и защищает клетки от вируса. Вирус гриппа использует два различных механизма для ускользания от подавляющего эффекта PKR. Первое — это интерференция белка NS1 и dsRNA, в результате которой присоединение вирусного белка NS1 к PKR блокирует взаимодействие PKR с dsRNA и, следовательно, не происходит активации PKR [116]. Второе — это активация вирусом латентного шаперон-ассоциированного белка (p58IPK), который вмешивается в димеризацию и активацию PKR. Недавно установлено, что p58IPK является ингибитором апоптоза и участвует в регулировании вирусиндуцированной клеточной гибели.

Установлено, что важную роль в развитии апоптоза играет белок PB1-F2 вируса гриппа (74). В митохондриях этот белок вызывает образование пор, нарушающих транслокацию одновалентных катионов и ионов H⁺, что приводит к деполяризации внутренних мембран митохондрий. Деполяризация внутренних мембран митохондрий приводит в свою очередь к блокаде транспорта электронов в митохондриальной цепи окислительного фосфорилирования. В этих условиях происходит активный выброс в цитоплазму цитохрома C, что в свою очередь является сигналом к апоптозу [123]. Важным обстоятельством в действии белка PB1-F2 является его высокий уровень экспрессии в макрофагах. Известно, что вирусы гриппа типа А способны инфицировать макрофаги, однако активная репродукция вируса в макрофагах отсутствует. Несмотря на это, наблюдаются активная экспрессия гена PB1-F2, накопление этого белка в митохондриях и индукция апоптоза инфицированных моноцитов и макрофагов, что клинически проявляется прогрессирующей лейкопенией и присоединением оппортунистических (вторичных) бактериальных инфекций [75, 76]. Быстрое присоединение вторичной бактериальной инфекции вообще характерно для осложненных форм гриппа, поэтому можно предположить, что ген PB1-F2 имеет определенную тканево-специфическую экспрессию. Выход вирусов гриппа в периферическую кровь при нарушении барьерной функции эпителия верхних дыхательных путей (в связи с выявлением нового белка PB1-F2) может иметь очень серьезные последствия, проявляющиеся в индукции массовой гибели моноцитов и макрофагов, которые выполняют ключевые функции в запуске реакций неспецифи-

ческого иммунитета и являются основным источником провоспалительных цитокинов периферической крови в очагах воспаления. Последнее свойство делает патогенные вирусы гриппа сходными с вирусом Эболы, для которого характерны поражение клеток иммунной системы в периферической крови и системное поражение органов через чрезмерную индукцию выброса провоспалительных цитокинов [11, 22].

Известно, что особо патогенные вирусы гриппа «птичьего» происхождения характеризуются способностью к системному поражению внутренних органов [22]. Вероятно, что это звено патогенеза гриппозной инфекции является одним из важнейших в развитии тяжелых форм заболевания, а белок PB1-F2, являясь классическим виропоорином, напоминает бактериальные токсины и способен вызывать системные поражения органов и лейкопению, сильно снижающие устойчивость к бактериальным инфекциям.

Эффективная репликация вируса, угнетение синтеза клеточных белков и продукция вирусных частиц приводят к цитолитической гибели клеток в течение 20–40 ч после инфицирования. В то же время в вирусинфицированных клетках происходят изменения, характерные для апоптоза, — конденсация хроматина, фрагментация ДНК, сморщивание клеток.

Повышение внутриклеточного уровня кальция, экспрессия ИФН- α/β , повышение уровня Fas-антигена и иммуносупрессивного фактора TGF- β (трансформирующий фактор роста), активация цитотоксических Т-клеток, усиление экспрессии PKR и специфическое действие вирусных белков — все эти факторы являются определяющими в развитии вирусиндуцированного апоптоза [138].

3.3. ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Последствия активации системы цитокинов достаточно разнообразны и включают в себя не только формирование противовирусной защиты неспецифического типа, но и стимуляцию тех реакций иммунной системы, которые необходимы для развития специфического гуморального и клеточного иммунитета. Цитокины, связываясь со специфическими рецепторами клеток-мишеней, регулируют процессы пролифера-

ции, дифференцировки, активации и хемотаксиса клеток. Цитокины в значительной степени определяют патогенез инфекционного заболевания, являясь регуляторами отдельных реакций иммунитета.

Реакция инфицированных клеток, проявляющаяся продукцией провоспалительных и противовирусных лимфокинов приводит к активации неспецифического иммунного ответа и клеток иммунной системы, что обеспечивает сильный противовирусный ответ организма и препятствует генерализации инфекционного процесса [22]. Вклад в противовирусную защиту вносят пораженные инфекцией эпителиальные клетки дыхательных путей и макрофаги (в том числе альвеолярные макрофаги), а затем, при дальнейшем развитии инфекции и генерализации процесса, другие клетки иммунной системы (рис. 13).

Инфицированные вирусом эпителиальные клетки и лейкоциты отвечают на инфекцию продукцией хемокинов, провоспалительных и других иммунорегуляторных цитокинов (рис. 13, табл. 11) [96].

Семейство хемокинов состоит из более чем 40 белков, которые продуцируются различными клетками в ответ на микробную и вирусную инфекцию. Хемокины связываются со специфическими рецепторами на лейкоцитах, что приводит к миграции лейкоцитов из кровеносных сосудов через васкулярный эндотелий к очагу воспаления. Отличительной чертой хемокинов является их «индуцибельность», т.е. они практически не экспрессируются в нестимулированных клетках [105].

Хемокины, продуцируемые при гриппозной инфекции, стимулируют миграцию к очагу воспаления преимущественно мононуклеарных клеток крови, в то время как при других вирусных инфекциях (например, при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции) в этот процесс вовлечен более широкий спектр клеточной популяции.

Инфицированные вирусом моноциты/макрофаги продуцируют различные хемокины, такие как MIP-1 α , MIP-1 β -макрофагальные белки воспаления; RANTES; IP-10 — ИФН- γ -индуцибельный белок; MCP-1, MCP-3 — моноцитарные хемотаксические факторы.

Пораженные вирусами эпителиальные клетки являются источником хемокинов, обеспечивающих миграцию макрофагов в очаг инфекции. Макрофаги в свою очередь в очаге воспаления и инфекции, в периферической крови (при виремии), в легких (при пневмонии) формируют системный ответ на инфекционный процесс.

В ответ на вирусную инфекцию эпителиальные клетки также начинают активно синтезировать хемокины (MCP-1, RANTES) и цитокины

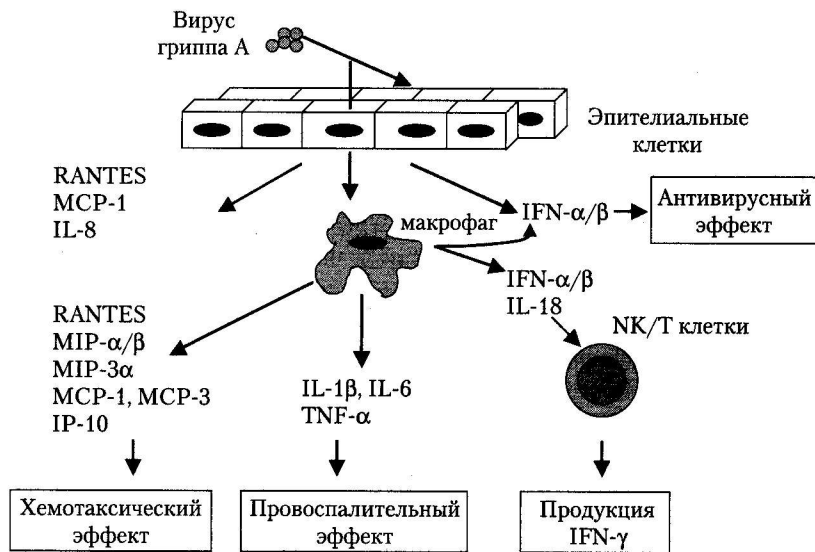


Рис. 13. Продукция цитокинов вирусинфицированными эпителиальными клетками и макрофагами

(ИЛ-8). В назофарингеальных секретах, инфицированных вирусом гриппа А людей, обнаруживаются MIP-1α/β, MCP-1 и ИЛ-8.

В табл. 11 систематизированы данные об основных цитокинах, играющих важную роль в развитии гриппозной инфекции, и механизмах их действия.

Таким образом, цитокины осуществляют регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Действие цитокинов на клетку-мишень опосредуется высокоспецифичными, высокоаффинными мембранными рецепторами.

Во многих случаях в действии цитокинов наблюдается синергизм [146]. Спектры биологической активности цитокинов в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним цитокином [10, 150].

Таблица 11

Механизм действия некоторых цитокинов, участвующих в развитии гриппозной инфекции

Цитокины	Клетки-продуценты	Потенциальный механизм действия
ИФН-α	НК-клетки, моноциты, макрофаги, В-лимфоциты, фибробласты, лейкоциты	Активация НК-клеток, повышение экспрессии МНС 1 класса, противовирусная активность
ИФН-β	Фибробласты, эпителиальные клетки, макрофаги	Активация НК-клеток, противовирусная активность
ИФН-γ	Макрофаги, НК-клетки, Т-лимфоциты, γδТ-клетки	Активация макрофагов, НК-клеток и Th-1 (Т-хелперов-1), ингибитор продукции ИЛ-4, ИЛ-10, пролиферации Th-2. Ингибирование переключения иммуноглобулинов в сторону IgE. Усиление экспрессии антигенов МНС I и II классов (преимущественно МНС II класса), активация синтеза оксида азота. Индукция цитотоксического противовирусного иммунитета
ИЛ-1β	Макрофаги, эпителиальные клетки, моноциты, нейтрофилы, НК-клетки, Т- и В-лимфоциты	Активация синтеза ИЛ-2, -3, -4, -5, -6, -7, -8, ФНО-α/β, ИФН-β, колониестимулирующих факторов, индукция синтеза и экспрессии рецепторов для ИЛ-2. Индукция лихорадки, повышение продукции острофазовых белков гепатоцитами, усиление пролиферации фибробластов и др. клеток, стимуляция экспрессии интегринов на эндотелиальных клетках, активация хемотаксиса гранулоцитов
ИЛ-6	Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, фибробласты, эпителиальные клетки, тучные клетки, гепатоциты	Активация Т-лимфоцитов, синтез острофазовых белков гепатоцитами (гепатоцит-активирующий фактор), ингибирование ИЛ-1 и ФНО-α, индукция дифференцировки СТЛ-клеток (CD8).

Окончание табл. 10

ИЛ-8	Моноциты, макрофаги, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы, эпителиальные клетки, фибробласты, НК-клетки, эндотелиальные клетки	Хемоаттрактант для нейтрофилов, стимуляция адгезии нейтрофилов к эндотелию и их дегрануляция. Стимуляция секреции гистамина базофилами, генерирование свободных O ₂ радикалов и синтез лейкотриенов. Усиление свободнорадикальных процессов в легких, способствующее поражению легочной ткани в условиях пневмонии
ИЛ-12	Макрофаги, В-лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, дендритные клетки	Активация дифференцировки Т-лимфоцитов, повышение их цитотоксической активности, усиление пролиферации НК-клеток и Т-лимфоцитов. Индукция синтеза ИФН- γ . Поворачивает дифференцировку Th-0 в сторону Th-1
ИЛ-18	Макрофаги	Индукция синтеза ИФН- γ Т- и НК-клетками, модуляция функциональной активности ИФН- γ , активация клеток моноцитарно/макрофагальной системы, самостоятельно или посредством ИФН- γ стимулирует инициализацию процессов апоптоза
ФНО- α	Макрофаги, моноциты, Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, нейтрофилы, эндотелиальные и эпителиальные клетки	Противовирусная активность, цитотоксическая активность по отношению к вирусинфицированным клеткам, макрофагам, эозинофилам и эндотелиальным клеткам, усиление активности нейтрофилов, усиление фагоцитоза, продукции супероксидных радикалов. В синергизме с ИЛ-2 усиливает продукцию ИФН- γ , индуцирует ангиогенез, индуцирует апоптоз. Повышение проницаемости капилляров, повреждение эндотелия сосудов, что приводит к внутрисосудистому тромбозу.

Интерфероны I типа (ИФН- α/β) являются ключевыми цитокинами, продуцируемыми эпителиальными клетками и моноцитами/макрофагами при гриппозной инфекции. Однако в эксперименте показано, что эпителиальные клетки легких человека слабо продуцируют ИФН- α/β и провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α). В то же время вирусинфицированные моноциты/макрофаги в больших количествах синтезируют ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α , ИФН- α/β [100]. Дендритные клетки в ответ на гриппозную инфекцию синтезируют высокий уровень ИЛ-12. Кроме того, наблюдается индуцирование продукции ИЛ-15 в периферических мононуклеарных клетках крови (РВМС) [62]. Эти данные еще раз подтверждают важную роль макрофагов и дендритных клеток в иммунной защите организма от вирусных инфекций.

Таким образом, в ответ на вирусную инфекцию происходят активная стимуляция продукции цитокинов и активация иммунного ответа организма. Однако эффективность иммунного ответа во многом зависит от степени патогенности возбудителя.

3.4. АКТИВАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Вирусная инфекция приводит к активации некоторых транскрипционных факторов, которые играют важную роль в индукции экспрессии генов хемокинов и цитокинов. Ядерный фактор карра В (NF- κ B), активирующий белок (AP-1), активаторы транскрипции (STATs), ядерный фактор-ИЛ-6 (NF-IL-6) и ряд других факторов активируются в процессе развития гриппозной инфекции. Основные механизмы действия некоторых наиболее значимых при вирусной инфекции транскрипционных факторов суммированы в табл. 12.

Известно, что семейство транскрипционных факторов NF- κ B играет важнейшую роль в регуляции множества физиологических ответов клеток, включая провоспалительные реакции, специфический иммунный ответ, клеточную дифференцировку и апоптоз. Доказано, что транскрипционный фактор NF- κ B необходим для активации транскрипции генов ИФН I типа [22, 163]. Вирус-индуцированная активация NF- κ B происходит в две фазы — ранняя активация этого фактора наблюдается в первые часы инфекции, тогда как поздняя активация коррелирует со

стадией вирусной репликации и синтезом вирусных белков. Фактор NF- κ B активируется под влиянием PKR и Toll-подобных рецепторов (TLR), которые являются компонентами систем неспецифической резистентности и подавляют вирусную инфекцию. Под влиянием вирусной инфекции активизируется и транскрипционный фактор AP-1 [105], который обладает полифункциональным действием и «запускает» транскрипцию многих генов, с активностью которых связан провоспалительный ответ организма на инфекцию. Многие противовоспалительные препараты и аспирин действуют на этот фактор, снижая уровень провоспалительного ответа.

Таблица 12

Основные механизмы действия некоторых транскрипционных факторов, активирующихся в процессе гриппозной инфекции

Транскрипционный фактор	Механизм действия
NF-κB (транскрипционный фактор активации синтеза ряда белков)	Многие гены хемокинов и цитокинов содержат NF- κ B- связывающие сайты в области промотера, таким образом, активация данного фактора приводит к продукции цитокинов, медиаторов воспаления. Участие в процессах пролиферации, апоптоза, онкогенеза. Синтез апоптотических белков
MAP-киназы (митоген-активированные протеинкиназы)	Активация генов клеточного роста и дифференцировки. Участие в процессах пролиферации, экспрессии генов, ответе на гипертермию. Фосфорилирование белков-мишеней, связанных с функционированием факторов транскрипции
IRFs (интерферон-регулирующие факторы)	Регуляция экспрессии ИФН α - β и интерферониндуцибельных генов
STATs (сигнальные преобразователи и активаторы транскрипции)	Факторы, необходимые для ИФН- α / β / γ ответа

Окончание табл. 12

NF-IL-6 (фактор транскрипции, активирующий экспрессию гена ИЛ-6)	Активация гена ИЛ-6, участие в моноцито-макрофагальной дифференцировке
AP-1 (активирующий белок)	Стимуляция экспрессии провоспалительных и иммуномодулирующих генов, ИЛ-4, -5, -13. Участие в синтезе апоптотических белков

Выработка интерферона- α / β стимулирует экспрессию факторов семейства IRF [167], в которое входят более 10 членов. Из них IRF-1 и IRF-7 индуцируют экспрессию ИФН- α / β под влиянием инфекции вызванной вирусами гриппа А, в то время как другие вирусные инфекции активируют другие факторы этого семейства (например, при парамиксовирусной инфекции активируется IRF-3). Факторы STAT активируются в течение инфекции также под влиянием вирусиндуцированной продукции ИФН- α / β / γ [113, 167].

Активация различных транскрипционных систем в результате инфекции, вызванной вирусом гриппа типа А, происходит под влиянием различных механизмов, в том числе и в результате продукции ряда хемокинов и цитокинов. Многие гены хемокинов и цитокинов содержат один или более связывающих сайтов, специфичных к транскрипционным факторам [105].

В дополнение, необходимо отметить, что, помимо индукции экспрессии генов цитокинов и хемокинов, вирус гриппа контролирует посттрансляционные этапы продукции цитокинов. Так, вирус гриппа А приводит к активации каспазного каскада (caspase cascades), посредством которого неактивные про-формы некоторых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-18) становятся биологически активными. Реализация активации каспазного каскада заключается в протеолитическом расщеплении неактивных проформ цитокинов под влиянием соответствующих энзимов каспаз, в результате чего цитокины становятся биологически активными. Активация клеточного ингибитора апоптоза — белка p58IPK — также происходит в результате активации каспазного каскада (82).

Понимание функциональных особенностей и механизмов регуляции основных транскрипционных факторов, вовлеченных в противовирусный иммунный ответ, является крайне необходимым для понима-

ния механизмов развития инфекции и выработки терапевтических стратегий при лечении вирусных заболеваний.

3.5. РОЛЬ ВИРУСИНДУЦИРОВАННЫХ ЦИТОКИНОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА

Эволюция механизмов противостояния вирусным инфекциям в той или иной степени могла включать в себя развитие природной устойчивости к тем или иным инфекционным агентам. Так, в этом отношении привлекает особое внимание изучение факторов, с которыми реально связана устойчивость к вирусным инфекциям.

ИФН- α/β является основным противовирусным цитокином, который также обладает антипролиферативным и иммуномодулирующим эффектами. ИФН- α/β индуцирует экспрессию PKR, RNAase L/2'-5' олигоаденилат синтетазы (RNAaseL/OAS) (рис. 14) и белка Mx, которые обладают противовирусной активностью.

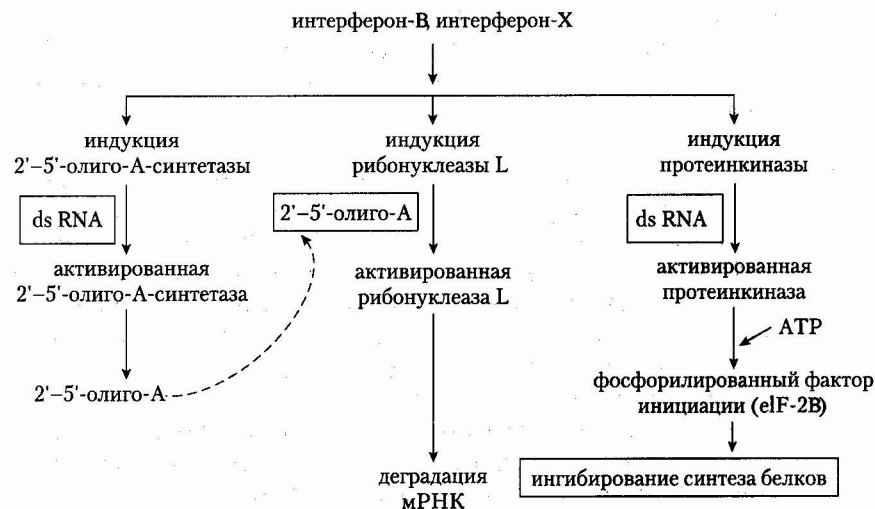


Рис. 14. Механизмы противовирусного ответа интерферонов I типа

На рис. 14 представлено три основных пути формирования противовирусной защиты клеток, являющиеся результатом индукции интерферона.

Первый путь противовирусной защиты связан с функциями протеинкиназы R (PKR), зависимой от связывания с двуспиральной РНК (дсРНК). Активация PKR приводит к фосфорилированию фактора инициации eIF2 α , так как eIF2 α является специфическим субстратом для протеинкиназы PKR. В результате этого синтез белка в клетках останавливается [22].

Второй путь реализации активности ИФН I типа известен способностью ИФН- α/β индуцировать синтез 2'-5'-олиго-А-синтетазы. В этом цикле РНКазы L селективно гидролизует вирусспецифические мРНК, чем обеспечивает возможность трансляции клеточных мРНК [22].

Третий путь связан с известным белком Mx — продуктом индукции ИФН- α/β , селективно подавляющим активность вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы [22].

Таким образом, можно сделать вывод о двух стадиях защитного действия интерферонов I типа при гриппозной инфекции:

1) подавление трансляции мРНК через протеинкиназу PKR и фактор инициации синтеза белков eIF α 2 (см. рис. 14);

2) если первый путь оказывается малоэффективным, то за интерферонами и протеинкиназой PKR остается контроль апоптоза инфицированных клеток (рис. 12).

Таким образом, выполняется правило: если инфицированная клетка не может быть санирована от вируса системой ИФН I типа, то она должна погибнуть. Элиминация инфекционного агента происходит ценой ликвидации, по крайней мере, части инфицированных клеток (см. рис. 14). Поэтому ИФН I типа несут важнейшие функции на первом уровне защиты от вирусной инфекции, и эволюционно сложившиеся механизмы защиты имеют высокий уровень надежности на всех стадиях репродукции вируса [22].

Необходимо отметить, что PKR и RNAaseL/OAS являются неспецифическими противовирусными белками, тогда как белок Mx наиболее селективен в своем противовирусном спектре. PKR ингибирует вирусную репликацию, RNAaseL/OAS способствует ИФН- α/β -индуцированной противовирусной активности [105].

Исследования генов, кодирующих белки Mx у разных видов животных и птиц показали, что у большинства видов они определяют устой-

чивость к вирусным инфекциям [94]. Длительные исследования не сразу привели к пониманию механизмов противовирусного действия белка Мх. Противовирусная активность белка Мх в отношении различных вирусов существенно отличается по механизму. В частности, антивирусная активность в отношении вирусов гриппа реализуется через связывание белка Мх с субъединицей вирусной РНК-полимеразы. На сегодняшний день доказано прямое взаимодействие белка Мх с белком РВ2 полимеразного комплекса вируса гриппа [11, 22, 94]. Белок Мх привлекает особое внимание специалистов в отношении выведения трансгенных животных и птиц с устойчивой детерминацией признака резистентности к гриппу. Использование гена белка Мх было предпринято Академиком РАСХН Л.К. Эрнстом для получения свиней, устойчивых к гриппозной инфекции. Это очень важное направление работ для достижения главной цели — ликвидации природного резервуара реассортации и рекомбинации вирусов гриппа у вида, находящегося в непосредственной близости к человеку [11, 22]. Человеческий МхА белок является цитоплазматическим и дополнительно к ингибирующей активности в отношении гриппа типа А проявляет способность ингибировать ряд других вирусов, таких как вирус везикулярного стоматита, некоторые парамиксовирусы и др.

Врожденные механизмы противовирусной защиты ограничивают репликацию вируса гриппа на ранних стадиях инфекции и дают время для реализации вирусспецифического адаптивного иммунного ответа. В дополнение к основным противовирусным свойствам ИФН- α/β модифицирует иммунный ответ хозяина с помощью нескольких механизмов. Во-первых, ИФН- α/β повышает экспрессию ряда генов (МСР-1, МСР-3, IP-10), которые регулируют миграцию моноцитов/макрофагов и Т1-хелперов к месту инфекции [117]. Во-вторых, ИФН- α/β , стимулируя экспрессию генов главного комплекса гистосовместимости (МНС), повышает антигенную презентацию и активирует созревание антигенпрезентирующих клеток [154]. В-третьих, ИФН- α/β является важным ко-фактором в развитии Т1-хелперного ответа. Т-клеточный ответ, регуляция экспрессии рецепторов ИЛ-12 и ИЛ-18, повышение продукции ИФН- γ Т- и НК-клетками — все эти процессы происходят под влиянием ИФН- α/β в синергизме с ИЛ-18 [81].

Провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , которые продуцируются вирусинфицированными лейкоцитами, вносят опосредованный вклад в реализацию клеточной противовирусной защиты.

Действие ИЛ-1 β и ФНО- α заключается в усилении экспрессии генов МСР-1 и МСР-3, стимулировании созревания тканевых макрофагов и дендритных клеток. Все это приводит к повышению воспалительного ответа и активации презентации антигенов. ИЛ-18, продуцируемый вирусинфицированными макрофагами, стимулирует повышение продукции ИЛ-1 α , ФНО- β и хемокинов и вызывает стимуляцию цитотоксической активности НК-клеток. Одной из основных функций ИЛ-18 является (в синергизме с ИЛ-12 или ИФН- α/β) активация синтеза ИФН- γ НК- и Т-клетками. ИФН- γ в свою очередь активирует макрофаги и стимулирует их для интенсивного синтеза цитокинов (ИФН- α/β , ИЛ-12 и ИЛ-18), в последующем повышается продукция самого ИФН- γ НК- и Т-клетками под воздействием макрофагальных цитокинов. ИФН- γ играет важную роль во врожденном и приобретенном иммунитете. Он активирует врожденный клеточный иммунитет через НК-клетки, также стимулирует специфический цитотоксический иммунитет, основанный на распознавании экспрессированных вирусных антигенов на поверхности клетки в ассоциации с белками главного комплекса гистосовместимости [76]. В свою очередь ИФН- γ , являясь продуктом цитокиновой стимуляции (ИФН- α/β , ИЛ-12 и ИЛ-18) или взаимодействия между клетками (стимуляция Т-клеточных рецепторов), повышает развитие клеточно-опосредованного иммунитета, активацию макрофагов, презентацию антигенов и экспрессию генов хемокинов [105]. Взаимодействие ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФН- α/β , ИЛ-18, ИФН- γ и хемокинов формирует комплексную сеть, приводящую к реализации воспалительного ответа и развитию специфического противогриппозного Т1-хелперного ответа.

В отношении роли ФНО- α в становлении защиты против гриппозной инфекции данные различных исследований достаточно противоречивы [11, 22]. Вместе с тем нет сомнений в том, что ФНО- α является одним из важнейших факторов защиты легких от респираторных инфекций. ФНО- α обладает противовирусным эффектом в отношении большинства РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Однако гиперпродукция фактора некроза опухолей при некоторых особо опасных инфекциях приводит к сильному повреждающему действию как на эндотелий кровеносных сосудов, в первую очередь капилляров, так и на самую легочную ткань.

Анализ исследований роли лимфокинов в патогенезе гриппозной инфекции свидетельствует о том, что патогенность вирусов гриппа в

значительной степени определяет реакцию организма и его иммунной системы, влияя в конечном счете на состояние постинфекционной и поствакцинальной иммунной реакций.

3.6. ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Основной функцией иммунной системы является защита генетической целостности организма от проникновения чужеродных веществ, в том числе вирусов. Эта защита обеспечивается сложной системой органов, клеток и факторов, которая активируется в результате внедрения чужеродного антигена и развития инфекционного процесса.

Особенности противовирусного иммунитета обусловлены своеобразием строения и биологии вирусов, степенью их патогенности и состоянием иммунной системы каждого конкретного организма. Иммунитет направлен на нейтрализацию и удаление из организма вируса, его антигенов и зараженных вирусом клеток. В развитии противовирусного иммунитета участвуют гуморальные и клеточные факторы.

Иммунный ответ, сформированный на определенный инфекционный агент, предохраняет организм от реинфицирования или инфицирования антигенно схожим штаммом вируса. Вирусная инфекция обычно приводит к достаточно продолжительному иммунитету, что было подтверждено ситуацией в 1977 г., когда в циркуляцию вернулся вирус гриппа А(Н1N1) и вызвал заболевания среди группы людей моложе 20 лет. Все остальные возрастные группы, уже встречавшиеся с очень похожим вирусом А(Н2N2) в 1957 г. [142], были менее восприимчивы в эту пандемию.

Гуморальный компонент играет важную роль в иммунном ответе организма на гриппозную инфекцию, в то время как клеточно-опосредованный иммунный ответ особенно эффективен в «очищении» вирусинфицированных клеток от вируса.

Обе ветви гуморального иммунного ответа — местный (мукозальный) и системный — вовлечены в реакцию организма на гриппозную инфекцию. Слизистые оболочки являются входными воротами для многих инфекционных агентов, в том числе и вирусов гриппа; антитела, секретирующиеся в верхних отделах респираторного тракта являются первой линией обороны организма в ответ на вирусинфицирование.

Так, секреторный иммуноглобулин А (IgA) и в некоторой степени IgM защищают верхний отдел респираторного тракта и играют важную роль в предотвращении внедрения и распространения возбудителя в организме, а также ингибировании внутриклеточной репликации вируса [71]. В начальной стадии инфекции носовые секреты содержат все три главных класса Ig (IgG, Ig A, IgM), специфичные к HA. Локальный IgA ответ сохраняется в течение 3–5 мес, и резистентность к гриппозной инфекции коррелирует с уровнем локальных антител к HA и NA.

Выработка антител в течении инфекции происходит ко всем основным вирусным белкам. Антитела к поверхностным гликопротеинам — гемагглютиниину (HA) и нейраминидазе (NA) определяют состояние резистентности организма к инфекции, тогда как антитела к внутренним антигенам — М и NP — не являются протективными.

HA-специфические антитела — наиболее важная часть иммунного ответа; они направлены на нейтрализацию вируса и предотвращение повторного инфицирования, тогда как NA-специфические антитела менее эффективны в плане протективного иммунитета, но играют важную роль в блокировании процесса высвобождения вируса из инфицированных клеток.

По данным многочисленных исследований, у 80% людей, перенесших грипп определяются сывороточные антитела. В-клетки продуцируют все три главных класса Ig. Сывороточные антитела играют роль и в защите от инфекции (нижний отдел респираторного тракта) и в элиминации вируса из организма. Во время первичной инфекции иммуноглобулины определяются через 10–14 дней после начала заболевания. Уровень IgA и IgM достигает пика через 2 нед и затем начинает снижаться, в то время как уровень IgG достигает пика за 4–6 недель. Таким образом, IgA и IgM являются основными в первичном ответе организма на вирусинфицирование, а IgG доминируют во вторичном иммунном ответе [77], взаимосменяя и взаимодополняя друг друга в процессе непрерывного противостояния организма патологическим агентам.

Клеточно-опосредованный иммунный ответ играет важную роль в процессах реконвалесценции и предотвращения развития осложнений гриппозной инфекции, а также ограничения распространения вируса в организме. Вирусспецифические клеточные лимфоциты определяются в крови и секретах нижнего отдела респираторного тракта инфицированных людей. Цитолиз клеток, пораженных вирусом гриппа, опосредуется цитотоксическими лимфоцитами, вирусспецифическими анти-

телями и комплементом. Первичный цитотоксический ответ развивается в течение 6–14 дней после инфицирования и значительно снижается на 21-й день у инфицированных или вакцинированных пациентов. Уровень CTLs клеток памяти (вторичный ответ) достигает пика за 21 день и возвращается к исходному уровню через 6 мес. Уровень CTLs памяти к вирусу гриппа не влияет на восприимчивость к инфекции, но коррелирует со скоростью элиминации вируса из респираторного тракта. Гриппозная инфекция индуцирует мощный Т-хелперный ответ, который играет важную роль в стимуляции продукции антител против вируса гриппа. CTL ответ не является типоспецифичным и направлен на все типы вируса гриппа [22, 118].

На первом этапе вирусной инфекции происходят 3 взаимосвязанных локальных события:

- внутриклеточная ингибция ИФН-ами репродукции вирусов;
- удаление с помощью NK- и CTL-клеток инфицированного материала;
- защита вновь образованным ИФН окружающих незараженных клеток от возможного заражения.

Важность этого этапа трудно переоценить, если учитывать многократное в течение жизни инфицирование практически каждого организма различными вирусными агентами. В простейших случаях цитокиновые реакции ограничиваются этим первым этапом [22]. Однако далеко не всегда исход может быть столь быстрым и благоприятным, а описанные эффекты оказываются недостаточными для прекращения инфекционного процесса, и тогда развивается второй этап цитокиновых реакций, который можно представить следующим образом:

- продукция α/β -ИФН;
- активация NK- и CTL-клеток;
- продукция γ -ИФН;
- перераспределение лимфоцитов;
- экспрессия генов ИЛ-1, ФНО- α ;
- каскадная активация продукции других цитокинов.

Все это вместе взятое составляет важный механизм активации врожденного естественного иммунитета в ответ на вирусное заражение и принципиально отличается от реакций организма на инфицирование другими патогенами невирусной природы [22].

В табл. 13 даны характеристики основных фаз иммунного ответа при вирусных заболеваниях.

Таблица 13

Фазы иммунного ответа при вирусных инфекциях

	Фазы иммунного ответа		
	Немедленный (0–4 ч)	Ранний (4–96 ч)	Поздний (после 96 ч)
	Неспецифический Врожденный Нет памяти Неспецифические Т-клетки	Неспецифический + специфический Индукцибельный Нет памяти Неспецифические Т-клетки	Специфический Индукцибельный Память Специфические Т-клетки
Барьерные функции	Кожа, эпителий	Локальное воспаление Локальный ФНО- α	Выработка антител Локальное воспаление
Ответ на вирусинфицированные клетки	Натуральные киллеры (NK-клетки)	ИФН - α/β ИЛ-12 активированные NK-клетки	Цитотоксические Т-клетки ИФН- γ

Из табл. 13 видно, что неспецифические факторы защиты включают в себя анатомические барьеры, воздействие ингибиторов, стимуляцию фагоцитоза, развитие лихорадки, воспалительные процессы и индукцию интерферонов. К специфическим факторам защиты организма в процессе инфекции относятся продукция антител и клеточно-опосредованный иммунный ответ.

В табл. 14 суммированы основные реакции организма, развивающиеся в ответ на вирусинфицирование и основные мишени, на которые направлен иммунный ответ.

В завершение этой главы необходимо еще раз остановиться на функциях интерферонов в процессе реализации противовирусной защиты организма.

Таблица 14

Механизмы защиты организма против первичной вирусной инфекции

Иммунный ответ	Время развития	Механизмы	Мишени
Ранний неспецифический ответ	Часы	Лихорадка Фагоцитоз Воспаление Активация NK-клеток Интерферон	Вирусная репликация Вирус Вирусная репликация Вирусинфицированные клетки Вирусная репликация
Иммуномодуляция Клеточно-опосредованный иммунный ответ	Дни	CTL-клетки Активация макрофагов Лимфокины	Вирусинфицированные клетки Вирус, вирус-инфицированные клетки Вирусинфицированные клетки иммуномодуляция
Гуморальный иммунный ответ	Дни	Антитела Антитела + комплемент	Вирус, вирус-инфицированные клетки Вирус, вирус-инфицированные клетки

Известно, что для всех высших организмов характерно наличие 2 типов интерферонов. К первому типу относятся — ИФН- α и ИФН- β , ко второму — ИФН- γ . Многочисленные исследования показывают огромную роль интерферонов в противовирусной защите. Многие вирусинфицированные клетки способны синтезировать интерфероны α и β . Интерферон- γ синтезируется только центральными клетками иммунной системы, включающими — натуральные киллеры (NK-клетки), Т-хелперы и Т-супрессоры. В настоящее время интерфероны широко применяются для лечения многих заболеваний, в том числе и вирусной этиологии [11, 63].

Интерфероны I и II типов играют огромную роль на протяжении всего инфекционного процесса, развивающегося в организме (рис. 15).

Как видно из рис. 15, первым уровнем защиты являются интерфероны α и β (I тип), в то время как второй уровень защиты организма обус-

ловлен выработкой γ -интерферона (II тип) и NK-клеток, стимуляцией Т-клеточного иммунитета и выработкой антител, что приходится на более поздние стадии развития инфекции [22]. При «нормальном» течении заболевания этих факторов достаточно для подавления инфекционного процесса и выздоровления.

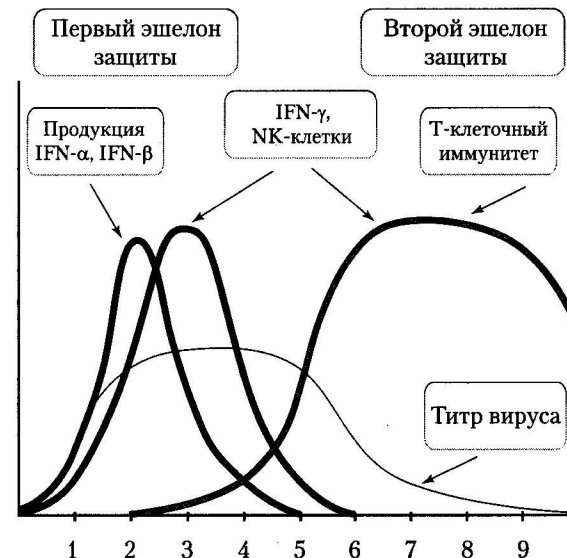


Рис. 15. Продукция интерферонов I и II типов в процессе развития гриппозной инфекции

Рассматривая тяжелые формы гриппа, вызывающие подавление иммунитета, становится очевидным, что «прорыв» в одном из уровней защиты организма в ответ на вирусную инфекцию может быть компенсирован активацией второго уровня защиты.

Однако особо патогенные вирусы, в том числе и вирусы гриппа «птичьего» происхождения, обладают способностью подавлять выработку интерферонов I типа (α и β), что приводит практически к полному параличу иммунитета и развитию тяжелых форм заболевания нередко со смертельным исходом. И в этом случае интерферон- γ играет ключевую роль в иммунном ответе.

Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что диапазон между неспецифической защитой и процессом становления специфическо-

го иммунитета очень узок, но в этот период фактически решается судьба инфекционного процесса — завершится ли он быстрой элиминацией инфекционного агента или станет затяжным с неизбежными в этом случае опасными для жизни осложнениями. Данная схема достаточно объективно демонстрирует эффект «запаздывания» специфического иммунитета при бурном развитии инфекционного процесса [22]. В этот период становятся чрезвычайно важными правильное назначение лекарственных препаратов и продуманная лечебная тактика.

Глава 4

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГРИППА. ОСЛОЖНЕНИЯ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Грипп — острое заболевание с коротким инкубационным периодом и внезапным началом, характеризующееся выраженным токсикозом и поражением дыхательных путей.

Входными воротами для вируса является эпителий дыхательных путей, где в течение всего инкубационного периода происходят размножение и накопление вируса в количестве, достаточном для того, чтобы заболевание проявилось клинически [93]. Инкубационный период при гриппе А длится в среднем от нескольких часов до 2 сут, при гриппе В — до 3–4 суток (рис. 16). На рисунке 16 показано временное развитие клинических проявления гриппа и основных реакций иммунного ответа во время инфекции.

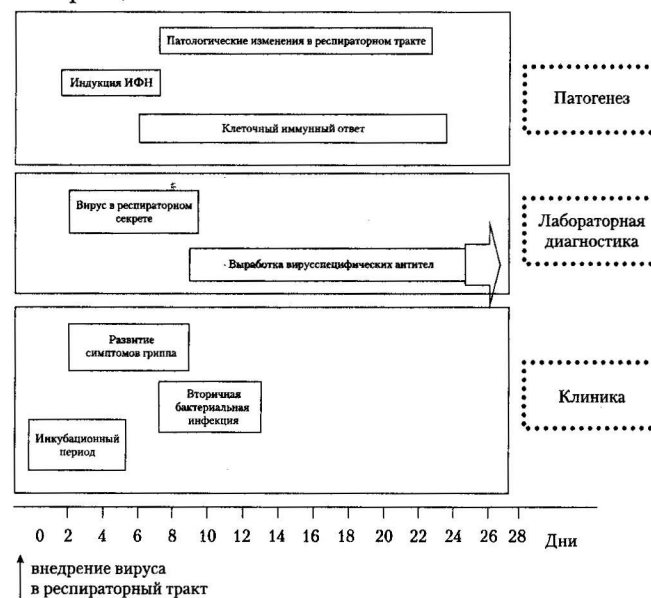


Рис. 16. Основные характеристики гриппозной инфекции

Заболевание начинается остро, порой внезапно, с подъема температуры до высоких цифр (39–40 °С), отмечаются озноб, головокружение, общая слабость, разбитость, мышечные и суставные боли.

Температура тела достигает максимума к концу первых, реже на вторые сутки болезни. К этому времени все симптомы гриппа максимально выражены.

Основу клинической картины составляют интоксикационный и катаральный синдромы (рис. 17) [83]. На рис. 17 приведены данные о продолжительности основных клинических симптомов в процессе развития гриппозной инфекции.

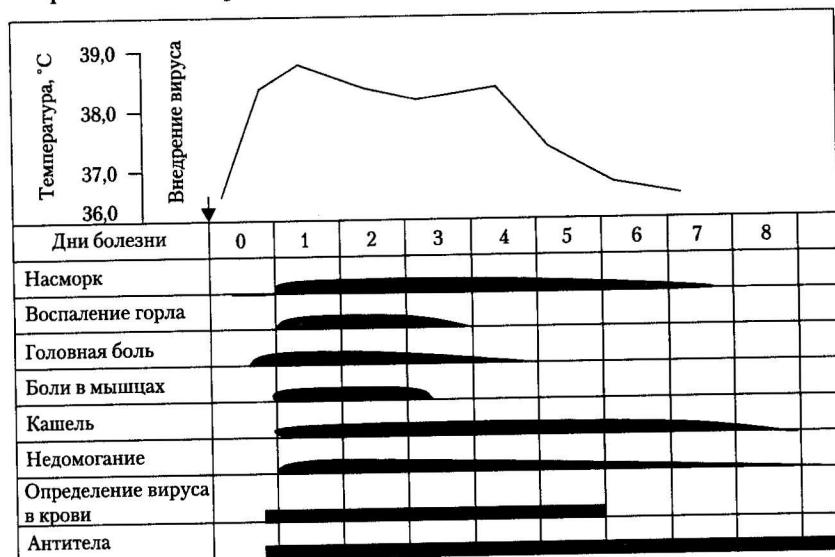


Рис. 17. Основные клинические характеристики неосложненного гриппа

Характерные клинические проявления синдрома интоксикации:

- лихорадка продолжительностью от 2–3 до 5 дней (характерной температурной кривой при гриппе не наблюдается, чаще всего это фебрильная температура, может быть субфебрильной и гиперпиретической);
- головная боль;
- боли в мышцах, суставах, глазных яблоках;
- слабость, разбитость, чувство недомогания;

- геморрагические проявления: носовые кровотечения, микрогематурия, мелкие тромбозы, геморрагические высыпания;
- изменения сердечно-сосудистой системы: обратимая миокардиодистрофия, тахикардия и повышение артериального давления в начале заболевания сменяются брадикардией и гипотонией в период ранней реконвалесценции.

Катаральный синдром является вторым ведущим синдромом при гриппе и, как правило, продолжается дольше, чем симптомы интоксикации, в среднем около 7–10 дней. Характерные клинические проявления катарального синдрома:

- першение и сухость задней стенки глотки;
- мучительный сухой кашель при трахеите, сопровождающийся осиплостью голоса;
- ринит со скудными серозно-слизистыми выделениями.

Состояние больного определяется тяжестью заболевания: от легкого (недомогание, субфебрильная температура) до тяжелого и крайне тяжелого гриппа с выраженными симптомами интоксикации и катаральными явлениями, преобладанием в клинической картине высокой степени интоксикации, ведущей к развитию синдрома нейротоксикоза и отека мозга, поражению сердечно-сосудистой системы и развитию инфекционно-токсического шока разной степени тяжести (табл. 14) [120].

Таблица 14

Клиническая классификация гриппа

Этиология	Критерии диагностики	Форма тяжести	Критерии оценки тяжести	Характер течения
	Эпидемический подъем заболеваемости Выраженные симптомы интоксикации: острое начало, высокая температура, озноб, головная боль,	Легкая (включая стертые и субклинические)	Температура тела нормальная или в пределах 38,5 °С, симптомы инфекционно-токсикоза слабо выражены или отсутствуют	1. Гладкое, без осложнений 2. С возникновением вирус-ассоциированных осложнений (энцефалит,

Окончание табл. 14

Грипп А Грипп В Грипп С	мышечные боли, слабовыраженные катаральные явления, нейротоксикоз, судорожный синдром, энцефалитические реакции Характерные изменения со стороны бронхолегочной системы (бронхит, сегментарный отек легких, синдром крупа, геморрагический отек легких) Положительные результаты иммунофлюоресценции (ИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА)	Среднетяжелая	Температура тела в пределах 38,5–39,5 °С, инфекционный токсикоз ярко выражен: адинамия, головная боль, мышечные боли, головокружение. Возможны круп, сегментарный отек легких, абдоминальный синдром и др.	серозный, менингит, невриты, полирадикулоневриты и др.)
		Тяжелая	Температура тела 40–40,5 °С Кратковременно: затемнение сознания, бред, судороги, галлюцинации, рвота	
		Гипертоксическая	Гипертермический синдром; менингоэнцефалитический синдром, геморрагический синдром	

Поражение органов дыхания — одним из ведущих проявлений инфекции у больных гриппом. Характер и выраженность легочных изменений во многом определяют тяжесть течения и исход заболевания. При этом изменения в легких не всегда проявляются клинически.

Многолетние клинико-рентгенологические исследования у больных неосложненным гриппом легли в основу клинико-рентгенологической классификации поражения легких при гриппе [10]. Согласно этой классификации, изменения в легких представляют собой последовательно сменяющиеся стадии единого процесса развития токсического отека легких:

- 1 фаза — сосудистое полнокровие — наиболее легкая и чаще всего встречающаяся у больных гриппом фаза, которая клинически не проявляется;
- 2 фаза — интерстициальный отек, при котором клинически проявляются симптомы бронхита;
- 3 фаза — межлунный отек с частичным пропотеванием форменных элементов крови в альвеолы с клиническими проявлениями — от признаков бронхита до симптомов острой дыхательной недостаточности;
- 4 фаза — диффузный альвеолярный отек, в клиническом плане — это больные с гипертоксической формой гриппа.

Поражение сердца при гриппе расценивают как диффузное токсическое изменение миокарда типа обратимой миокардиодистрофии. В самом начале болезни обычно наблюдаются тахикардия и гипертония, в дальнейшем, на высоте заболевания и особенно в период ранней реконвалесценции они сменяются брадикардией и гипотонией.

Клиническая картина тяжелого и крайне тяжелого (гипертоксическая форма) гриппа довольно полиморфна — от обычного тяжелого течения с выраженными симптомами интоксикации и катаральными явлениями до преобладания интоксикации наивысшей степени, ведущей к развитию синдрома нейротоксикоза и отека головного мозга, поражению сердечно-сосудистой системы и развитию инфекционно-токсического шока разной степени тяжести (табл. 15). Возможно развитие дыхательной недостаточности, приводящей к отеку легкого, геморрагического синдрома, синдрома Уотерхауса-Фридериксена (острая надпочечниковая недостаточность) и, как следствие, инфекционного процесса — развитие вторичных иммунодефицитных состояний [9].

В табл. 15 приведена клиническая характеристика крайне тяжелых (гипертоксических) форм гриппа при клиническом исследовании, проведенном на 99 взрослых больных [10].

Таблица 15

Клиническая характеристика гипертоксических форм гриппа

Симптом	%
Судороги	17,1
Бред	24,4
Рвота	50,0
Явления менингизма	10,0
Зрительные галлюцинации	13,0
Спутанность сознания (или его потеря) при поступлении	12,6
Возбуждение (инфекционный психоз)	5,0
Острая дыхательная недостаточность	100,0
Гипотония	25,0
Геморрагический синдром	39,0
Пневмонии:	
– двусторонние;	68,1
– односторонние;	25,7
– абсцедированные	7,2
Периферическая кровь:	
– лейкопения;	15,3
– нормоцитоз;	36,1
– лейкоцитоз;	48,6
– увеличенная СОЭ;	78,1
Возраст старше 60 лет;	43,9
Наличие сопутствующих заболеваний;	61,4
Госпитализация позже 3-го дня болезни	75,0

Таким образом, позднее обращение, недооценка тяжести состояния больных на дому, неправильное (недостаточное) лечение и поздняя госпитализация являются факторами, усугубляющими неблагоприятный исход при гриппе [9].

Опасность гриппа состоит и в том, что он относится к заболеваниям, характеризующимся большой частотой и разнообразием осложнений (табл. 16).

Превалирующие осложнения гриппа – пневмонии (до 65%). На втором месте по частоте возникновения стоят острые бронхиты (4,6–8%). У 1,5–7,6% больных встречаются осложнения со стороны ЛОР-органов (гаймориты, отиты), реже – поражения нервной системы, сердца и почек [89].

Таблица 16

Осложнения гриппа

Дыхательные пути	ЛОР-органы	Нервная система	Сердечно-сосудистая система	Другие осложнения и синдромы
Бронхиальная астма (обострение)	Ангина	Первичные и вторичные менингиты	Миокардит	Пиелонефрит
Бронхит	Острый ринит	Нейротоксический синдром	Перикардит	Гломерулонефрит
Ларинготрахеобронхит	Острый средний отит	Синдром Рейя	ДВС-синдром	Инфекции мочевыводящих путей
Стеноз гортани (у детей)	Синуситы	Менингоэнцефалит серозный	Кровоизлияния головного мозга	Абдоминальный синдром (боли в животе, рвота)
Пневмония	Гайморит	Первичный хориоэпендимит	Геморрагический отек легкого	Септическое состояние
Хроническая обструктивная болезнь легких (обострение)		Фебрильные судороги		
		Невриты		
		Невралгии		

Особое место среди осложнений занимает так называемый синдром постлевирусной астении (СПА), который может развиваться у 65% больных в течение 1 мес от начала инфекции. СПА отличается пестрой клинической картиной, ведущими симптомами которой являются усталость, эмоциональные нарушения и различные психические расстройства [9].

Летальность при гриппе зависит от многих факторов — от реактивности организма, возраста, тяжести заболевания и присоединения осложнений, сроков обращения больных за медицинской помощью и времени госпитализации, адекватности лечения, вирулентности возбудителя. До введения в широкую практику противовирусных и антибактериальных средств от бактериальных пневмоний при гриппе умирали 10–33% больных, а среди лиц старше 55 лет этот показатель составлял 37–41%. В настоящее время, когда доступны антибактериальные химиопрепараты разных групп и этиотропные препараты против гриппа, эти показатели существенно ниже, однако смертность от гриппа остается серьезной проблемой в наше время. Доказано, что эпидемии гриппа сопровождаются повышением средней заболеваемости и смертности от соматических болезней, которая составляет 30 случаев на миллион жителей, причем около 50% избыточной смертности приходится на сердечно-сосудистые заболевания и 15–20% — на болезни легких и новообразования [9].

В связи с появлением нового вируса гриппа в человеческой популяции — вируса гриппа «птичьего» происхождения H5N1, который вызывает тяжелые случаи заболевания со смертельными исходами, необходимо остановиться на характеристике инфекционного процесса, вызванного вирусом гриппа H5N1.

Как правило, инкубационный период при гриппе, вызванном вирусом гриппа подтипа A(H5N1), более продолжителен (от 1 до 7 дней) и составляет в среднем 5 дней. Заболевание начинается остро с развитием симптоматики, характерной для обычного сезонного гриппа. Температура тела достигает высоких и гиперпиретических значений. Характерно поражение нижних отделов респираторного тракта — кашель с мокротой, иногда с примесью крови. Достаточно часто заболевание протекает с развитием первичной вирусной или бактериальной пневмоний. Прогрессирование заболевания сопровождается развитием дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома [11].

В периферической крови отмечают лейкопению, лимфопению, тромбоцитопению.

В табл. 17 приводятся данные об основных симптомах, превалирующих у больных гриппом, вызванным вирусом A(H5N1); жирным шрифтом выделены симптомы и показатели, превалирующие (более 50% от числа общих случаев) у пациентов с подтвержденным диагнозом «птичий» грипп.

Так, смертельные исходы от «птичьего» гриппа составляют более 50%. Такая высокая смертность предполагает, что патогенность вируса гриппа H5N1 может быть сопоставима с патогенностью пандемического штамма вируса гриппа H1N1 1918 г. Исследования штамма 1918 г. и проявлений заболеваний, вызванных им, предполагают, что «цитокиновый шторм» (т. е. высокая продукция цитокинов), вызванный этим вирусом, играл важную роль в патогенности вируса гриппа H1N1 1918 г. Изучение современных штаммов вируса гриппа H5N1, выделенных в течение 1997–2004 гг. от больных в Азии, показало, что все вирусы H5N1 вызывают активацию и высокий уровень продукции различных цитокинов и хемокинов в альвеолярных и бронхиальных эпителиальных клетках человека.

Эти данные объясняют развитие основной симптоматики заболевания «птичьим» гриппом, которая наблюдается практически во всех случаях независимо от места развития эпидемических вспышек — высокая лихорадка, кашель, затрудненное дыхание, легочные поражения и развитие легочного дистресс-синдрома.

Основной причиной смерти пациентов с диагнозом «птичий» грипп является острый респираторный дистресс-синдром, вызванный цитокиновым штормом. Летальность от дистресс-синдрома обычно составляет 15–40%, при дистресс-синдроме от «птичьего» гриппа летальность повышается до 57%.

Необходимо отметить, что нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, боли в животе, рвота) стали чаще регистрироваться у заболевших в последнее время, хотя при первых вспышках заболевания «птичьим» гриппом в 1997 г. в Гонконге эти симптомы не были так выражены.

Таким образом, основные характеристики гриппозной инфекции, вызванной вирусом H5N1, можно суммировать следующим образом (табл. 18).

Характеристика основных симптомов «птичьего» гриппа (H5N1)

Клиническая презентация «птичьего» гриппа в различных группах пациентов в эпидемических очагах					
Симптомы, лабораторные показатели	Гонконг (N=18) Количество/ общее количество, %	Тайланд, 2004 (N=17) Количество/ общее количество, %	Вьетнам, 2004 (N=10) Количество/ общее количество, %	Хошимин, 2005 (N=10) Количество/ общее количество, %	Камбоджия, 2005 (N=4) Количество/ общее количество, %
Лихорадка (>38 °С)	17/18 (94)	17/17 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
Головная боль	4/18 (22)	НД	НД	1/10 (10)	4/4 (100)
Боли в мышцах	2/18 (11)	9/17 (53)	0	2/10 (20)	НД
Диарея	3/18 (17)	7/17 (41)	7/10 (70)	НД	2/4 (50)
Боли в животе	3/18 (17)	4/17 (24)	НД	НД	2/5 (50)
Рвота	6/18 (33)	4/17 (24)	НД	1/10 (10)	0
Кашель	12/18 (67)	16/17 (94)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
Мокрота	НД	13/17 (76)	5/10 (50)	3/10 (30)	НД
Воспаление горла	4/12 (33)	12/17 (71)	0	0	1/4 (25)
Насморк	7/12 (58)	9/17 (53)	0	0	НД
Затрудненное дыхание	1/18 (6)	13/17 (76)	10/10 (100)	10/10 (100)	НД
Легочные инфильтраты	11/18 (61)	17/17 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
Лимфопения	11/18 (61)	7/12 (58)	НД	8/10 (80)	1/2 (50)
Тромбоцитопения	НД	4/12 (33)	НД	8/10 (80)	1/2 (50)

Окончание табл. 17

Повышение уровня аминотрансфераз	11/18 (61)	8/12 (67)	5/6 (83)	7/10 (70)	НД
Развитие респираторной недостаточности (обычно с легочным дистресс-синдромом)*	8/18 (44)	13/17 (76)	9/10 (90)	7/10 (70)	4/4 (100)

Примечание. НД – нет данных. * Высокий уровень медиаторов воспаления может вносить вклад в развитие легочного дистресс-синдрома и множественных поражений органов.

Таблица 18

Клиническая характеристика «птичьего» гриппа у людей

Симптомы	Число случаев (N=59)
Средний возраст	15 лет
Средний инкубационный период	4 дня
Заражение при контакте с больной птицей	80%
Лихорадка (выше 38 °С)	54 из 55 (98%)
Кашель	52 из 55 (95%)
Дыхательная недостаточность	34 из 51 (61 %)
Диарея	19 из 58 (33 %)
Смертность	38 из 59 (64 %)
Время продолжительности заболевания (от появления первых симптомов до смерти)	8 дней

Необходимо еще раз отметить, что последняя стадия развития заболевания «птичьим» гриппом у людей характеризуется преобладанием симптомов, характерных для острого дистресс-синдрома и синдрома мультиорганной дисфункции:

- гипотензия;
- тахикардия;
- одышка;
- лихорадка выше 38 °С;
- ишемия органов и тканей;
- геморрагии;
- мультисистемная органная недостаточность, вызванная гипоксией, ацидозом и дисрегуляцией метаболизма.

Чрезвычайно трудно клинически диагностировать заболевание гриппом, в том числе и «птичьего» происхождения, так как многие респираторные вирусные инфекции имеют сходную симптоматику, в особенности такие, как коронавирусное заболевание SARS, парагрипп, аденовирусная инфекция и др. Несомненно, большие возможности дают лабораторные методы диагностики, однако чрезвычайно важно поставить диагноз в первые часы заболевания. Это необходимо как для эффективного лечения данного пациента, так и для проведения соответствующих карантинных и санитарно-эпидемических мероприятий.

Знание особенностей клинических проявлений гриппа дает возможность в каждом конкретном случае выбрать оптимальные методы и наиболее эффективные средства для лечения этой инфекции [120].

По данным ряда авторов, при гриппе без осложнений и сопутствующих заболеваний также обнаружена значительная тромбопения у большинства больных [61].

При присоединении осложнений отмечаются выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом. Показатели СОЭ значительно повышены.

Таким образом, характерными изменениями крови при гриппе являются лейкопения, нормальная или незначительно повышенная СОЭ, эозинопения и ранний моноцитоз.

Большой интерес представляет вопрос о состоянии свертывающей и антисвертывающей систем крови при гриппе, в связи с особенностями патогенеза и клинической симптоматики гриппозной инфекции, когда, с одной стороны, отмечается частота тромбозов вен и капилляров, а с другой — геморрагический синдром.

У больных гриппом наблюдаются нарушение микроциркуляции, повышение агрегации эритроцитов и тромбоцитов, увеличение вязкости крови. Так, по данным ряда авторов [24], изменение свертывающей и антисвертывающей систем крови при гриппе и гриппозной пневмонии характеризовалось несущественным повышением времени свертывания крови при гриппе и значительным (до 28,7%) повышением его при гриппозной пневмонии. Протромбиновый индекс был ниже нормы. Концентрация фибриногена, толерантность плазмы к гепарину повышались в большей степени при гриппозной пневмонии. Концентрация фибриногена повышалась за счет появления в крови фибриногена В.

Для больных гриппом характерна некоторая активация фибринолиза с одновременным ослаблением фибринолитической активности. Таким образом, состояние свертывающей и антисвертывающей систем крови у больных гриппом отличается склонностью к гиперкоагуляции, у больных с гриппозной пневмонией эта склонность более выражена.

Нарушения микроциркуляции, гомеостаза и изменения показателей свертывающей и антисвертывающей систем крови при гриппозной инфекции связаны не только с тяжестью клинического течения болезни, сопутствующими заболеваниями и осложнениями, но и зависят от возраста больного и наиболее выражены и продолжительны в пожилом возрасте, на долю которого приходится наибольший процент сердечно-сосудистых осложнений (инфаркты, инсульты и др).

Глава 6

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику гриппа проводят прежде всего с другими ОРВИ, протекающими с признаками поражения верхних дыхательных путей: парагриппом, аденовирусной, респираторно-синцитиальной, микоплазменной инфекциями. Сходство синдромов гриппа (интоксикационный, катаральный) и других острых респираторных вирусных заболеваний часто приводит к диагностическим затруднениям и большому числу ошибок [66].

В американской лечебной практике существует понятие «*common cold*» — обычная простуда. В отечественной медицине понятия «простуда» как такового не существует, и респираторные заболевания, объединенные в группу ОРЗ/ОРВИ (острые респираторные заболевания/острые респираторные вирусные инфекции), прежде всего дифференцируют по возбудителю, вызывающему данное заболевание. Тем не менее в табл. 20 приводится сравнительная характеристика симптомов гриппа и простуды, подразумевающей общую группу вирусных инфекций, характеризующихся поражением верхних отделов респираторного тракта.

Известно, что даже в периоды эпидемий гриппа встречается довольно большой процент «негриппозных» больных. В то же время осенью и весной, когда основная часть ОРВИ у взрослых связана с вирусами парагриппа, в 5–10% случаев регистрируется грипп. Кроме того, в зимний сезон неизменно наблюдаются случаи РС-вирусных заболеваний и на протяжении всего года — аденовирусной инфекции.

Необходимость установления правильного диагноза в ранние сроки болезни, до получения результатов лабораторного обследования, обусловлена как задачами противоэпидемического режима, так и выбором правильной тактики лечения (своевременное назначение этиотропной терапии) и предотвращением и своевременным выявлением осложнений, присущих каждой инфекции [120].

Таблица 20

Дифференциально-диагностические критерии гриппа и простуды (ОРЗ)

Клиническая симптоматика	Грипп	Простуда/ОРЗ
Продромальный период	Нет	1 или более дней
Начало болезни	Внезапное	Постепенное
Температура	38–39 °С	Субфебрильная
Головная боль	Есть, может быть сильная	Редко
Мышечные боли	Есть, могут быть сильные	Умеренные
Утомляемость	Есть	Нет
Слабость	Есть	Умеренная
Катаральные явления	Редко, умеренные	Часто
Ринит	Редко	Обычно
Кашель	Есть, непродуктивный	Сухой

Несмотря на сходство клинической симптоматики острых респираторных вирусных инфекций, при детальном изучении этих заболеваний, имеющих достоверное лабораторное подтверждение диагноза, выявлены существенные различия в течении каждого из них. К настоящему времени разработаны основные клинические дифференциально-диагностические критерии (табл. 21), позволяющие при типичном течении вирусных инфекций устанавливать диагноз у постели больного [162].

Гриппу в отличие от других ОРВИ свойственны резко выраженные симптомы токсикоза, в то время как при парагриппе, аденовирусном и респираторно-синцитиальном заболеваниях даже при высокой температуре токсикоз менее выражен.

Клинические признаки поражения дыхательных путей при гриппе также отличаются от других вирусных заболеваний — катаральные явления умеренные с наиболее интенсивным поражением трахеи и крупных бронхов. Фарингит и тонзиллит встречаются только при аденовирусном заболевании, изолированный ларингит — при парагриппе, но в сочетании с трахеитом может наблюдаться и при гриппе. Ринит является постоянным симптомом при всех ОРВИ, но имеет особенности при каждом из них: при гриппе умеренный, при парагриппе сопровождается набухлостью слизистой оболочки носа, затрудненным дыханием и серозно-слизистым отделяемым, а при аденовирусном заболевании за счет экссудативного компонента, ринит проявляется резкой отечностью сли-

зистой оболочки с выраженной заложенностью носовых ходов и обильным отделяемым. Кроме этого, отличительной особенностью аденовирусной инфекции является сочетанное поражение дыхательных путей, конъюнктивы глаз с резким экссудативным компонентом и вовлечением в патологический процесс лимфоидной ткани.

Таблица 21

Дифференциально-диагностические симптомы гриппа (Кубарь О.И., Злыдников Д.М., 1988)

Признак	Грипп	Парагрипп	Аденовирусная инфекция
Начало заболевания	Внезапное, острое	Постепенное, реже острое	Постепенное или острое
Симптомы интоксикации	Доминируют — сильная головная боль, боль в глазах, мышцах, озноб, вялость, «разбитость», иногда тошнота, рвота	Слабо выражены (головная боль, слабость)	Слабо выражены (умеренная головная боль, слабость)
Лихорадка	Высокая температура с первого дня	Субфебрильная с постепенным повышением	Высокая, длительная
Катаральные явления	Со 2–3-го дня заложенность носа, выделения из носа, сухой кашель, сухость и першение в горле	С 1 дня сухой, грубый кашель, осиплость голоса, слабая гиперемия зева	Выраженные экссудативные проявления, выделения из носа, яркая гиперемия зева, отек миндалин, налеты
Лимфаденит	Региональный, редко	Нет	Часто генерализованный
Увеличение печени	Нет	Нет	Бывает

Окончание табл. 21

Внешний вид	Одутловатость лица, гиперемия, склерит	Обычный	Бледность лица, конъюнктивит
Осложнения	Бронхит, пневмония, поражение ЛОР-органов, нервной системы, ССС, почек, обострение хронических заболеваний	Бронхит, обострение хронических заболеваний	Ангина, отит, синусит, миокардит, обострение хронических заболеваний
Специфическое лечение	Ремантадин, арбидол, ингибиторы нейраминидазы, иммуноглобулины	ИФН, иммуноглобулины	Мази «Флореналь», «Бонафтоновая», ИФН, иммуноглобулины
Профилактика	Вакцинопрофилактика, химиопрепараты	Нет	Нет

Для респираторно-синцитиального вирусного заболевания типичны умеренная лихорадка, поражение нижних отделов дыхательных путей с развитием бронхита и бронхоолита. Характерны сухой или влажный кашель, чувство затрудненного дыхания.

Грипп следует дифференцировать также от других инфекционных заболеваний, характеризующихся лихорадкой и синдромом интоксикации (микоплазменная инфекция, коронавирусная инфекция, легионеллез, орнитоз, лихорадка Ку и др).

В настоящее время в условиях появления новых возбудителей вирусных заболеваний человека появилась необходимость дифференциальной диагностики гриппа и, например, коронавирусной инфекции SARS (табл. 22).

Таблица 22

Дифференциально-диагностические признаки гриппа и SARS

Клинические симптомы	Грипп	SARS
Температура	38–39 °С	Выше 38 °С
Озноб	Умеренный	Сильный
Головная боль	Сильная	Иногда
Боли в мышцах	Сильные	Иногда
Утомляемость	Обычно	Не всегда
Недомогание	Обычно	Иногда
Кашель	Сухой, приступами	Сухой, начало на 3–7-й день
Одышка	Редко	Часто, начало на 3–7-й день
Развитие болезни	Улучшение на 5–7-й день (при неосложненном гриппе)	Ухудшение, тяжелое состояние на 2-й нед
Рентгенография	Нормальная	В начале — нормальная, быстрое прогрессирование — двустороннее поражение легких

Температурная реакция при этих двух инфекциях мало отличается, однако заболевание SARS протекает более тяжело, прогрессирует быстрее, процесс склонен к генерализации, и состояние больного ухудшается, несмотря на проводимую терапию.

Что касается дифференциальной диагностики обычного сезонного гриппа с гриппом «птичьего» происхождения, то следует иметь в виду, что клинические симптомы этих заболеваний имеют много общего, и тяжелые (токсические) формы обычного гриппа практически невозможно отдифференцировать от «птичьего» без проведения лабораторных методов исследования.

Постановка диагноза гриппа, вызванного высокопатогенными штаммами вируса гриппа птиц, затруднена, однако предварительный диагноз может быть поставлен на основании клинических проявлений и данных эпидемиологического анализа [11].

Клинические симптомы:

- высокая лихорадка (выше 38 °С) и респираторные симптомы (кашель, затрудненное дыхание)

и эпидемиологические данные:

- информация о посещении территорий, неблагополучных по «птичьему» гриппу (за 7 дней до появления первых симптомов заболевания), и информация о контактировании с домашней и дикой птицей, свиньями

или один из следующих критериев:

- контакт с больным с подтвержденным диагнозом гриппа, вызванного вирусом А(Н5N1), с острым респираторным заболеванием неясной этиологии, особенно в случае его летального исхода;
- учет профессионального риска у больного (работники птицеводческих хозяйств, фермеры, врачи, лабораторные работники).

Постановка точного и своевременного диагноза при заболеваниях, сопровождающихся респираторными нарушениями, крайне важна и актуальна на современном этапе. Появление новых возбудителей, реальная угроза биотерроризма диктуют необходимость принятия незамедлительных решений в выборе тактики и схем лечения, что становится возможным только при точной постановке диагноза и идентификации возбудителя, вызывающего данную инфекцию.

Особое значение в постановке правильного диагноза респираторного вирусного заболевания приобретает ранняя лабораторная диагностика.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Разработка методов и тест-систем для быстрой дифференциальной диагностики гриппа имеет большое значение в целях назначения своевременной этиотропной терапии, которая максимально эффективна лишь при раннем назначении.

Новые методы диагностики респираторных вирусных инфекций прочно вошли в практику здравоохранения: ПЦР, иммуноферментный, иммунофлюоресцентный методы, позволяющие своевременно установить диагноз [98].

При решении проблемы стандартизации методов этиологической диагностики возникает необходимость выбора метода диагностики с учетом нескольких критериев, определяющих понятие эффективной диагностики [120]. К таким критериям следует отнести быстроту, достоверность, дешевизну и простоту методов диагностики (табл. 23).

Таблица 23

Сравнение методов диагностики респираторных вирусных инфекций

Метод	Время постановки	Преимущества	Недостатки
Вирусологический	Дни — недели	Высокая специфичность, возможность дальнейшей работы с вирусом, возможность получения вакцинного штамма	Необходимость большого количества материала, необходимость забора материала в первые 1–3 дня заболевания, взятие материала от больных, не принимавших этиотропную терапию, длительность, трудоемкость и сложность исследования

Окончание табл. 23

Иммуноферментный	Часы — 1 день	Быстрота, приемлемость для труднокультивируемых вирусов, дешевый метод, возможность количественного определения антигенов, исследование большого количества образцов	Менее чувствительный (обнаружение инфекционного агента в 50–70% случаев)
Иммунофлюоресцентный	Часы — 1 день	Быстрота, дешевый метод, приемлемость для труднокультивируемых вирусов	Возможность получения ложноположительного результата, трудоемкость
Серологический	Недели	Определение иммунного ответа на вирусы, приемлемость для труднокультивируемых вирусов	Длительность, возможность перекрестных реакций, во многих случаях необходимы парные сыворотки, положительные результаты у лиц, перенесших заболевание в прошлом
ПЦР-диагностика	Часы	Высокоспецифичный, высокочувствительный, позволяет обнаружить всего несколько копий вирусной РНК, разработан вариант количественной ПЦР	Вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов, высокие требования к качеству реактивов

Традиционно диагностика инфекционных заболеваний осуществляется культуральными методами, характеризующимися высокой достоверностью получаемых результатов. К недостаткам этих методов относятся продолжительность, трудоемкость и дороговизна исследований. Разработанные к настоящему времени иммунологические методы значительно быстрее и дешевле традиционных, но обладают более низким уровнем достоверности.

Наиболее распространенными методами экспресс-диагностики гриппа и других ОРВИ являются иммуноферментный (ИФА) и иммунофлюоресцентный (ИФ) методы [66].

Иммуноферментный анализ (ИФА) получил широкое распространение в диагностике различных инфекционных заболеваний в связи с высокой чувствительностью и специфичностью анализа, высокой производительностью, простотой проведения анализа и регистрации результатов, возможностью использования микроколичества диагностического материала и автоматизации процесса. ИФА используют для определения как антител, так и антигенов в биологических жидкостях [98].

Иммунофлюоресцентный анализ основан на детекции при помощи люминесцентного микроскопа, комплексов вирусных антигенов и специфических антител, меченных флюорохромом. Использование данного метода позволяет в течение 2–3 ч установить этиологию заболевания; кроме того, иммунофлюоресцентный анализ является высокочувствительным и специфичным методом [98].

Методы генодиагностики (ПЦР) являются более эффективными и высокочувствительными по сравнению с традиционными (изоляция в культуре, иммунофлюоресцентный, иммуноферментный методы). Недостатком ПЦР являются вероятность получения ложноположительных результатов вследствие контаминации ДНК (РНК). К ложноотрицательным результатам могут приводить наличие ингибиторов ПЦР в клинических образцах.

Распространены в лабораторной практике серологические методы исследования: реакция связывания комплемента (РСК), реакция торможения гемагглютинации (РТГА), реакция непрямой гемагглютинации (РНГА), однако эти методы можно рассматривать как подходы к ретроспективной диагностике ОРВИ [98].

В настоящее время в США апробированы и используются «быстрые» диагностические тесты идентификации возбудителя гриппа в различных образцах. Эти тесты позволяют определить антигены или фер-

менты вирусов гриппа типа А и В в носоглоточных смывах и мазках в течение 30 мин. Преимуществом таких тест-систем является легкость проведения процедуры, быстрота получения результатов, что особенно важно при первичной расшифровке вспышек заболевания. Однако этот метод можно рассматривать как метод предварительной постановки диагноза.

Необходимость использования средств быстрой диагностики гриппа и других респираторных вирусных инфекций диктуется в первую очередь требованиями к принятию решений по своевременному проведению этиотропной терапии и к расшифровке природы эпидемических вспышек, в том числе в больницах, организованных коллективах [98].

Разработка современных методов диагностики осуществляется по двум основным направлениям. Одно из них связано с совершенствованием иммунологических тестов детекции вирусных антигенов или антител, другое — с детекцией специфических последовательностей вирусного генома в материалах от больных [10].

В настоящее время выпускается большое количество коммерческих сертифицированных тест-систем, в том числе отечественных, для диагностики наиболее распространенных и социально значимых вирусных инфекций. Государственный реестр содержит более 600 диагностических препаратов. Институт гриппа РАМН выпускает диагностические наборы для диагностики ряда респираторных вирусных инфекций (грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция, респираторно-синцитиальная инфекция) и обеспечивает ими опорные базы по всей территории России.

Глава 8

ЛЕЧЕБНЫЕ СТРАТЕГИИ ПРИ ГРИППЕ И ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

Арсенал средств, используемых для лечения и профилактики гриппа, включает в себя химиопрепараты этиотропного действия — ремантадин, ингибиторы нейраминидазы, арбидол (табл. 24). Ремантадин — препарат из группы адамантанов на протяжении многих лет применяется в терапии гриппа и зарекомендовал себя как высокоэффективное средство в борьбе с гриппозной инфекцией. Разработка и создание препаратов — ингибиторов нейраминидазы [оселтамивир (тамифлю) и занамивир (реленца)] явились достижением в области фармакотерапии гриппа, так как появился новый класс этиотропных средств для лечения гриппа типов А и В. К этиотропным препаратам относятся также соединения класса ингибиторов протеаз — трасикол, амбен, ϵ -аминокапроновая кислота и др. [4, 16]. Следует упомянуть вирулицидные препараты — теброфен, флореналь, оксолиновая мазь.

Особое значение в терапии гриппа и ОРВИ имеют средства повышения неспецифической резистентности организма, такие как препараты интерферона (ингарон, альфарона, реаферон, интрон А, гриппферон и др), а также индукторы интерферона (циклоферон, амиксин, кагоцел) [13, 20, 35]. В лечебной практике широко применяют также общеукрепляющие и стимулирующие средства — витамины (С, Е, Р, поливитамины), адаптогены (элеутерококк, эхинацея, экстракт корня солодки и др.). К препаратам, используемым в терапии гриппа, следует отнести и антибиотики широкого спектра действия, используемые для профилактики и лечения возможных постгриппозных бактериальных осложнений. Арсенал патогенетических и симптоматических препаратов, применяемых при гриппе и других ОРВИ, весьма широк и представлен как монопрепаратами, так и комбинированными препаратами, воздействующими на определенные патогенетические стадии инфекционного процесса и направленные на устранение основного симптомокомплекса заболевания (см. табл. 24) [8, 13, 35].

Таблица 24

Препараты для лечения и профилактики гриппа

Группы лекарственных препаратов	Механизм действия/группы	Препараты
Этиотропные препараты	Блокаторы ионного канала	Ремантадин Альгирем (ремантадин в сиропе) Полирем
	Ингибиторы нейраминидазы	Оселтамивир (тамифлю) Занамивир (реленца)
	Ингибиторы слияния	Арбидол
	Ингибиторы протеаз	Контрикал Амбен ε-аминокапроновая кислота
Вирулицидные препараты		Тebroфен Флореналь Оксолиновая мазь
Препараты интерферона		Ингарон Альфарона Реаферон Человеческий лейкоцитарный ИФН
Индукторы интерферона		Арбидол Циклоферон Амиксин Кагоцел
Иммуномодуляторы		Рибомунил Ликопид Полиоксидоний
Симптоматические и патогенетические препараты	Жаропонижающие	Парацетамол Ацетилсалициловая кислота
	Деконгестанты	Фенилэфрин Псевдоэфедрин Ксилометазолин

Окончание табл. 24

	Антигистаминные	Фенирамин Супрастин Тавегил Димедрол
	Отхаркивающие	Терпингидрат Гвайфенезин Ацетилцистеин
	Противокашлевые	Декстрометорфан Кодеин Либексин
	Витамины и их аналоги	Витамины А, В, С, Е Поливитамины
Гомеопатические		Грипп-хель Алликор
Общеукрепляющие средства		Женьшень Элеутерококк Эхинацея
Комбинированные препараты		Колдрекс ТераФлю Фервекс Колдакт и др.

Представленные в табл. 24 группы препаратов используются для лечения гриппа на разных стадиях развития инфекционного процесса. Подробные характеристики основных препаратов, схемы применения и показания к использованию приводятся ниже.

8.1. ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

Несмотря на то что арсенал средств борьбы с гриппом включает в себя препараты, охватывающие практически все возможные способы влияния на инфекционный процесс, Всемирной организацией здравоохранения для лечения и профилактики гриппа рекомендовано применение

препаратов этиотропного действия, оказывающих непосредственное влияние на вирусную репродукцию. Сейчас в мире используются два поколения таких препаратов [103]. Первое поколение представлено хорошо известными ремантадином и применяемым в Европе и США сходным с ним амантадином. К препаратам второго поколения относятся ингибиторы нейраминидазы — занамивир и оселтамивир.

Важным достижением современной фармакотерапии гриппа явилось создание отечественного рекомбинантного интерферона -гамма (ингарон) — препарата первого уровня защиты при гриппозной инфекции, вызванной в том числе и особо патогенными вирусами гриппа птиц.

Кроме них, в России широко используется ряд других препаратов, на которых мы остановимся далее.

8.1.1. Ремантадин, альгирем

До 60-х годов XX в. не было специфических лекарственных средств для лечения гриппозной инфекции. Используемыми в то время препаратами удавалось лишь облегчить симптомы заболевания. В 60-х годах появился первый этиотропный препарат для лечения гриппа — амантадин.

История открытия и разработки производных адамантана (ремантадин, амантадин, дейтифорин, адапромид) интересна и поучительна. Адамантан был открыт в 1933 г. чехословацкими исследователями С. Ландой и В. Михачеком при изучении состава нефти. Из тонны нефти было выделено всего несколько граммов этого вещества. Были установлены состав и строение открытого углеводорода; ученые дали ему название «Адамантан». Однако малая доступность нового вещества не позволила в те годы провести масштабные исследования его свойств. В 1960 г. фирма «Дюпон» запатентовала процесс, в результате которого выход адамантана составлял уже 42%. После этого адамантан стал доступен; начались исследования его химических и биологических свойств; синтез его производных.

Амантадин изначально разрабатывался и применялся для лечения болезни Паркинсона. В 1963 г. Jackson и др. [101] сообщили о его противогриппозной активности. После этого началось его использование для лечения и профилактики гриппа типа А.

Ремантадин (α -метил-1-адамантанметиламин) (рис. 18), производное адамантана, был открыт в 1965 г. в США в ходе выполнения первой скрининг-программы по поиску активных противовирусных соединений. Однако для лечения «азиатского гриппа» А (H2N2) первым в США был лицензирован амантадин (аминоадамантан), применение которого было приостановлено в 1968 г., после того как в эпидемический процесс включилась новая антигенная разновидность «гонконгского гриппа» — А (H3N2). Только с 1976 г. в США амантадин был разрешен для лечения гриппа, вызванного вирусом типа А.

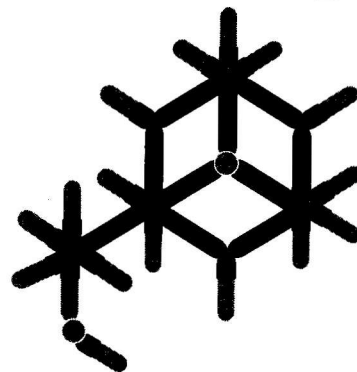


Рис. 18. Структурная формула ремантадина

В значительной степени этому способствовали исследования ремантадина, синтезированного по оригинальной технологии Я.Ю. Полисом в Институте органического синтеза АН Латвийской ССР в 1969 г. По инициативе и под непосредственным руководством акад. А.А. Смородинцева было начато всестороннее экспериментальное изучение противовирусных и токсико-фармакологических свойств отечественного ремантадина в НИИ гриппа Минздрава СССР [53].

По результатам исследований, выполненных в НИИ гриппа совместно с Институтом вирусологии им. Д.И. Ивановского, были выявлены высокая противовирусная активность и широкий спектр действия ремантадина (см. рис. 18) в отношении РНК-содержащих вирусов, в частности вируса гриппа типа А. Отечественными учеными были проведены также исследования по расшифровке механизмов противовирусного действия ремантадина. В 1975 г. ремантадин отечественного производства был разрешен для лечения гриппа А, и по настоящее время препарат успешно применяется для лечения и профилактики гриппозной инфекции.

Первые клинические испытания терапевтической эффективности ремантадина у больных гриппом А(H2N2) в период 1969 г. выявили лечебную эффективность ремантадина, особенно при раннем (в первые сутки заболевания) его применении. В дальнейшем многими исследователями на большом контингенте больных в период различных эпидеми-

ческих вспышек гриппа была подтверждена его лечебная и профилактическая активность в отношении заболеваний, вызванных гриппом типа А. Назначение ремантадина большим гриппом, по данным многочисленных исследований, способствовало нормализации температуры в более короткие сроки, уменьшению явлений интоксикации, исчезновению катаральных симптомов, профилактике осложнений, уменьшению общей продолжительности заболевания. Были испытаны различные схемы терапевтического приема ремантадина, установлена оптимальная лечебная доза — 200 мг/сут для взрослых [29].

Изучение профилактической эффективности ремантадина свидетельствует о достоверном снижении заболеваемости гриппом более чем на 50% в условиях профилактического приема препарата и об ослаблении тяжести клинического течения заболевания у лиц, ранее принимавших ремантадин. Установлена оптимальная профилактическая доза ремантадина — 50 мг/сут при ежедневном приеме [29].

Изучение механизмов действия препаратов адамантанового ряда проводили многие годы, и понимание их действия было связано с общими молекулярно-биологическими представлениями о репликативном цикле вирусов гриппа.

Ремантадин является препаратом строго направленного действия на вирусспецифическую мишень, локализованную в трансмембранной области минорного поверхностного белка М2 вируса гриппа [33, 35].

Немного выступающий на поверхность вирусной частицы между шипами НА и NA белок М2 формирует в виде гомотетрамеров ионные каналы, пропускающие поток H^+ внутрь вирионов. При этом происходит градиентное понижение рН с 7,0 до 5,0–6,0, при котором структуры вириона дезагрегируются и комплексы РНП освобождаются от внешних оболочек, что необходимо для последующей реализации вирусной программы в ядрах и цитоплазме зараженной клетки. Молекула ремантадина, соответствующая по размерам диаметру ионного канала, перекрывает поступление протонов и блокирует снижение рН с физиологических значений до кислых в интервале рН 5,0–6,0, при которых возможна репродукция вируса гриппа на ранних этапах.

Вследствие подавления активности ионного канала вируса гриппа останавливается поток протонов через мембраны вирионов и эндосом. В результате нарушается процесс диссоциации белка М1 (основного матриксного протеина) и не происходит высвобождения нуклеокапсида и, следовательно, его транскрипционной активации [35].

Что касается одного из компонентов механизма действия препаратов адамантанового ряда, то, являясь мембрано- и лизосомотропными агентами, подобно слабым основаниям типа NH_4Cl , они накапливаются в мембранах и препятствуют конформационным изменениям НА, необходимым для протеолитической активации функции «слияния» НА2 с клеточными мембранами [35].

Таким образом, по мнению многих исследователей, препараты адамантанового ряда блокируют процесс декапсидации вируса гриппа простым увеличением рН [33, 59, 79], изменяя протонирование вышеуказанных доменов, и изменением баланса в лизосомах, где происходит протеолитическая активация декапсидации. По-видимому, этот процесс намного сложнее, поскольку «слияние» НА с клеточной мембраной обнаружено также при нейтральных значениях рН, при этом отмечена зависимость от состава липидов вирусных и клеточных мембран. Более того, существенным является действие рН на диссоциацию липопротеиновой мембраны вирионов и, следовательно, освобождение нуклеопротеида [35].

Вместе с тем известно, что ремантадин в модельных системах *in vitro* с фосфолипидными липосомами препятствует интеграции белка М1 в липидный слой [59], что свидетельствует о том, что ремантадин является мембранотропным агентом, препятствующим процессам самосборки и интеграции в мембраны амфифильных доменов вирусных белков.

Работа, опубликованная И.Г. Харитonenковым (1988), является одним из наиболее выдающихся исследований, так как в модельных экспериментах было впервые доказано, что, с одной стороны, белок М2, играющий ключевые функции на ранних этапах инфекции, блокируется ремантадином. С другой стороны, белок М1 — основной мембранобразующий белок вируса гриппа, в процессе мембранной интеграции чувствителен к изменениям градиента рН. Именно белок М1 является основным «интермедиатом» в транскрипционной активации генома вируса гриппа, поэтому его диссоциация (отделение) от вирусной РНК в условиях резкого снижения рН при оптимальном функционировании белка М2 (его протонной помпы) и является мишенью действия ремантадина, т. е. определяет конечный механизм ингибирующего эффекта производных адамантана на репликацию вирусов гриппа типа А. К этому следует добавить, что ремантадин адамантановым ядром прочно связывается с так называемым адамантансвязывающим сайтом белка М2. Эта связь необратима, поэтому ремантадин можно отнести к суицид-

ным для белка М2 ингибиторам. Именно этим и объясняются высокая специфичность ремантадина в отношении вирусов гриппа А и его высочайшая эффективность при лечении гриппозной инфекции [11, 35].

Если проанализировать вероятные воздействия ремантадина на заключительную стадию репликативного цикла вируса гриппа — созревание и почкование вирусных частиц, то можно легко убедиться, что данный процесс более уязвим по сравнению с декапсидацией. Ремантадин может вмешиваться в некоторые из перечисленных межмолекулярных взаимодействий в процессе самосборки вирусных частиц [11, 35].

Расшифровка молекулярных механизмов действия ремантадина стимулировала начало синтеза препаратов с независимым механизмом действия, но с идентичным эффектом на функцию ионного канала, образуемого белком М2. В настоящее время в Институте гриппа РАМН развиваются новые исследования по целенаправленному конструированию нового поколения адамантильных производных в качестве ингибиторов вирусной репродукции.

Ремантадин при пероральном введении в дозе 200 мг/день всасывается в кровь в течение 0,6–1,2 ч, через 2–4 ч после приема концентрация в плазме достигает максимального уровня — 300–400 нг/мл, причем значительное количество препарата накапливается в тканях верхних дыхательных путей — основном месте репродукции вируса гриппа. Однако из-за относительно высокой токсичности внутривенное и внутримышечное введение препарата невозможно, что ограничивает его использование при тяжелом и осложненном гриппе.

Ремантадин в 10 раз быстрее, чем амантадин, проникает через гематоэнцефалический барьер в ткань мозга. Период полураспада препарата в организме составляет 20–37 ч, 65% препарата подвергается метаболическим превращениям в печени, до 20% препарата — в почках. От 2 до 20% выводится через почечную экскрецию в неизмененном виде, до 90% — в виде гидроксированных, глюкоронидных и конъюгированных метаболитов. Незначительные нарушения функции печени не оказывают существенного влияния на общие показатели фармакокинетики и динамику метаболических превращений ремантадина, которые не изменяются и при однократном приеме аспирина и анальгетиков.

При передозировке ремантадина (превышение суточной дозы не менее чем в 5 раз) наблюдаются реакции со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем (тремор, судороги, экстрасистолия).

Высокая специфичность взаимодействия ремантадина с одной строго локализованной мишенью приводит к селекции в организме резистентных вариантов при единичных мутациях в гидрофобной области белка М2 вирусов гриппа А. При профилактическом применении ремантадина резистентность к препарату не формируется, при терапевтическом — развивается в 10–20 % случаев. Так, иногда это является причиной увеличения длительности заболевания на 1–2 дня у взрослых с нормальным иммунным статусом и причиной продолжительного выделения вирусов у пациентов со сниженным иммунитетом.

Эффективность химиотерапии гриппа ремантадином удается повысить, если применять препарат сразу же после появления характерных симптомов заболевания (1-е сутки). Проведение полного курса лечения (табл. 25) позволяет максимально подавить репродукцию вируса и предотвратить распространение сформированных в процессе лечения резистентных вариантов.

Таблица 25

Способ применения и дозы ремантадина для лечения и профилактики гриппа

Препарат	Лечение	Профилактика	Противопоказания
Ремантадин	<p>Взрослым <i>per os</i> — после еды по 100 мг 3 раза в 1-й день, во 2-й и 3-й — по 100 мг 2 раза в день, в 4-й — по 100 мг 1 раз в день.</p> <p>В 1-й день болезни возможен прием однократно в дозе 300 мг.</p> <p>Детям 7–10 лет — по 50 мг 2 раза в день, 11–14 лет — по 50 мг 3 раза в день.</p> <p>Курс — 5 дней</p>	<p>Взрослым по 50 мг <i>per os</i> 1 раз в день, ежедневно в течение 10–15 дней</p>	<p>Острые заболевания печени и почек, беременность, тиреотоксикоз</p>

В течение нескольких последних лет отечественными учеными велись работы по снижению токсичности ремантадина и созданию формы препарата, максимально приспособленной для детей [34, 35, 45]. Результатом разработок, выполненных в НИИ гриппа РАМН совместно с организациями Российской академии медицинских наук, явилось создание полимерного препарата альгирем, выгодно отличающегося от своего мономерного аналога — ремантадина. Альгирем, сохраняя спектр противовирусной активности своего предшественника, малотоксичен и, следовательно, хорошо переносится пациентами [11, 35, 37, 43, 60]. Кроме того, растворимая форма лекарства в сочетании с альгинатом натрия в сахарном сиропе предпочтительна в педиатрической практике. В зависимости от тяжести заболевания доза препарата может быть повышена для детей в 1,5 раза, для взрослых — в 2 раза. Подавление репродукции вируса гриппа препаратом альгирем сопровождается индукцией интерферона как второго уровня защиты, что позволяет усилить химиотерапевтическое действие препарата и предотвратить развитие таких наиболее грозных осложнений гриппа, как пневмония, которая чаще всего осложняет его течение.

Альгирем проявляет активность в отношении вируса гриппа типа А и оказывает антитоксическое действие при других ОРВИ и гриппе, вызванном вирусом типа В.

Показаниями к применению препарата являются — профилактика и раннее лечение гриппа у детей старше 1 года.

В результате проведенных исследований показано, что альгирем является эффективным средством лечения гриппа у детей в возрасте 1–7 лет. Его применение приводит к достоверному сокращению длительности интоксикационного синдрома и катаральных явлений, уменьшению тяжести клинической картины, что позволяет рекомендовать его для использования у детей во время эпидемий гриппа в качестве средства профилактики и терапии.

8.1.2. Ингибиторы нейраминидазы

Принципиально новым разделом химиотерапии вирусных инфекций стал целенаправленный дизайн ингибиторов нейраминидазы [70, 124, 136].

Еще задолго до эры молекулярного дизайна ингибиторов нейраминидазы был известен ряд соединений, включающий неспецифические

ингибиторы, высокомолекулярные и низкомолекулярные природные соединения, родственные нейраминовой кислоте, и соединения, отличные от нейраминовой кислоты. Всех их объединяло одно свойство — ингибирование нейраминидазы (NA) вируса гриппа [137].

Нейраминидаза — фермент, контролирующий путем отщепления остатков сиаловых кислот от гемагглютинаина процессы почкования и высвобождения зрелых вирусных частиц от мембран инфицированных клеток. Кроме этого, нейраминидаза играет определенную роль в начальных стадиях проникновения вирусов гриппа в клетки, т. е. в их инфицировании.

Таких ингибиторов до настоящего времени не было, поэтому данный цикл исследований представляет серьезный научный и практический интерес. Более того, эти работы имеют интересную историю эволюции подходов, венцом которой стал действительно целенаправленный (рациональный) дизайн ингибиторов с использованием данных о третичной структуре нейраминидазы вируса гриппа. Этот цикл исследований, как, впрочем, и многие другие, начался со скрининга случайных соединений (60-е года XX в.) и привел к отбору соединений, которые имели более высокое сродство к нейраминидазе по сравнению с природным субстратом [11, 13, 35]. Далее был использован чисто механистический подход — синтез соединений с известной степенью сходства с субстратом фермента. В результате были получены первичные аналоги сиаловых кислот. Отдельной вехой в разработке этих препаратов следует отметить молекулярный подход к конструированию ингибиторов нейраминидазы, который был связан с расшифровкой кристаллической структуры нейраминидазы [73, 84]. В результате был получен препарат под названием GG167 с высокой степенью сродства к нейраминидазе.

Еще до завершения всего цикла исследований, уже в 1995 г. компания Glaxo-Wellcome сообщила о новом ингибиторе нейраминидазы вируса гриппа (GG167) под коммерческим названием занамивир (рис. 19) [121]. При проведении клинических испытаний по лечению и профилактике гриппа типа А и В была выявлена более чем 80% эффективность препарата при профилактике гриппозной инфекции. При лечении гриппозной инфекции было показано, что наиболее эффективным является назначение препарата на ранних сроках инфекции, что изучалось при заражении волонтеров вирусом А/Texas/36/91 (H1N1). Сходные результаты были получены при инфицировании волонтеров вирусом гриппа типа В (В/Yamagata/16/88). При анализе эпидемии гриппа

1994–1995 гг., было установлено, что средняя продолжительность симптомов заболевания при применении данного препарата снижалась до 3–4 дней в отличие от 5–6 дней для группы плацебо [95]. Несмотря на то что в клеточных культурах был получен вирус гриппа резистентный к препарату, в клинических исследованиях появления резистентных вирусов не наблюдалось.

Необходимо отметить тот факт, что внутривенное применение препарата не вызывало токсичности или других неблагоприятных реакций [87].

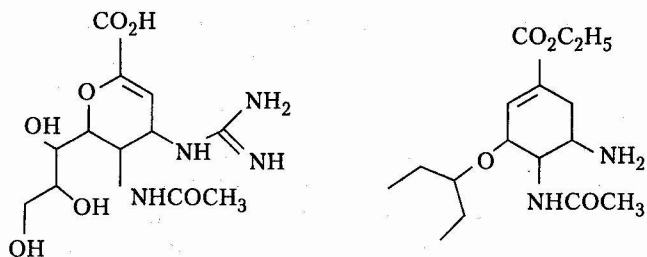


Рис. 19. Структурные формулы занамивира и оселтамивира

Первый ингибитор нейраминидазы занамивир (Relenza), выпускаемый компанией Glaxo Wellcome по лицензии компании Biota, был выпущен в продажу в Австралии в 1999 г. Создание занамивира явилось важным достижением в лечении гриппа, однако этот препарат, имеющий низкую биодоступность, при пероральном применении должен вводиться в дыхательные пути с помощью ингалятора или интраназального аэрозоля, что ограничивает его применение, в том числе при хронических респираторных заболеваниях.

Первый пероральный ингибитор нейраминидазы — оселтамивира фосфат (tamiflu), производимый компанией Roche по лицензии компании Gilead, был выпущен в продажу в Швейцарии в 1999 г. (рис. 19). Этот препарат обладает высокой биологической доступностью (30–100%) и в эксперименте при пероральном применении у крыс интенсивно накапливался в легочной ткани [85].

Клинические испытания оселтамивира, проводившиеся в период эпидемии гриппа с января по март 1998 г. в 60 медицинских центрах США, продемонстрировали высокую эффективность препарата при лечении, начатом в первые 36 ч заболевания [160]. Эти клинические

исследования показали, что одним из самых принципиальных недостатков препарата является необходимость его раннего применения. Проблема своевременного обращения за медицинской помощью и раннего лечения респираторных вирусных инфекций относится к наиболее острым проблемам практического здравоохранения. По данным НИИ гриппа РАМН, основная часть пациентов обращаются за медицинской помощью только на 2–3-и сутки, когда становится очевидным, что пациент болен не простой простудой и нельзя ограничиться лечением только жаропонижающими препаратами, однако уже с тяжелыми формами гриппа и вирусными пневмониями пациенты поступают в клинику Института гриппа РАМН только на 5-е сутки. В связи с этим ингибиторы нейраминидазы не могут быть широко использованы в реальных условиях начинающейся эпидемии. Только активная работа с населением в условиях развивающейся эпидемии (пандемии) приводит к тому, что около 10% населения начинают осознавать необходимость раннего лечения гриппа [11]. Профилактический прием и раннее лечение, когда диагноз окончательно не установлен, сильно компрометируется побочными эффектами препарата. Среди них следует отметить обширный набор неблагоприятных эффектов (табл. 26).

Таблица 26

Побочные эффекты противовирусного препарата Тамифлю

Побочный эффект	Тамифлю 2 мг/кг дважды в день N=515
Тошнота	77 (15,0%)
Диарея	49 (9,5%)
Отит	45 (8,7%)
Боли в животе	24 (4,7%)

Частота других побочных эффектов существенно ниже, но среди них более чем в 1% случаев встречаются пневмония, бронхиты, синуситы.

Анализ отдельных видов побочных эффектов свидетельствует о том, что ингибиторы нейраминидазы могут в известной степени снижать иммунитет. Отиты, к примеру, являются следствием присоединения бактериальных инфекций [11]. Поэтому, делая объективный вывод, можно утверждать — нейраминидаза вируса гриппа не является оптимальной лекарственной мишенью для подавления репродукции вируса

гриппа (ранее это уже высказывалось и обсуждалось в ряде статей и монографий) [11].

Режим применения препарата не соответствует требованиям практики здравоохранения и может сильно скомпрометировать это средство, несомненно, полезное в комплексной терапии гриппа.

Анализ эффективности тамифлю в исследованиях на инфицированных вирусом гриппа волонтерах показал, что применение препарата достоверно уменьшало длительность и тяжесть заболевания, что выражалось в следующем:

- уменьшение продолжительности заболевания в среднем на 1,5–2 дня;
- сокращение продолжительности кашля и миалгического симптома;
- снижение температуры тела уже в первые 24 ч (в группе плацебо процент больных с лихорадкой через 24 ч от начала лечения составил 39%, в группе оселтамивира (75 мг) — 26%, в группе оселтамивира (150 мг) — 21%).

Параллельные исследования, проведенные в Канаде и Европе в разгар той же эпидемии гриппа, также подтвердили эффективность оселтамивира. Кроме того, при лечении этим препаратом частота таких осложнений гриппа, как пневмония, бронхит, синусит и отит, была на 50% ниже, чем в группе плацебо.

Как известно, ингибиторы нейраминидазы в медицинской практике появились не так давно и в начале на них возлагались большие надежды. Однако, как показывает практика, для реальной оценки лекарственных средств необходимо продолжительное время и большой временной интервал клинических наблюдений.

Так, первичные сообщения о низкой вероятности появления оселтамивиррезистентных штаммов в настоящее время находят опровержения.

При изучении клинических образцов от больных, принимавших оселтамивир в период 2001–2002 гг. в Японии, были получены данные о выделении штаммов вируса, резистентных к оселтамивиру. Из 43 детей, включенных в исследование, у 7 были выделены вирусы, содержащие мутации в гене нейраминидазы, связанные с резистентностью к этому препарату, что составляет 16% [157]. Более поздние исследования, проводимые в Японии в 2004 г., показали, что у 9 из 50 детей (18%), получивших оселтамивир, были также выделены оселтамивир-резистентные штаммы вируса гриппа [11, 124].

Кроме того, в настоящее время появились сообщения об оселтамивир-резистентных штаммах вируса гриппа птиц (А/Н5N1/). В 2005 г. во Вьетнаме во время эпидемической вспышки А(Н5N1) у 2 пациентов с подтвержденным диагнозом «птичьего» гриппа и принимавших оселтамивир, были выделены штаммы вируса с мутациями в гене нейраминидазы, которые определяют высокую степень устойчивости к оселтамивиру [104].

Показанием к назначению тамифлю является лечение гриппа, вызванного вирусами типов А и В, у взрослых и детей старше 12 лет. Стандартный режим дозирования — по 75 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней. Лечение нужно начинать в первый день появления симптомов гриппа. Тамифлю можно принимать во время еды или вне связи с приемом пищи. У некоторых пациентов переносимость препарата улучшается, если его принимают во время еды.

Недавно фирма Biota (Австралия) сообщила об открытии нового ингибитора нейраминидазы, названного FLUNET. Он представляет собой димеризованный занамивир пролонгированного действия. Проведенные предклинические исследования показали, что FLUNET в сотни раз эффективнее, чем занамивир *in vitro*: он более продолжительное время задерживается в легких (эксперименты на животных) и одна профилактическая доза FLUNET защищает животное в течение 1 нед. Что касается терапевтической эффективности FLUNET, то экспериментально было показано, что 1 доза препарата превышает эффективность 2 доз занамивира [70, 136]. Предположительно использование FLUNET для профилактики гриппозной инфекции — 1 доза в неделю и для лечения гриппа — 1 доза в день. Кроме того, получены данные о клинической эффективности FLUNET в отношении не только вируса гриппа типа А и В, но и других вирусов, вызывающих острые респираторные заболевания. В настоящее время предклинические исследования находятся в завершающей стадии и идет активная подготовка к клиническим испытаниям препарата FLUNET.

Исследования в области разработки ингибиторов нейраминидазы вирусов гриппа продолжают активно развиваться, подтверждением чему является сообщение о новом продукте американской компании BioCryst Pharmaceuticals перамивире — новом внутривенном антивирусном препарате, клинические испытания которого намечены на 2006–2007 гг. При успешных испытаниях и одобрении данного препарата FDA перамивир может открыть новую веху в лечении гриппа, так

как до сих пор мы не имеем ни одного противогриппозного препарата для внутривенного лечения тяжелых форм гриппозной инфекции.

Нельзя не отдать должное исключительным возможностям построения ингибиторов на основе данных кристаллографии, так как их сродство к мишеням повышается на 5–7 порядков. Такой подход составляет фундаментальную основу современной фармакологии, которая позволяет создавать высокоселективные препараты, обращенные только на одну высокоспецифическую мишень. Подтверждением тому явилось создание ингибиторов нейраминидазы [11, 35]. Компьютерное моделирование и возможность изучения структуры нейраминидазы с помощью кристаллографии дают реальные перспективы для появления новых ингибиторов нейраминидазы.

К сожалению, история применения противовирусных препаратов, направленных на одну высокоселективную мишень (производные адамантанов, ингибиторы нейраминидазы), показывает, что при их применении существует большая вероятность развития вирусной резистентности. Для предупреждения и снижения такой вероятности необходимо помнить и выполнять следующие правила при лечении вирусных заболеваний:

- использование оптимальных дозировок лекарственных препаратов;
- проведение полного курса лекарственной терапии;
- применение препарата в оптимальные сроки заболевания;
- комбинированное использование противовирусных препаратов с различным механизмом действия.

Учитывая особенности вируса и механизмы развития инфекции, можно минимизировать риск появления резистентных штаммов и максимально эффективно проводить лечение заболевания.

Подводя итог вышесказанному, необходимо еще раз подчеркнуть, что для профилактики и лечения гриппа во многих странах мира на современном этапе разрешены и применяются противовирусные препараты двух групп — ингибиторы ионного канала (ремантадин и амантадин) и ингибиторы нейраминидазы (занамивир и оселтамивир). Общие рекомендации по клиническому использованию этих противогриппозных препаратов (по данным FDA) представлены в табл. 27.

Таблица 27

Рекомендации по клиническому применению противогриппозных препаратов (по данным FDA)

Профилактика
<ul style="list-style-type: none"> • Невакцинированные пациенты, относящиеся к группам риска. • Пациенты, относящиеся к группам риска, вакцинированные в начале эпидемии* (в течение 2 нед — для пациентов старше 9 лет и в течение 6 нед — для пациентов младше 9 лет). • Вакцинированные пациенты, относящиеся к группам риска, в случае антигенных различий эпидемического и вакцинного штаммов вируса. • Пациенты с иммунодефицитными состояниями. • Невакцинированный медицинский персонал, работающий с пациентами, относящимися к группам риска, и члены семей этих пациентов. • Медицинский персонал, работающий с пациентами групп риска во время внутрибольничной вспышки (не менее 14 дней). • Вакцинированные пациенты, относящиеся к группам риска, для обеспечения оптимальной профилактики заболевания.
Лечение
<ul style="list-style-type: none"> • При появлении симптомов гриппа.

Примечание. * Использование противогриппозных препаратов для профилактики инфекции в период формирования иммунного ответа.

В связи с возникшей угрозой пандемии «птичьего» гриппа необходимо представить реальное положение дел в области разработки противогриппозных препаратов. Как видно из приведенных выше данных и опираясь на заключения ВОЗ, только два этиотропных препарата — ремантадин и оселтамивир — в настоящее время могут быть приняты за препараты-эталон для лечения гриппа в различных его формах (от легких до тяжелых).

В конце данного раздела приводится табл. 28, в которой суммированы данные по основным противогриппозным препаратам (группа адамантанов и ингибиторы нейраминидазы), указаны их основные характеристики и выполнен сравнительный анализ этих групп препаратов.

Таблица 28

**Основные характеристики этиотропных препаратов
для лечения гриппа у взрослых**

	Адамантаны		Ингибиторы нейраминидазы	
	ремантадин	амантадин	оселтамивир	занамивир
Показания к применению	Инфекции, вызванные вирусом гриппа типа А		Инфекции, вызванные вирусом гриппа типов А и В	
Механизм действия	Блокаторы ионного канала, ингибирование ранней репликации вируса		Ингибирование нейраминидазы, ингибирование высвобождения вирусных частиц из инфицированных клеток и процессов диссеминации вирусной инфекции	
Пероральная биодоступность	Высокая		Высокая	Низкая
Пик концентрации в плазме	0,5 мкг/мл		0,5 мкг/мл	<0,06 мкг/мл
Связывание белков плазмы	40%	67%	55%	Нет
Метаболизм	Печеночный	Нет	Печеночный	Нет
Период полураспада (часы)	24–36	12–18	1–3	2,5–5
Экскреция	Почечная		Почечная	
Начало терапии	В течение первых 48 ч с момента начала заболевания (появления первых симптомов)		В течение первых 36–48 ч с момента начала заболевания (появления первых симптомов)	
Показатели эффективности лечения	Уменьшение продолжительности симптомов на 1–1,5 дня при неосложненном гриппе. Снижение риска развития осложнений		Уменьшение продолжительности симптомов на 1 день при неосложненном гриппе. Снижение риска развития осложнений	

Продолжение табл. 28

Дозы	100–200 мг/день до клинического улучшения (обычно 3–5 дней)	100 мг/день до клинического улучшения (обычно 3–5 дней)	75 мг/день до клинического улучшения (обычно 3–5 дней)	10 мг в виде ингаляций 2 раза в день до клинического улучшения (обычно 3–5 дней)
Предупреждения и противопоказания	Снижение дозы до 100 мг/день рекомендуется для пациентов: – с нарушениями функций печени; – с клиренсом креатинина < 30 мл/мин; – с побочными эффектами на дозу 200 мг/день. Пациенты с незначительными нарушениями функций печени и почек могут применять дозы выше 100 мг/день под наблюдением врача. Противопоказан беременным	Регулирование дозы для пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин. Противопоказан пациентам с обострением хронических заболеваний, беременным	2 дозы занамивира могут быть применены в 1-й день заболевания с интервалом не менее 2 ч. Снижение дозы рекомендуется для пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин. Нет данных о фармакокинетике препарата у пациентов с нарушениями функции печени. Пациенты с хроническими респираторными заболеваниями (астма, хронические обструктивные заболевания легких) при использовании занамивира должны находиться под наблюдением врача. Противопоказан беременным	

Окончание табл. 28

Побочные эффекты	Амантадин вызывает побочные эффекты со стороны ЦНС (5–30%) и желудочно-кишечного тракта. Ремантадин — нарушения ЖКТ, ЦНС (<4%)		Побочные эффекты: раздражение слизистых носа, горла, тошнота, рвота (8–15%)	
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами	Не наблюдалось	Стимуляторы ЦНС, антигистаминные, антихолинергические	Не наблюдалось	Не наблюдалось
Резистентность	В 10–20% случаев развивается резистентность		Формирование резистентности ниже, чем для адамантанов (короткий период наблюдений)*	
Стоимость курса лечения (5–7 дней)	Ремантадин — 30 рублей		Тамифлю (оселтамивир) — 1800 рублей	
Преимущества и недостатки	<p>Преимущества: Низкая стоимость Используется для лечения и профилактики с 7 лет, в виде сиропа — «Альгирем» — для детей с 1 года. Выпускается в разных формах — таблетки, сиропы. Долгий период клинических наблюдений.</p> <p>Недостатки: — эффективен только в отношении типа А; — побочные эффекты; — резистентность</p>		<p>Преимущества: Эффективны в отношении типов А и В. Формирование резистентности ниже, чем для адамантанов (короткий период наблюдений)*.</p> <p>Недостатки: — высокая стоимость; — профилактика (оселтамивир) только с 13 лет, лечение — с 18 лет; — занамивир не разрешен для лечения детям до 7 лет, не разрешен для профилактики; — ограничено применение занамивира при хронических заболеваниях респираторного тракта; — короткий период клинического использования. Побочные эффекты</p>	

Примечание. * Появились сообщения о выявлении оселтамивир-резистентных штаммов среди эпидемических изолятов вируса гриппа (16–18%) [127, 157] и штаммов «птичьего» гриппа H5N1 во Вьетнаме [104].

Как видно, набор этиотропных препаратов для лечения и профилактики гриппозной инфекции не очень велик, и все они не лишены недостатков. Поэтому поиск и разработка новых противогриппозных препаратов остаются актуальной проблемой терапии гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний.

8.1.3. Арбидол

Препарат, в равной степени активный против вирусов гриппа типа А и В, появился в России в 80-е годы, это был арбидол (аналог азотистых оснований) (рис. 20), созданный во Всероссийском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (ВНИХФИ) и разрешенный Фармкомитетом МЗ РФ к клиническому применению у взрослых. В отличие от ремантадина он практически не имел побочных эффектов. В дальнейшем оказалось, что арбидол действует против многих вирусов, вызывающих ОРВИ. Такую широкую активность препарата связывают с его способностью стимулировать синтез интерферона.

Препарат арбидол синтезирован на основе индола — природного соединения, использованного в целом ряде фармакологических средств, например индометацина. Арбидол — противовирусный препарат, представляющий собой 1-метил-2-фенилтиометил-3-этоксикарбонил-4-диметиламинометил-5-гидрокси-6-броминдол (см. рис. 20). Он является одним из сильно замещенных производных индола и проявляет широкий спектр противовирусной активности. Анализ механизмов

действия этого препарата на репродукцию вирусов гриппа типов А и В показал, что, по крайней мере, в отношении вирусов гриппа типа А данный препарат достаточно специфично распознает молекулы гемагглютинина области N-конца HA2 (рис. 21). Однако эти данные не исключают наличия других молекулярных мишеней,

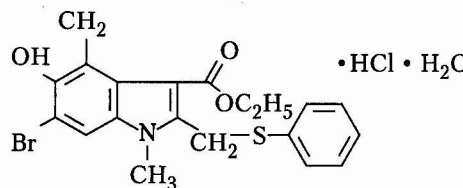


Рис. 20. Структурная формула арбидола

включая компоненты сигнальных систем клеток, в частности протеинкиназ [11].

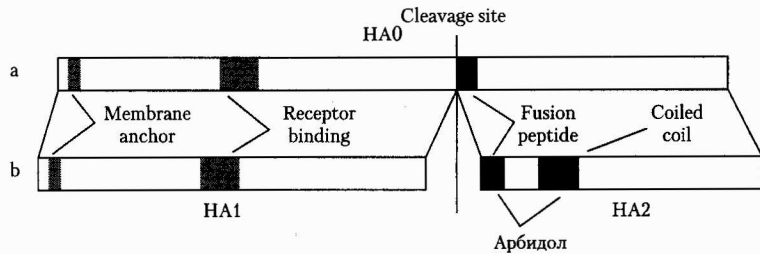


Рис. 21. Физическая карта гемагглютинина вирусов гриппа и его протеолиз

Считается, что одним из важнейших факторов противовирусной активности арбидола является его стабилизирующее действие на клеточную мембрану, что предотвращает проникновение вируса в клетку [11, 12]. Вместе с тем, несмотря на его высокую противовирусную активность, он недостаточно изучен в отношении молекулярных механизмов действия.

Однако были получены данные, которые позволили сделать вывод о том, что арбидол ингибирует слияние липидной оболочки вируса гриппа с плазматическими мембранами клетки, индуцируемое низким уровнем pH, что может быть обусловлено встраиванием препарата в липидные мембраны и влиянием на конформационные изменения гемагглютинина (HA). Недавно установлено, что молекула арбидола имеет два сайта посадки в молекуле гемагглютинина. Один сайт в непосредственной близости от пептида слияния (рис. 21) становится доступным в молекуле HA2 при его протеолизе и образовании «атакующего» комплекса. Второй сайт посадки находится в домене, который обозначен на рис. 21 как домен «Coiled-coil» — скрученной спирали, играющей ключевую роль в образовании тримеров HA и фьюзогенной активности [11].

На рис. 21 обозначен сайт HA2 предполагаемого взаимодействия с арбидолом. Важно отметить, что сайты докинга арбидола в молекуле HA высококонсервативны в силу их критического значения для функции этого ключевого вирусного белка, поэтому для получения резистентных мутантов необходимо проведение более 35 пассажей в жестких условиях. Мутации в указанных доменах снижают инфекционную активность вируса [11]. Частота возникновения мутаций столь мала, что их картирование потребовало специальных исследований в течение 2 лет [Alan Hay, 2003–2005, неопубликованный отчет]. Такой механизм

действия объясняет сохранение противовирусной активности препарата и на поздних стадиях вирусной инфекции, а фактически в течение всего репродуктивного цикла вируса.

Одним из уязвимых этапов репродукции вируса гриппа при действии арбидола является ингибирование слияния липидной оболочки вируса с мембранами эндосом, происходящее внутри клеток в физиологических условиях (pH 7, 4) при освобождении генетического материала вируса от наружных белков и липидной оболочки [11, 35].

Таким образом, арбидол опосредованно ингибирует освобождение вирусного нуклеокапсида.

В ряде исследований было показано, что арбидол проникает в неизмененном виде как в незараженные, так и в зараженные клетки и определяется в ядерной и в цитоплазматической фракциях. Выявленная локализация арбидола в клеточном ядре связана с воздействием препарата на один из этапов синтеза клеточных и вирусспецифических макромолекул. Нарушенный синтез клеточных макромолекул обратим и быстро восстанавливается при прекращении действия препарата. Показано, что угнетение синтеза ДНК происходит уже через 15 мин после его введения, достигая максимума к 30 минутам. Синтез РНК ингибируется медленнее, эффект нарастает в течение 24 ч. При этом арбидол не образует комплекса с ДНК и не проявляет интеркалирующих свойств в отношении ДНК или РНК [35].

Изучение механизма действия арбидола, проведенное в различных научно-исследовательских институтах, показало многофакторность действия этого препарата на организм. Арбидол выступает как иммуномодулятор, индуцирует продукцию эндогенного интерферона и активизирует фагоцитоз. Кроме того, он оказывает антиоксидантное действие, защищая клетку от воздействия перекисных соединений и радионуклидов [5]. В исследованиях, проведенных под руководством академика А.Ф. Циба в Обнинском институте медицинской радиологии, были получены данные об антимиетастатическом действии этого препарата и его противоопухолевой активности.

Под влиянием арбидола происходит индукция выработки интерферона. Кроме того, были получены данные об иммуномодулирующей активности арбидола, проявляющейся в повышении общего количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Следует отметить, что в данном случае речь идет о нормализации показателей у лиц с исходно сниженным числом CD3- и CD4-клеток, при отсутствии влияния на общее количество

T-лимфоцитов и T-хелперов у лиц с нормальным функционированием клеточного звена иммунитета [7].

Было подтверждено также стимулирующее действие арбидола на фагоцитарное звено иммунитета и активацию естественных киллеров [51, 56].

Клинические испытания арбидола были проведены в ведущих учреждениях России: НИИ гриппа РАМН, НИИ вирусологии им. Д.И. Иванковского РАМН и НИИЭМ им. Пастера. Они показали высокую эффективность препарата при его применении в период эпидемий для профилактики и лечения гриппа, вызванного вирусами гриппа типов А и типа В. В исследованиях, проводившихся в течение нескольких лет, приняли участие около 9 тыс. взрослых и более 500 детей от 6 мес и старше (табл. 29, 30) [3, 6, 12].

В табл. 29 приводятся данные по профилактической эффективности арбидола в отношении вирусов гриппа типа А.

Таблица 29

Показатели эффективности экстренной профилактики арбидолом в период эпидемии гриппа типа А (данные Института Пастера)

Препараты	Число больных гриппом		Индекс эффективности
	Абс.	%	
Арбидол:			
а) по 2 таблетки 1 раз в неделю (n=127);	19	15,0**	1,6*
б) по 2 таблетки 2 раза в неделю (n=118);	9	7,7****	3,1****
в) 1 таблетка ежедневно (n=136)	16	11,8	2,0**
Ремантадин:			
1 таблетка ежедневно (n=77)	6	7,8	3,1****
Плацебо (n=143)	34	23,8	—

Примечание. * Разная достоверность при уровне доверия: $p = 0,066-0,067$; ** $0,001 < p < 0,01$; *** $p < 0,001$. **** Различия статистически достоверны ($p < 0,01$).

В табл. 30 приведены показатели эффективности арбидола при профилактическом приеме в отношении вируса гриппа типа В.

Таблица 30

Эффективность арбидола при профилактике гриппа типа В

Показатели	Группа	
	основная	Плацебо
1. Заболеваемость на 100 чел.	2,1**	15,8
2. Индекс эффективности	7,5**	—
3. Коэффициент эффективности	86,3*	—
4. Иммунологические показатели:		
а) удельный вес гриппа В;	7,1	16,1
б) титры антител парных сывороток (1/2 сыворотки);	19,7/79,0	18,7/194,0
в) кратность прироста антител	4,0	9,7

Примечание. * Разная достоверность при уровне доверия: $p = 0,066-0,067$.

**Различия статистически достоверны ($p < 0,01$).

Изучение терапевтической эффективности арбидола [3, 6, 12] показало, что использование препарата с лечебной целью позволяет:

- предотвратить тяжелое течение гриппа и других ОРВИ;
- сократить длительность течения гриппа и других ОРВИ (на 2–2,6 дня по сравнению с группой, получавшей симптоматическое лечение);
- снизить частоту осложнений и обострений хронических заболеваний в 2 раза, что особенно важно для детей и лиц пожилого возраста.

Арбидол разрешен для применения в качестве средства профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ у детей и взрослых. В табл. 31 приведены схемы лечения арбидолом для разных возрастных групп.

В качестве профилактического средства в период эпидемий гриппа и ОРВИ арбидол применяют по следующей схеме: 0,05–0,1–0,2 г в соответствии с возрастом (см. табл. 32) ежедневно в течение 10–14 дней.

Таблица 31

**Режим терапии арбидолом при гриппе (неосложненные формы)
и других ОРВИ**

Возрастные группы	Курсовая лечебная доза
Дети от 2 до 6 лет	0,05 г 3 раза в день до еды в течение 3 дней
Дети от 6 до 12 лет	0,1 г 3 раза в день до еды в течение 3 дней
Все лица в возрасте старше 12 лет	0,2 г 3 раза в день до еды в течение 3 дней

Таблица 32

**Режим профилактического приема арбидола во время эпидемического
подъема заболеваемости гриппом**

Возрастные группы	Курсовая лечебная доза
Дети от 2 до 6 лет	0,05 г 1 раз в день в течение 10–14 дней
Дети от 6 до 12 лет	0,1 г 1 раз в день в течение 10–14 дней
Все лица в возрасте старше 12 лет	0,2 г 1 раз в день в течение 10–14 дней

Препарат хорошо переносится и не имеет противопоказаний, кроме повышенной чувствительности к препарату. Препарат применяют, начиная с 2-летнего возраста.

Молекула арбидола детально изучена в отношении корреляции структуры и функции. Доказана роль отдельных заместителей в проявлении его противовирусной активности в ряду более 100 соединений. В настоящее время разработаны аналоги, обладающие уникальным сочетанием фармакологических свойств и пролонгированным антивиральным действием [11].

Несомненно, важным качеством арбидола является то, что он совместим с противовирусными препаратами, антибиотиками и другими средствами традиционного лечения вирусных и бактериальных заболеваний [10].

8.1.4. Вирулицидные препараты

Что касается вирулицидных препаратов, то в основном они применяются при лечении герпетических и аденовирусных поражений глаз и кожи. В то же время препараты из этой группы, такие как оксолин, флореналь, теброфен, были исследованы в отношении их эффективности при гриппозной инфекции.

Так, оксолин — синтетическое производное группы нафталина — получен в 1964 г. в Научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте. Многие клиницисты советуют применение оксолиновой мази в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе. Оправданы ли эти назначения?

Клиническая апробация препарата обнаружила его безвредность и выявила его активность при лечении некоторых вирусных поражений глаз и кожи.

Как показали экспериментальные исследования, оксолин обладал высокой нейтрализующей активностью в отношении вируса гриппа в опытах *in vitro* и на куриных эмбрионах. Были проведены клинические испытания его эффективности при гриппозной инфекции. Эффективность препарата оценивали по его влиянию на длительность основных клинических симптомов болезни — лихорадки, интоксикации, катаральных явлений [1]. В результате проведенных наблюдений были получены следующие данные:

- местное применение оксолина не влияло на продолжительность лихорадки и интоксикации;
- применение оксолина сказалось в сокращении длительности насморка и сопровождалось уменьшением экссудации и улучшением носового дыхания.

В клинических исследованиях, касающихся профилактической активности оксолина в период эпидемий гриппа, в различных организациях, в том числе и в НИИ гриппа, было показано, что эффективность оксолина зависела от условий его применения. При нерегулярном использовании препарата эффективности не наблюдалось. Регулярное применение оксолиновой мази (2 раза в день в течение 20 дней) приводило к более легкому течению заболевания, что выражалось в уменьшении продолжительности температурной реакции [35, 40].

Изучение противогриппозной активности соединений различных химических рядов позволило установить отчетливое противовирусное

действие соединений ароматического ряда. Такие препараты, как флореналь и теброфен, являются вирулицидными препаратами широкого спектра действия, хотя наиболее эффективно проявили себя в отношении вируса простого герпеса и аденовирусов и обладают примерно одинаковым терапевтическим потенциалом. Что касается противогриппозного действия, то проведенные клинические исследования показали, что флореналь, а особенно теброфен обладают определенной лечебной эффективностью — купированием катарального синдрома [46].

Клинические испытания 0,5% мази флореналья и теброфена не выявили профилактической эффективности препаратов по клиническим показателям и свидетельствовали о незначительной противовирусной активности теброфена и флореналья по серологическим показателям.

Однако, анализируя структурную формулу флореналья, становится очевидным, что препарат является противовирусным предшественником нового индуктора интерферона класса флуоренов — амиксина, который в настоящее время стал широко рекламироваться и использоваться при гриппозной инфекции. Если учесть определенное сходство флореналья с амиксином, обсуждаемым далее, то, по нашим представлениям флореналь может проявлять способность к индукции интерферона, однако он лишен заместителей, способных придать ему ДНК-связывающие свойства [13, 35].

Таким образом, полученные данные не позволяют отнести описанные выше соединения к средствам специфической терапии гриппа. Однако, учитывая определенное облегчение состояния пациентов (купирование катарального синдрома, сокращение длительности насморка), возможно рекомендовать эти препараты в качестве симптоматических средств при лечении гриппа.

Несомненно очевидны преимущества местного применения препаратов (в виде мазей, капель, спреев) при профилактике и лечении респираторных вирусных заболеваний. Учитывая тот факт, что входными воротами для вирусов и первой линией обороны организма в ответ на вирусинфицирование являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей, разработка и применение данных лекарственных форм — перспективное и оправданное направление в клинической практике респираторных вирусных заболеваний. В этом направлении весьма успешно используются препараты интерферонов в виде капель, спреев и мазей, на которых мы остановимся в следующем разделе.

8.2. ИНТЕРФЕРОН И ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА

Среди новых препаратов для лечения и профилактики вирусных инфекций продолжают привлекать особое внимание препараты интерферона, иммуномодуляторы и индукторы интерферона [19, 144].

В последнее время значительные усилия направлены на разработку и изучение специфических средств, стимулирующих иммунные реакции организма. Стало очевидным, что положительное действие различных лекарственных веществ можно объяснить их способностью повышать общую сопротивляемость организма или его неспецифический иммунитет, а также влиять на специфические иммунные реакции [13, 22, 35, 42, 44].

Особенно важным стало в последнее время изучение иммунологических свойств эндогенных соединений, вырабатываемых самим организмом, — лимфокинов [42].

Одними из наиболее важных эндогенных иммуностимуляторов являются интерфероны — природная система защиты клеток от вирусной инфекции. В связи с этим как весьма перспективную группу противовирусных препаратов можно рассматривать индукторы интерферона. Они представляют собой весьма разнородную группу высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, объединенных способностью вызывать образование интерферона [18, 19, 20, 28].

Индукторы интерферона сочетают в себе ряд положительных качеств — высокий уровень и широкий спектр специфической активности, достаточную длительность противовирусного действия, высокий терапевтический индекс, способность подавлять вирусную репродукцию в дозах, значительно более низких, чем дозы, подавляющие синтетические процессы в собственных клетках хозяина [19, 80]. Индукторы интерферона обладают антитуморогенным, противовирусным, иммуномодулирующим и другими свойствами [11, 35]. Способность индуцировать интерферогенез обнаружена у широкого круга агентов различной природы, в том числе у вирусов и микроорганизмов, их компонентов, а также у полианионов различной природы и некоторых низкомолекулярных веществ [2, 17].

В результате целенаправленного скрининга среди соединений различной природы (флуорены, акридоны, аналоги госсипола, сополимеры пирана, синтетические полинуклеотиды, природные двуспиральные РНК и др.) выявлен ряд перспективных индукторов интерферона, име-

ющих достаточно высокий химиотерапевтический индекс и эффективных при лечении и профилактике вирусных заболеваний [18, 44, 52]. Тот факт, что некоторые из них являются официальными препаратами (например, эуфиллин, но-шпа, папаверин, дибазол и др.) определяет возможность их использования для борьбы с вирусными инфекциями уже в настоящее время, учитывая их важнейшее свойство — универсально широкий диапазон противовирусной активности [13, 18].

Отдавая должное препаратам интерферонов и индукторам интерферонов, необходимо иметь в виду, что эти препараты совместимы с антибиотиками, противовирусными средствами и рекомбинантными лимфокинами и занимают совершенно определенное место в терапии вирусных инфекций как корректоры иммунитета в период развития иммунного ответа на инфекционный процесс для эффективного завершения терапии и предотвращения хронизации процесса, осложнений и рецидивов.

8.2.1. Интерфероны I и II типов

Интерфероны занимают лидирующее положение среди используемых для иммунорегуляции препаратов, так как для них свойствен чрезвычайно широкий спектр иммуномодулирующего действия.

Многообразие обнаруженных и изученных к настоящему времени физиологических функций ИФН послужило основой для широкого применения препаратов интерферона при различных заболеваниях. При этом основные выявленные эффекты ИФН можно разделить на противовирусные, антимикробные, антипролиферативные (в том числе анти опухолевые), иммуномодулирующие и радиопротективные.

В настоящее время наиболее изучены три основных класса интерферонов: ИФН-альфа, ИФН-бета, ИФН-гамма.

ИФН-альфа и ИФН-бета относятся к интерферонам I типа. ИФН-гамма — к интерферонам II типа [22].

Интерфероны представляют собой обширную группу белков, проявляющих в первую очередь противовирусные свойства, и все три класса ИФН в той или иной степени вносят вклад в формирование первичной противовирусной защиты и в последующее развитие специфического иммунного ответа. Ниже суммированы основные биологические эффекты интерферонов — альфа, бета и гамма.

Основные биологические эффекты интерферонов:

- 1) подавление размножения внутриклеточных инфекционных агентов вирусной и невирусной природы (хламидии, риккетсии, бактерии, простейшие);
- 2) антипролиферативная активность;
- 3) антитуморогенный эффект;
- 4) антимутагенный эффект;
- 5) антиоксидантное действие;
- 6) радиопротективный эффект;
- 7) подавление или усиление продукции антител;
- 8) стимуляция макрофагов, усиление фагоцитоза;
- 9) усиление цитотоксического действия сенсibilизированных лимфоцитов на клетки-мишени;
- 10) активация естественных киллерных клеток;
- 11) стимуляция освобождения гистамина базофилами;
- 12) усиление синтеза простагландинов;
- 13) усиление формирования антигенов главного комплекса гистосовместимости;
- 14) усиление цитотоксического действия двухнитевых РНК;
- 15) усиление или ингибирование активности ряда клеточных ферментов;
- 16) подавление гиперчувствительности замедленного типа;
- 17) многочисленные изменения клеточных мембран;
- 18) индукция процессов дифференцировки и пролиферации лимфоцитов и макрофагов.

Следует специально остановиться на существующих прямых связях интерфероновой и иммунной систем, что чрезвычайно важно в противостоянии организма вирусным инфекциям. Показано, что ИФН стимулируют фагоцитоз, активность естественных киллеров, экспрессию главного комплекса гистосовместимости. В то же время они регулируют образование антител, развитие анафилактического шока, воспалительные реакции, гиперчувствительность замедленного типа, пролиферацию лимфоцитов, реакцию связывания комплемента. Необходимо отметить, что механизмы реализации противовирусного действия интерферонов I и II типов различны, и можно с уверенностью сделать вывод, что интерфероны I и II типов, проявляя свои биологические свойства, взаимодополняют и взаимозаменяют друг друга в процессе реализации противовирусного ответа организма.

Доказано, что система ИФН, являясь важнейшим механизмом естественного иммунитета, представлена практически в каждой клетке организма и направлена на распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации.

Интерфероны действуют не прямо на геном клетки, а через клеточные мембраны, т. е. дистанционно. ИФН не спасает клетки, пораженные вирусом, но предохраняет окружающие здоровые клетки от вирусной инфекции [22].

Система интерферонов воздействует на различные стадии вирусной репликации, включая проникновение вируса в клетку, «разделение», транскрипцию, трансляцию и выход зрелых вирионов из клетки. Чаще всего интерфероны воздействуют на несколько стадий вирусной репликации.

Эти свойства ИФН легли в основу клинического использования интерферонов для лечения заболеваний вирусной этиологии. Препараты ИФН (Альфаферона, Ингарон) нашли применение и в профилактике респираторных вирусных инфекций. В табл. 33 систематизированы данные по применению препаратов интерферона для лечения и профилактики вирусных инфекций.

Проведены обширные клинические испытания интерферонов, доказывающие их лидирующие позиции при таких массовых и плохо контролируемых инфекциях как острые респираторные вирусные инфекции, герпес и особенно гепатиты В и С [22].

Таблица 33

Клиническое использование интерферонов в лечении вирусных и других инфекций

Интерфероны	Клиническое использование
Интерфероны-альфа и -бета	Хронический гепатит В
	Гепатит С
	Герпес Зостер
	Папилломавирус
	Риновирусы (профилактика)
	Бородавки
Интерферон-гамма	Лепра
	Лейшманиоз
	Токсоплазмоз
	Хронический гранулематоз

По данным литературы, более 90% заболеваний, вызванных вирусом и сопровождающихся поражением верхних дыхательных путей, могут быть предотвращены при использовании интерферонов, применяемых интраназально.

В экспериментах и клинической практике доказана эффективность интерферона-альфа для профилактики гриппа и других ОРВИ. В независимых исследованиях, проведенных в России, на Украине, в Болгарии, Китае и Японии, было показано, что интраназальное применение низких доз интерферона-альфа в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом снижает риск возникновения заболевания гриппом.

Современный препарат альфарона (интерферон-альфа человеческого рекомбинантный) успешно прошел клинические испытания как средство используемое в профилактике и лечении гриппа. В отличие от других препаратов, активным веществом которых является интерферон-альфа (например, гриппферон), препарат альфарона более стабилен, так как содержит лиофилизированный интерферон-альфа, благодаря чему активность интерферона сохраняется в течение 2 лет.

Среди семейства интерферонов одним из наиболее важных представляется интерферон-гамма [72] в плане использования его для лечения и профилактики вирусных инфекций, вызванных вирусом гриппа, в том числе вирусом гриппа птиц [22, 64]. Роль интерферона-гамма в процессах ингибирования внедрения вируса в клетки и его «разделения», репликации вирусных РНК и ДНК, синтеза и сборки вирусных белков были исследованы на различных моделях вирусных инфекций в системах *in vitro* и *in vivo* [88].

Учитывая тот факт, что вирусы «птичьего» гриппа птиц являются сильными ингибиторами интерферонов I типа (α и β) [11, 22], применение интерферона-гамма для профилактики и лечения гриппа птиц у человека предпочтительнее.

Интерферон-гамма, продуцируемый натуральными киллерами (NK-клетки) и клетками Т-хелперами, активизирует макрофаги. На этом этапе происходит выброс медиаторов, таких как супероксид (O_2), оксид азота (NO) и цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и ИЛ-12.

Необходимо коротко остановиться на функциях некоторых факторов, активированных интерфероном-гамма и задействованных в реализации противовирусного ответа. Среди них особого внимания заслуживают следующие:

- Оксид азота играет ключевую роль в иммунологической защите как антимикробный и противовирусный агент.
- Хемокины выполняют функции «очистки» организма от вируса. Так, продукция ряда хемокинов, таких как Mig и Ctg-2, стимулирует активацию натуральных киллеров (NK-клеток) и Т-клеток, привлекая их к сайтам репликации вируса.
- Интерферон-гамма и цитокины ИЛ-2, ИЛ-12 и ФНО-альфа определяют резистентность организма к вирусным инфекциям и участвуют в становлении потенциального цитотоксического ответа на ранних стадиях инфекции.

Синтез интерферона-гамма вызывает эффекты, направленные на нейтрализацию внутриклеточных вирусных и бактериальных антигенов. В табл. 34 систематизированы основные мишени и эффекты антивирусного действия интерферона-гамма.

Как видно из таблицы 34, интерферон-гамма активирует многие клетки в организме, в результате чего проявляются его противовирусные, антипролиферативные и иммуномодулирующие эффекты.

В целом основные функции интерферона-гамма, играющие роль в противовирусном иммунитете, можно систематизировать следующим образом:

- стимуляция макрофагов;
- активация продукции МНС 1-го и 2-го классов, что повышает презентацию чужеродных антигенов и способствует распознаванию антигенов клетками иммунной системы;
- повышение неспецифической активности натуральных киллеров (NK-клетки) — второго уровня защиты организма от наиболее опасных вирусных инфекций. Способность интерферона-гамма стимулировать Т-клеточный ответ создает основу для сильного цитотоксического иммунитета и фактически обеспечивает реконвалесцентам, принимавшим терапию интерфероном-гамма, перекрестный иммунитет в отношении одного и того же подтипа вируса гриппа независимо от дрейфа поверхностных антигенов;
- активация дифференцировки Т-клеток в сторону Т-хелперов-1 (Th1) и ингибирование Т-хелперов-2 (Th2);
- стимуляция дифференцировки В-клеток в сторону иммуноглобулинов G, которые в свою очередь активируют систему комплемента и «опсонизируют» внеклеточные чужеродные антигены, которые распознаются фагоцитами и поглощаются ими;



ФАРМАКЛОН®

НАУЧНО - ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ

Достижения молекулярной биологии и генетики
на службу здравоохранения



**Форма выпуска
состав и упаковка:**

Ингарон 100 000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения, флакон 5 мл; вода для инъекций, ампула 5 мл; пипетка; весь комплект — в картонной коробке.

Состав: интерферон гамма - 100 000 МЕ, вспомогательные вещества.

Альфарона 50 000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения, флакон 5 мл; вода для инъекций, ампула 5 мл; пипетка; весь комплект — в картонной коробке.

Состав: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный — не более 50 000 МЕ, вспомогательные вещества.

Показания к применению:

Ингарон 100 000 МЕ: профилактика и лечение ОРВИ и гриппа, в том числе птичьего происхождения.

Альфарона 50 000 МЕ: профилактика и лечение ОРВИ и гриппа.

Способ применения и дозировка:

Препараты вводятся интраназально. Лيوфилизат растворяют в 5 мл воды для инъекций. Дозировка и продолжительность лечения назначается врачом.

Побочные действия:

Не отмечено.

Противопоказания:

Ингарон 100 000 МЕ: индивидуальная непереносимость интерферона гамма или других компонентов препарата, беременность, возраст до 7 лет.

Альфарона 50 000 МЕ: индивидуальная непереносимость препаратов интерферона, тяжелые формы аллергических заболеваний.

Регистрационное удостоверение № ЛС-001330 от 03.03.2006г.
Регистрационное удостоверение № ЛС-001041 от 23.12.2005г.

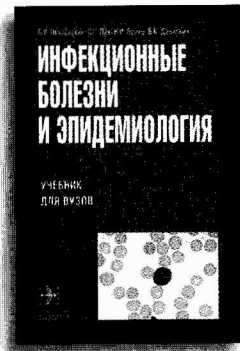
ООО «НПП Фармаклон»
142279, Московская область, Серпуховский район, поселок Оболенск, корпус 72а.
Телефон: (495) 202-02-97, факс: (495) 290-05-25.
E-mail: info@pharmaclon.ru

Инфекционные болезни и эпидемиология

В.И. Покровский, С.Г. Пак,
Н.И. Брико, Б.К. Данилкин

Отличительные особенности

- В учебнике рассмотрены основные проблемы инфекционной патологии человека. Современные представления об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней изложены с акцентом на инфекции, наиболее актуальные для здравоохранения России вследствие их высокой распространённости на территории страны, социально-экономической значимости, тенденции к ухудшению эпидемиологической обстановки или имеющейся угрозы заноса инфекции из-за рубежа. Описаны новые нозологические формы инфекционных болезней. Учебник подготовлен в соответствии с программами по инфекционным болезням и эпидемиологии, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации, и предназначен для студентов лечебных факультетов медицинских вузов.



816 с., 2007

Таблица 34

Механизмы действия интерферона-гамма

Интерферон-гамма			
Клетки-продуценты	Мишени	Эффекты	Результат
Th1 Tc-клетки NK-клетки	Все клетки	Ингибирование вирусной репликации	Иммунитет к вирусной инфекции
	Иммунные клетки	Повышение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов	Повышение антигенной презентации
	B-клетки	Продукция IgG2a (блокирует IL-4 и переключает на IgG1, IgE)	Созревание антител
	Th 2-клетки	Ингибирование пролиферации	Переключение на Th1-ответ
	Лейкоциты	Индукция миграции	Клеточная инфильтрация в очаге воспаления

- стимуляция созревания плазматоидных дендритных клеток, что приводит к повышению презентации вирусных антигенов и создает благоприятные условия для комбинированного цитокинового ответа на репродукцию вирусов с последующим развитием устойчивого защитного иммунитета;
- подавление репликации вирусных РНК и ДНК и освобождение клеток от вируса;
- изменение поверхности клеточных мембран, что блокирует прикрепление и внедрение вируса в клетки;
- повышение внутриклеточного синтеза фермента олигоаденилат-синтетазы, который активирует эндонуклеазу. Эндонуклеаза, в свою очередь, участвует в процессах деструкции вирусных мРНК;

- стимуляция образования фермента протеинкиназы, который блокирует синтез вирусных белков;
- участие в некоторых иммунорегуляторных механизмах, которые повышают активность ряда цитокинов;
- участие в развитии гиперчувствительности замедленного типа и высвобождении медиаторов воспаления.

Все перечисленные выше эффекты, вызываемые γ -интерфероном, лежат в основе его клинического использования при вирусных заболеваниях.

Препарат ингарон (γ -интерферон человеческий рекомбинантный лиофилизированный), разработанный и выпускаемый ООО НПФ «Фармаклон» (Россия, Москва), успешно прошел доклинические и клинические испытания и рекомендован в качестве профилактического и лечебного средства во время эпидемий гриппа.

По результатам испытаний, проведенных в НИИ гриппа РАМН, было показано, что препарат ингарон (γ -интерферон человеческий рекомбинантный) проявляет выраженную противовирусную активность в отношении штаммов вируса гриппа, в том числе и вирусов «птичьего» гриппа, в ряде случаев значительно превосходящую по активности эталонный противовирусный препарат ремантадин. Более того, следует подчеркнуть, что, по данным литературы, противовирусная активность γ -интерферона значительно выше при профилактическом применении, в системах как *in vitro*, так и *in vivo*. Кроме того, γ -интерферон может занять прочное место среди иммуноадьювантов при вакцинации против «птичьего» гриппа А/Н5N1. В бюллетене по «птичьему» гриппу (64) даны однозначные рекомендации по γ -интерферону как цитокину, наиболее активному в отношении особо опасных вирусных инфекций, при которых развиваются состояния, квалифицируемые как острый иммунодефицит.

Необходимо отметить целесообразность комбинированного использования двух основных классов интерферонов — α и γ при лечении гриппа, что определяется в первую очередь тем, что интерфероны являются основными факторами противовирусной защиты организма и играют критическую роль на протяжении всего инфекционного процесса, развивающегося в организме.

Многочисленные клинические исследования показали, что назначение препаратов интерферона, как I, так и II типа, во время заболевания приводит к ослаблению тяжести течения инфекционного процесса, уко-

рочению времени заболевания и предотвращению развития тяжелых осложнений.

Эти данные по противовирусной активности интерферонов I и II типов легли в основу разработки новых принципов лечения гриппа, в том числе и «птичьего» происхождения. Так появился «НАБОР для профилактики и лечения гриппа, в том числе и «птичьего» происхождения», в состав которого входят 2 основных класса интерферонов — альфа (альфарона) и гамма (ингарон), участвующих в защите организма от вирусных инфекций.

Таким образом, найдено простое и уникальное решение комбинированного использования двух основных классов интерферона, участвующих в противовирусной защите организма.

8.2.2. Циклоферон (акридонуксусная кислота)

Среди индукторов интерферонов первого поколения большой интерес представляют производные акридонуксусной кислоты, которые являются слабыми интеркаляторами, и, по-видимому, взаимодействие с ДНК можно считать одним из основных механизмов их действия. Классические интеркаляторы — этидиум бромид, фенантридиум, псорален, производные 9-хлоракридина — в отличие от производных акридонуксусной кислоты необратимо связываются с ДНК путем образования ковалентных связей и обладают противоопухолевой активностью. Кроме того, часть соединений этого ряда обладает противовирусной и иммуностимулирующей активностью.

Низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, относящийся к классу акридонов — циклоферон (камедон, неовир) — рис. 22, обладает широким спектром противовирусной активности (табл. 35), эффективен в отношении бактерий, простейших, обладает иммуномодулирующим действием, радиопротективной активностью, ингибирует рост злокачественных клеток [20, 47, 48].

Циклоферон индуцирует синтез раннего α -интерферона. Вследствие низкой ток-

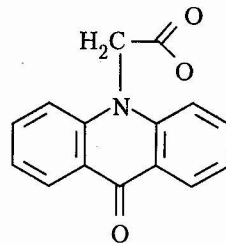


Рис. 22. Структурная формула действующего компонента циклоферона-акридонуксусной кислоты

сичности соединения возможно как пероральное, так и парентеральное его использование. Циклоферон, обладая высокой степенью биодоступности, проникает через гематоэнцефалический барьер, что позволяет использовать его при нейроинфекциях, хотя предполагается, что этот препарат вызывает образование интерферона в периферической крови и лимфоидных органах, и поэтому его прямое фармакологическое действие в тканях мозга необязательно. Акридонуксусная кислота является настолько сильным индуктором интерферона, что обладает высоким защитным эффектом в отношении клещевого энцефалита на мышах [13, 22, 35].

В табл. 35 приведены данные о клинической эффективности циклоферона. На основании представленных данных видно, что его эффективность весьма велика при многих вирусных инфекциях. Вместе с тем ошибочным был бы вывод о том, что только с помощью акридонуксусной кислоты (циклоферон, неовир, камедон) можно эффективно лечить данные заболевания.

Таблица 35

Клиническая эффективность циклоферона

Нозологическая форма	Эффективность, %
Вирусный гепатит А	82,6–98,0
Вирусный гепатит В	90
Герпетическая инфекция	82,4–88,0
Нейровирусные инфекции:	
– Клещевой энцефалит	84,0
– Клещевой боррелиоз	92,0
– Рассеянный склероз	80,0
Урогенитальный хламидиоз	94,0
Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов	84,4
Ревматоидный и реактивный артрит	86,7

В НИИ гриппа РАМН давно сложилась практика последовательно применения противовирусных препаратов, интерферона и индукторов интерферона при лечении вирусных инфекций [22, 35]. В острый период вирусной инфекции необходимо применять прямые ингибиторы репликации, снижая тем самым вирусную репликацию и кожные проявления,

например при герпетической инфекции. Было бы наивно думать, что на этой стадии циклоферон способен заменить ацикловир, фамвир, ремантадин, оселтамивир и другие препараты. Однако после купирования острых явлений и вiremии возможно применение индукторов интерферонов для стимуляции процессов активации иммунитета и сероконверсии. Следует также подчеркнуть, что в острой репликативной стадии инфекции высокоэффективно применение рекомбинантных препаратов γ -2-интерферона, когда проявляется их противовирусная активность [11, 13, 22, 35]. В подострый период и период реконвалесценции наряду с индукторами интерферонов высокая эффективность доказана для рекомбинантных препаратов γ -интерферона.

В НИИ гриппа РАМН было изучено противогриппозное и противогерпетическое действие циклоферона. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что препарат циклоферон в системах *in vitro* не обладает прямым противовирусным действием в отношении вирусов гриппа и герпеса, а использование его в качестве противовирусного препарата *in vivo* связано с опосредованным действием на вирус через стимуляцию индукции эндогенного интерферона [11, 13].

При изучении клинической эффективности циклоферона в терапии неосложненного гриппа было показано существенное снижение проявлений интоксикации, катарального синдрома, лихорадки. Была доказана также его эффективность в предупреждении развития гриппозных осложнений (табл. 36).

Таблица 36

Оценка клинической эффективности циклоферона (таблетки) в терапии неосложненного гриппа

Клинические симптомы	Вид терапии и длительность симптомов (дни)	
	Циклоферон (n=18)	Симптоматическая терапия (n=16)
Лихорадка	3,0±0,3	5,4±0,5
Интоксикация	4,0±0,25	6,8±0,6
Катаральный синдром	5,8±0,3	6,7±0,26
Длительность болезни	7,7±0,3	8,8±0,4
Число больных с осложнениями	3 (16,6%)	9 (56,2%)

Как видно из приведенных в табл. 36 данных, применение циклоферона позволяет облегчить течение гриппозной инфекции, поэтому рекомендации по его применению для лечения гриппа (только в сочетании с этиотропными препаратами) вполне обоснованы.

Максимальная активность циклоферона в плазме наступает через 2–4 ч. 99% препарата в течение 24 ч в неизменном виде выводится почками.

При лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых циклоферон принимают по 2–4 таблетки на прием на 1, 2, 4, 6, 8-е сутки. Курс лечения составляет 1,5–3,0 г (10–20 таблеток).

В качестве средства экстренной профилактики острых респираторных вирусных заболеваний и гриппа в период повышенного подъема заболеваемости препарат назначают по 2–4 таблетки на 1, 2, 4, 6, 8 дни, далее еще 5 приемов с интервалом 72 ч. Курс профилактического приема составляет 10–30 таблеток. Циклоферон принимают 1 раз в день за полчаса до еды.

Препарат хорошо переносится больными. При применении в указанных дозах побочные эффекты не описаны.

Не рекомендуется принимать циклоферон женщинам в период беременности и кормления грудью, лицам с декомпенсированным циррозом печени. При заболеваниях щитовидной железы циклоферон необходимо применять под контролем эндокринолога.

Очевидны несомненно важные свойства циклоферона в отношении быстрой индукции интерферона (2 ч), что позволяет рекомендовать его в качестве дополнительного препарата для лечения острой фазы вирусной инфекции [13]. Циклоферон хорошо зарекомендовал себя в клинической практике как эффективный и безопасный препарат для лечения и профилактики многих заболеваний, в том числе вирусной этиологии. В 2004 г. разработчики циклоферона были удостоены Государственной премии Российской Федерации.

8.2.3. Амиксин

Другой низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона — амиксин (рис. 23) — относится к синтетическим соединениям класса флуоренов. Сердцевина структуры препарата, представленная флуореном, «усилена» симметрично расположенными диэтиламиноэтокси-

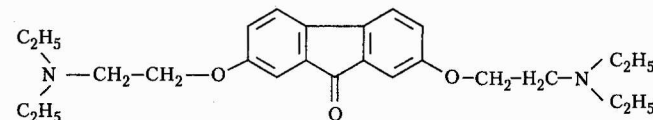


Рис. 23. Структурная формула амиксина

группами, что и определяет реакционную активность молекулы и способность к взаимодействию с потенциальными мишенями, как коровым ядром, так и боковыми, сильно экспонированными, заместителями.

Строение препарата свидетельствует о том, что его можно отнести к препаратам с наличием двух сайтов связывания: коровый флуоренон путем стэкинг-взаимодействия стабилизируется по плоскостям азотистых оснований, а боковые, положительно заряженные заместители, как бы закрепляют его на фосфатном скелете ДНК или РНК [11, 13, 18, 19, 36]. Таким образом, амиксин не только индуцирует выработку интерферона в организме, но и, по нашим представлениям, должен обладать способностью прочно связываться с ДНК, РНК нуклеопротеидами, проявляя тем самым прямую противовирусную активность в отношении широкого спектра вирусов [13, 35, 36].

Существуют также основания полагать, что фармакологическое действие амиксина обусловлено рядом других механизмов: прямая ингибция ревертазы, ингибирование трансляции вирусспецифических белков, интеркаляция в ДНК вирусов и клеток. Проявляя активность к прямому подавлению репликации вирусных нуклеиновых кислот, амиксин одновременно обеспечивает сильную и продолжительную индукцию эндогенного интерферона α -, β - и γ -типов и активно влияет на процессы становления иммунитета против вирусной инфекции [11, 13, 35]. Способность препарата к активной и продолжительной индукции интерферона в значительной степени можно объяснить взаимодействием с клеточной ДНК, а вполне вероятно — с последовательностью генов, контролирующей его экспрессию [36]. Основными продуцентами интерферона в ответ на введение амиксина являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты и нейтрофилы. Амиксин стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммуносупрессии, восстанавливает соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры.

Многообразии биологической активности амиксина обусловлено сочетанием этиотропных, иммуномодулирующих и патогенетических эффектов. Этим объясняется широкий спектр его противовирусной активности при лечении гриппа, герпеса, цитомегаловирусной инфекции, а также клиническая эффективность при рассеянном склерозе, некоторых опухолях и различных хронических воспалительных заболеваниях, ассоциированных с вторичными иммунодефицитами.

Институтом гриппа РАМН было проведено детальное лабораторное изучение противовирусной активности амиксина и ряда соединений класса флуоренов. При изучении *in vitro* было показано, что амиксин обладает выраженной противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа и герпеса. Однако было установлено, что в системах *in vitro* препарат обладает значительной токсичностью, с чем и связаны лечебная и профилактическая схемы его применения [13, 35].

При изучении эффективности амиксина при лечении гриппозной инфекции у больных, получавших амиксин или плацебо, была выявлена существенная разница в продолжительности симптомов заболевания: у лиц, получавших амиксин, катаральные явления и насморк исчезали значительно быстрее, чем у пациентов, не получавших амиксин, а средняя продолжительность лихорадки, длительность и интенсивность интоксикационного синдрома были меньше, чем у пациентов контрольной группы (табл. 37).

Таблица 37

Средняя продолжительность основных симптомов гриппа при применении амиксина (дни)

Клинический симптом	Грипп		Аденовирусная инфекция		Парагрипп		ОРВИ неустрановленной этиологии	
	А	П	А	П	А	П	А	П
Лихорадка	2,8	3,8	4,5	7,5	4,2	6,8	3,8	4,2
Головная боль	2,8	4,9	4,2	6,3	3,5	5,7	3,0	3,8
Ломота	1,6	1,8	2,4	3,5	2,8	4,0	1,7	1,5
Ринит	2,4	5,2	4,3	7,8	4,2	8,5	3,7	5,8
Кашель	3,2	6,2	4,8	8,1	4,5	5,6	3,8	5,7

Примечание. А — амиксин, П — плацебо.

Наглядным доказательством эффективности применения амиксина при лечении ОРВИ является разница в частоте осложнений, развившихся у лиц опытной и контрольной групп: пневмония — 3,5 и 12%, бронхит — 28 и 49%, пиелонефрит — 7 и 10,5% соответственно. Кроме того, в контрольной группе выявлены осложнения, которых не было в группе больных, получавших амиксин: отит — в 3,5% случаев, гайморит — в 3,5%, обострение хронического тонзиллита — в 7,5% [50].

Амиксин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 60%. Около 80% препарата связывается с белками плазмы.

Противопоказаниями к применению препарата являются повышенная чувствительность к препарату, период беременности и лактации, детский возраст (до 7 лет). Препарат принимают внутрь до еды.

При лечении гриппа и других ОРВИ в первые 2 суток болезни амиксин назначают по 0,125 г в день, затем через каждые 48 ч по 0,125 г. Курсовая лечебная доза составляет 0,750 г.

Для профилактики гриппа и других ОРВИ препарат применяют по 0,125 г один раз в неделю в течение 6 нед.

Необходимо обратить внимание на то, что амиксин и циклоферон не являются по происхождению чисто синтетическими препаратами. И тот и другой имеют своих предшественников среди как природных соединений, так и фармакопейных препаратов. Такие препараты, как риванол, акрихин (класс акридонов) и флореналь, уснинат натрия (класс флуоренов) хорошо известны клиницистам и на протяжении многих лет успешно применяются в лечебной практике [13, 35].

При этом анализ их фармакологических свойств показывает, что практически все препараты этих групп соединений обладают противовоспалительной, антибактериальной и противовирусной активностью, выраженной в той или иной степени. Наиболее дивергентной группой соединений представлены производные акридина. Среди этих соединений существуют как сильные антисептики, так и индукторы интерферона и противоопухолевые препараты. Недавно установлено, что ряд производных акридонов может проявлять уникальную ингибирующую активность в отношении хронической ВИЧ-инфекции [13, 35].

В заключение необходимо отметить, что разработка противовирусных препаратов в последние годы стала одним из наиболее актуальных направлений в современной фармакологии. Кризис этих исследований с особенной очевидностью проявился в настоящее время, когда практи-

ческое здравоохранение многих стран оказалось лицом к лицу с беспрецедентной смертностью больных от атипичной пневмонии, вызванной коронавирусом SARS, и от «птичьего» гриппа в странах Юго-Восточной Азии.

Институт органического синтеза УрО РАН и Институт гриппа РАМН в течение более 15 лет разрабатывали и запатентовали более 15 классов перспективных соединений и реальных препаратов против вирусных инфекций, вызываемых РНК-содержащими вирусами. Наиболее сильное направление этих разработок представлено исследованиями группы соединений азолоазинов [11, 13, 35]. Азолоазины, являясь синтетическими аналогами природных азотистых оснований, могут выступать как основные субстраты в синтезе вирусных нуклеиновых кислот. Существенные отличия в строении гетероциклического ядра азолоазинов делают их более активными субстратами ферментов метаболизма нуклеозидов и нуклеиновых кислот. Данные препараты имеют точную мишень и направлены на ключевые процессы репродукции вируса, в частности на репликативные функции вируса.

Было установлено, что препараты этого ряда на 60–90% защищают от инфекций, вызванных вирусами Крымской геморрагической лихорадки, лихорадки долины Рифт, Иссык-Куль, Таймыр, вирусами клещевого энцефалита, парагриппа и гриппа [11]. Они эффективны в отношении вирусов геморрагической лихорадки с почечным синдромом, а также проявляют активность в отношении ряда других особо опасных вирусных инфекций, распространенных на территории нашей страны (табл. 38). Одним из наиболее эффективных препаратов этого ряда является Триазавирин, препарат прошедший все стадии доклинических испытаний (табл. 38).

Таким образом, азолоазины — это новый класс соединений с высокими фармакологическими потенциальными, которые представлены в виде конкретного препарата триазавирин, прошедшего значительный цикл фармакологических испытаний.

Таблица 38

Противовирусное действие препаратов ряда азолоазинов. Индексы эффективности (в процентах) в опытах *in vivo* и степень ингибирования репродукции вируса (в lg ТЦД₅₀) в опытах *in vitro*

Вирус	Триазавирин	Азолоазины
ВЭЛ	4,0 lg	3,9 lg
Синдбис	3,8 lg	3,5 lg
ЗЭЛ	60–80%	50–60%
Клещевой энцефалит	50–70%	70%
Грипп А и В	65–80%	
Грипп птиц	>50%	70–80%
Парагрипп	70–80%	69%
Респираторно-синцитиальная инфекция		67%
КГЛ	40–65%	
Лихорадка Долины Рифт	80–90%	50–70%
Лихорадка Иссык-Куль	70%	70%
Зайца-беляка	70%	75%

В Госзапас Институт гриппа РАМН руководствуясь анализом текущей эпидемиологической обстановки и свойствами лечебных и профилактических препаратов, рекомендует:

- ремантадин — классическое средство противовирусной терапии при гриппе;
- альгирем — детский полимерный препарат адамантанового ряда для лечения гриппа у детей от 1 года;
- ингарон — человеческий рекомбинантный -интерферон;
- альфарона — человеческий рекомбинантный альфа-интерферон;
- набор для профилактики и лечения гриппа, в том числе и «птичьего» происхождения, включающий в себя ингарон и альфарону;
- арбидол — безвредный и высокоэффективный препарат для профилактических и лечебных целей индивидуально и в рамках комплексной терапии всех форм гриппозной инфекции;
- циклоферон — один из сильнейших индукторов интерферонов I типа для профилактики и в период реконвалесценции для восстановления иммунитета и профилактики отставленных осложнений гриппозной инфекции;

- амиксин — препарат, сочетающий в себе свойства индуктора интерферонов и прямую противовирусную активность на все РНК-содержащие вирусы.

Институт гриппа не рекомендует обеспечение инфекционной безопасности страны за счет импортных средств и тем более тех из них, для которых нет длительного опыта широкого применения в условиях сезонных эпидемий и пандемий, к которым относится тамифлю [11].

Рекомендации по адамантансодержащим препаратам должны уточняться в зависимости от данных по изоляции ремантадинрезистентных вирусов гриппа в предэпидемический период.

8.3. СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГРИППА

В настоящее время большое внимание уделяют разработке методов и схем патогенетического и симптоматического лечения гриппа и ОРВИ. В этой связи особый интерес вызывает проблема ранней фармакотерапии гриппа на начальных стадиях его развития, т. е., по существу, в продромальный период, когда первые субъективные проявления болезни еще не сопровождаются объективной клинической симптоматикой. Стратегической целью направленного фармакотерапевтического воздействия в этот короткий промежуток времени является торможение и, по возможности, предотвращение реализации патогенетических механизмов заболевания, а также устранение основных симптомов гриппа и ОРВИ. Для этого необходимо комплексное, комбинированное воздействие на инфекционный процесс.

8.3.1. История разработки комбинированных препаратов для лечения острых респираторных вирусных инфекций

Изучение ассортимента лекарств, применявшихся врачами на рубеже XIX–XX вв. в симптоматической терапии гриппа и других ОРВИ, показало достаточное разнообразие лекарственных средств. В терапии гриппа (ОРВИ) использовали дезинфицирующие вещества (йодоформ, сулема, борная кислота), вяжущие и прижигающие средства (тальк,

квасцы, ментол), анальгетики (солянокислый кокаин), кровоостанавливающие средства (маточные рожки). С современной точки зрения, целесообразность назначения таких средств при гриппе не оставляет сомнений.

Хорошие результаты при гриппе, особенно при наличии головных болей и неврологических явлений, давали применение уротропина (0,5 г) в качестве антисептического средства в комбинации с пирамидоном (0,3 г — анальгетик) и кофеином (0,1 г) [49]. Выбор кофеина был сделан неслучайно, так как известно, что кофеин при головных болях усиливает действие ненаркотических анальгетиков, кроме того, кофеин снижает агрегацию тромбоцитов и стимулирует функциональную активность сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, что, вероятно, также учитывалось при введении этого препарата в пропись.

Однако оптимальные композиции ингредиентов в полипрепаратах для лечения гриппа и ОРВИ появились в 60–70-х годах XX в., когда было дано научное обоснование патогенетических и молекулярно-биологических механизмов развития гриппозной инфекции. Несмотря на достаточное разнообразие состава комбинированных препаратов и их эффективность при гриппозной инфекции, их производство было основано на использовании аптечных прописей краткосрочного хранения; естественно, такие препараты имели невысокие потребительские свойства.

При лечебном использовании патогенетических и симптоматических средств фармакологические фирмы и отдельные исследователи стремились найти их наиболее рациональную пропись и комбинацию. Так, хороший лечебный эффект наблюдался при назначении препарата Venia, содержащего в одном драже 200 мг этоксибензамида, обладающего анальгезирующим действием; 0,05 г гидроксифенилэтанолamina и 65 мг дифенилгидрамина, оказывающих противоаллергическое действие, и 15 мг аскорбиновой кислоты. Согласно опубликованным результатам исследований препарат обладал болеутоляющим действием, снижал температуру, регулировал деятельность вазомоторных центров, уменьшал катаральные явления, оказывал десенсибилизирующее действие и повышал общую сопротивляемость организма. По данным исследователей, препарат оказался эффективным как при гриппе А и В, так и при гриппозной пневмонии, при аденовирусной, риновирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекциях [25].

Другим представителем этой серии препаратов был препарат тримедол. В состав одного драже этого препарата входило 25 мг антигистаминного препарата фенистила (диметпиринфенмалеат), 15 мг три(гидрокси)-рутозида, также обладающего антигистаминным действием, 40 мг аскорбиновой кислоты, 1,25 мг фенилэфрингидрохлорида — сосудосуживающего препарата, 100 мг N-ацетил-P-аминофенола, оказывающего обезболивающее и противовоспалительное действие. По данным авторов, при использовании тримедола по 1 драже 3 раза в день быстро снижалась температура и прекращались катаральные явления. Как правило, лечение продолжали не более 3 дней. Только в 18 случаях (из 109) потребовалось продление терапии до 4 или 6 дней [25].

8.3.2. Современные симптоматические химиопрепараты

Развернутые исследования по изучению терапевтической эффективности ряда средств патогенетической и симптоматической терапии гриппа и ОРВИ были проведены в НИИ гриппа РАМН. Одним из серьезных достижений клиницистов была разработка препарата антигриппин [26], который явился родоначальником симптоматических комбинированных средств отечественной фармацевтики и на протяжении многих лет используется в терапии гриппа.

Так, были проведены клинические испытания терапевтической эффективности более 20 патогенетических и симптоматических средств, широко применяемых при лечении гриппа [27]. Результаты этих исследований послужили основанием для составления и последующего испытания комбинированного препарата, условно названного антигриппином (аскорбиновая кислота — 0,3 г, аспирин — 0,5 г, кодеин — 0,015 г, димедрол — 0,02 г, рутин — 0,02 г, молочно-кислый кальций — 0,1 г). Практическое применение антигриппина в амбулаторных условиях показало, что среди больных, получавших этот препарат, длительность синдрома интоксикации (лихорадка, головная боль, мышечные боли и др.) сокращалась на 1–1,5 дня по сравнению с больными, получавшими обычную симптоматическую монотерапию. Продолжительность катаральных симптомов также уменьшалась в среднем на 2–3 дня. Особенно важным явилось снижение числа аллергических, геморрагических и других осложнений у больных, получавших антигриппин. Таким образом, очевидно, что эти и ряд других исследований легли в ос-

нову дальнейшего развития и разработки комплексных средств патогенетического и симптоматического лечения гриппа.

Однако изначальный состав препарата антигриппин неоднократно и необоснованно изменялся, что привело к дискредитации данного препарата и снижению его эффективности и безопасности (см. ниже). В настоящее время появились разнообразные комплексные препараты для симптоматического лечения гриппа, однако не все из них соответствуют современным требованиям и имеют в своем составе необходимые для купирования гриппозной симптоматики ингредиенты. Так, французский антигриппин имеет несбалансированный и ограниченный («урезанный») композиционный состав. Отечественный антигриппин-АНВИ содержит в своем составе анальгин — препарат, запрещенный в качестве жаропонижающего средства во всем мире (см. далее); кроме этого обращает на себя внимание то, что многие лекарственные средства, входящие в эту композицию, представлены в заниженных дозировках, что может приводить к затяжному течению заболевания и развитию осложнений. Институт гриппа, проводивший изучение данного препарата, не рекомендует его использование при лечении гриппозной инфекции в связи с риском возникновения осложнений.

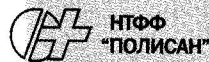
Чаще всего симптоматические средства применяют отдельно [125] и в соответствии с развивающейся симптоматикой гриппозного заболевания используют следующие основные группы препаратов (рис. 24):

- жаропонижающие и обезболивающие препараты (парацетамол и др.);
- средства, применяемые при рините, — системные (фенилэфрин, псевдоэфедрин и др.) и местные (ксилометазолин и др.) деконгестанты;
- противокашлевые и отхаркивающие средства, бронхолитические препараты (декстрометорфан, терпингидрат, гвайфенезин, АЦЦ и др.);
- антигистаминные препараты (фенирамин, супрастин, димедрол и др.);
- средства, повышающие общую сопротивляемость организма (витамины и их аналоги) — витамин С, поливитамины.

На рис. 24 представлены синдромы и основные симптомы, лежащие в основе развития инфекционного процесса, вызванного вирусом гриппа, и приведены группы лекарственных средств в соответствии с их направленностью на определенные симптомы заболевания.

ЦИКЛОФЕРОН®

Мы создаем
УНИКАЛЬНОЕ



www.polysan.ru

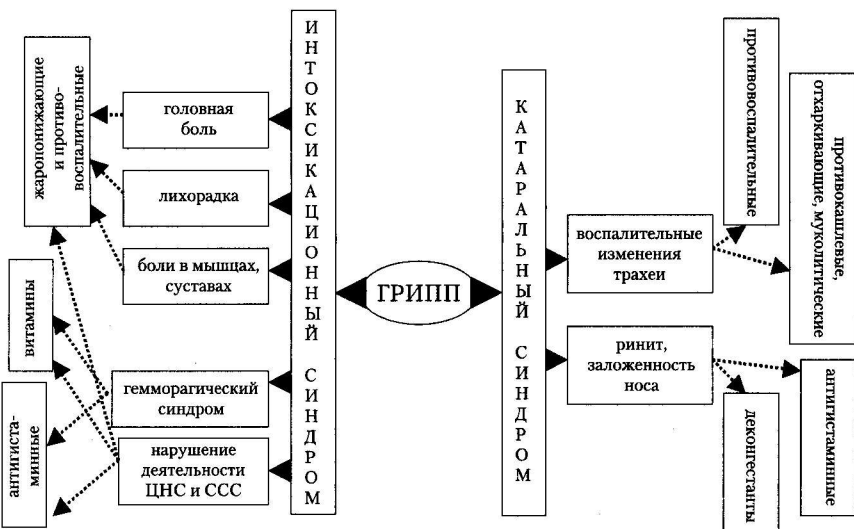
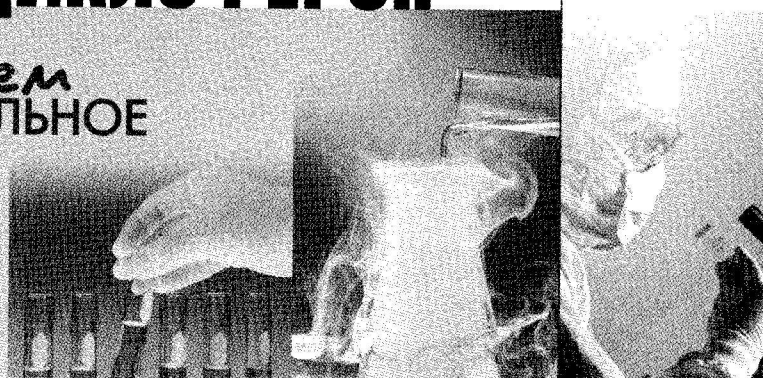


Рис. 24. Основной симптомокомплекс неосложненной гриппозной инфекции и симптоматическая терапия

Если прием комплексных препаратов на фоне развернутой клинической картины заболевания прежде всего направлен на уменьшение выраженности симптомов болезни и на облегчение состояния больного, то на начальных этапах инфекции назначение таких препаратов определяется необходимостью воздействия на первичные звенья патогенеза гриппа и других ОРВИ, опосредующие дальнейшее прогрессирование клинических проявлений. И чем раньше назначаются препараты этой группы, тем более эффективным является лечение, более благоприятным течение заболевания, менее вероятным развитие осложнений. Однако для практического врача и пациента необходимо понимание того, что симптоматические средства являются лишь вспомогательной терапией при гриппе, которая направлена только на купирование симптоматики и облегчение состояния больного. Главным и необходимым является назначение этиотропных средств (ремантадин, альгирем, ингибиторы нейраминидазы, арбидол), так как только эти препараты воздействуют непосредственно на вирус и вирусную репродукцию, что и определяет лечебную тактику при развитии инфекционного процесса.

В настоящее время практическая медицина располагает достаточно большим набором комбинированных препаратов для лечения гриппа и

ЩИТ И МЕЧ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

- Первый российский низкомолекулярный индуктор интерферона
- Оригинальный механизм фармакологического действия
- Безопасность, надежность и доказанная эффективность
- Идеальная совместимость
- Производится в соответствии с международным стандартом качества GMP

Показания к применению:

Таблетки
(Per№ 001049/02-2002):
вирусные инфекции (грипп, ОРЗ, гепатиты, герпес), кишечные инфекции, нейроинфекции
инъекции
(Per№ 001049/03-2002):
вирусные инфекции, заболевания передаваемые половым путем, кишечные инфекции, нейроинфекции
Линимент
(Per№ 001049/01-2002):
уретриты, баланопаститы, вагиниты, стоматиты, парадонтиты



Форма выпуска: раствор для инъекций 12,5% в ампулах по 5 мл №5; таблетки по 0,15 г, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; линимент 5% во флаконах по 5 мл №5 и тубы по 5 мл

Учебник для вузов

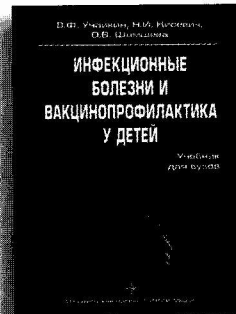
Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей

В. Ф. Учайкин

Отличительные особенности

- Учебник написан в соответствии с программой по инфекционным болезням у детей (Москва, ВУНМЦ, 2000). В нем изложены основные сведения по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, клинике, диагностике, лечению и профилактике основных инфекционных заболеваний у детей. Большое внимание уделено особенностям симптоматики, течения и лечения этих заболеваний у детей 1-го года жизни и новорожденных.
- Представлены сведения об иммунологической реактивности детей разного возраста. Освещены вопросы профилактики внутрибольничных заболеваний и перекрестного инфицирования. Особое внимание уделено вакцинопрофилактике и иммуно-реабилитации. Учебник предназначен для студентов старших курсов, врачей-интернов медицинских вузов, педиатров, инфекционистов и клинических докторов.

688 с., 2007



других ОРВИ. Среди них — препараты отечественного и импортного производства, имеющие в своем составе лекарственные вещества в различных комбинациях и дозировках.

Что касается отечественного сектора комбинированных препаратов для лечения гриппа и ОРВИ, то он развит крайне слабо. Три производителя — ОАО «Красная Звезда», ОАО «Монфарм», ОАО «Луганский ХФЗ» — зарегистрировали 4 препарата (табл. 39). Кроме этого, недавно на фармацевтическом рынке появился новый комбинированный препарат антигриппин-АНВИ, выпускаемый НПО «Антивирал». Недостатки антигриппина-АНВИ были указаны выше.

Таблица 39

Отечественные комбинированные препараты для лечения гриппа и других ОРВИ

Название препарата	Фирма-производитель	Состав
Гриппоцид	ОАО «Красная Звезда»	Парацетамол 200 мг, кофеин 25 мг, хлорфенирамина малеат 2,5 мг, кислота аскорбиновая 150 мг
Гриппустоп-М	ОАО «Монфарм»	Парацетамол 200 мг, кофеин 25 мг, хлорфенирамина мелеат 25 мг, кислота аскорбиновая 150 мг
Парафекс-ЛХФЗ	ОАО «Луганский ХФЗ»	Парацетамол 500 мг, фенирамина малеат 20 мг, фенилэфрина гидрохлорид 10 мг, кислота аскорбиновая 50 мг
Лугаколд-ЛХФЗ	ОАО «Луганский ХФЗ»	Парацетамол 750 мг, фенилэфрина гидрохлорид 10 мг, кислота аскорбиновая 60 мг
Антигриппин-АНВИ	НПО «Антивирал»	Капсула А: ацетилсалициловая кислота 250 мг, аскорбиновая кислота 300 мг, рутин 20 мг. Капсула Б: анальгин 250 мг, димедрол 20 мг, кальция глюконат 100 мг

Существуют также комбинированные препараты внутриаптечного производства — антигриппин, который имеет сбалансированный состав и на протяжении многих лет пользуется большой популярностью среди потребителей.

Неслучайно нами приведена характеристика препаратов отечественного производства. Обращают на себя внимание весьма ограниченный состав препаратов и использование ряда ингредиентов, запрещенных или ограниченных для использования во многих странах мира, а также ингредиентов в несбалансированных дозировках, тогда как составы многих препаратов импортного производства более разнообразны и подобраны таким образом, чтобы эффективно воздействовать на различные стадии патогенеза гриппозной инфекции и купировать основные симптомы гриппа.

Что касается препарата антигриппин-АНВИ, то, на первый взгляд, расширенный состав этого препарата позволяет осуществлять медикаментозное воздействие на основные стадии патогенеза вируса гриппа и устранять основную симптоматику при гриппозной инфекции. Однако применение ацетилсалициловой кислоты для лечения гриппа и ОРВИ ограничено во всем мире, а в некоторых странах запрещено в связи с риском развития геморрагического синдрома и синдрома Рея у детей [107], летальность от которых очень высока. В России решением Государственного Фармакологического Комитета от 25 марта 1999 г. также было ограничено применение ацетилсалициловой кислоты у детей. Что касается анальгина, то при его использовании существует опасность развития агранулоцитоза и коллаптоидного состояния с гипотермией: по этой причине он используется как обезболивающее средство или средство для быстрого снижения температуры по особым показаниям. В настоящее время во всем мире широко используют менее безопасные и более эффективные жаропонижающие средства, такие как парацетамол (см. далее). Использование антигистаминного препарата димедрола, являющегося классикой среди противоаллергических препаратов, из-за побочных эффектов (вялость, сонливость) также ограничивают применение всего комплекса в целом. Странно, что именно на димедрол остановили свой выбор разработчики препарата антигриппин-АНВИ, в то время как существует большое разнообразие антигистаминных препаратов нового поколения, которые лишены таких побочных эффектов, какими обладает димедрол. Обращает на себя внимание и тот факт, что, являясь по существу, симптоматическим противогриппозным пре-

паратом, антигриппин АНВИ не имеет в своем составе препаратов для купирования кашля и деконгестантов, хотя воспаление верхних дыхательных путей и заложенность носа при гриппе являются одними из ранних симптомов этого заболевания.

Все комбинированные препараты, используемые для лечения простуды, гриппа и купирования симптомов, вызываемых ими, условно можно разделить на следующие группы:

- антигистаминные — анальгетики;
- антигистаминные — деконгестанты;
- деконгестанты — анальгетики;
- антигистаминные — деконгестанты — анальгетики;
- противокашлевые — деконгестанты — анальгетики;
- противокашлевые — антигистаминные — деконгестанты — анальгетики;
- противокашлевые — отхаркивающие.

Состав этих препаратов варьирует в зависимости от направленности действия и от симптомов, для купирования которых они используются (табл. 40) [172].

Как мы уже говорили ранее, для комбинированных препаратов вариационный размах ингредиентов является залогом успешной противо-гриппозной терапии, что и демонстрируют некоторые комбинированные препараты импортного производства [57].

На российском фармацевтическом рынке широко представлены комбинированные препараты импортного производства. Рынок их достаточно широк, и мы хотели бы остановиться на наиболее известных препаратах из этой группы (табл. 41).

Необходимо отметить препарат Колдакт Флю, который представляет собой капсулы с микродиализными гранулами. Каждая гранула позволяет активным ингредиентам препарата постепенно поступать в организм как минимум в течение 12 ч. Эффект такого пролонгированного действия данного препарата осуществляется с помощью осмотического механизма. Это дает возможность поддерживать стабильную концентрацию лекарственных препаратов в крови, оказывать длительное воздействие и предотвращать опасность передозировки и побочных эффектов.

Для сравнения ниже приводится таблица, где представлены составы комбинированных противопростудных препаратов, применяемых в США (табл. 42).

Среди них широко представлены препараты торговой марки Тайленол (Tylenol), Адвил (Advil), Бенадрил (Benadryl), ТераФлю (TheraFlu), Алка-Зельцер (Alka-Seltzer), Комтрекс (Comtrex), Контакт (Contact), Викас (Vicks) и др.

Мы остановимся на мульгисимптомных препаратах (противовоспалительные — антигистаминные — деконгестанты — анальгетики), широко распространенных в безрецептурной аптечной сети США (см. табл. 42).

Из представленных выше таблиц можно выделить лекарственные препараты, наиболее часто используемые в составе комбинированных препаратов для лечения гриппа и простуды. В табл. 43 суммированы механизмы действия этих средств и их фармакологические эффекты.

Основным активным компонентом современных комбинированных препаратов от простуды и гриппа является высокоочищенный парацетамол, который характеризуется многообразным фармакологическим эффектом (см. табл. 43) [26]. Опубликованы результаты исследования влияния высокоочищенного парацетамола на иммунную систему, которые показали, что парацетамол *in vivo* и *in vitro* оказывает иммуномодулирующее действие, активируя неспецифические факторы иммунитета — С-реактивный белок, фактор некроза опухоли (ФНО), Т-лимфоциты [14].

Необходимо также отметить, что парацетамол выгодно отличается от других ненаркотических анальгетиков [30], так как снижает температуру тела постепенно (предотвращение критического падения температуры и риска развития коллагеноидных состояний), не вызывает бронхальной обструкции, не оказывает повреждающего действия на слизистую оболочку желудка, не влияет на систему коагуляции, не вызывает анафилаксии и агранулоцитоза, апластической анемии и лейкопении, безопасен для детей.

Необходимо, однако отметить, что эффективность данного препарата является дозозависимой. Использование заниженных доз парацетамола дает медленное купирование симптомов простуды и гриппа, увеличивает продолжительность заболевания, а также повышает риск развития осложнений. Поэтому при применении парацетамола особенно важно его назначение в терапевтических дозах, обеспечивающих максимальную эффективность (до 4 г/сут для взрослых).

Таблица 40

Основные лекарственные препараты, рекомендуемые для купирования симптомов гриппа и других ОРВИ

Симптомы	Рекомендации по лечению	Побочные эффекты	Лекарственное и другое взаимодействие	Предупреждения
Температура выше 38 °С, головная боль, дискомфорт	Ацетоминофен, 2 (500 мг) таблетки каждые 6 ч, не превышать дозы 8 таблеток за 24 ч	Превышение дозы может вызвать токсическое действие на печень, почки; гипокликемическую кому; тромбоцитопению	Алкоголь	
Насморк, заложенность носа	Псевдоэфедрин, 60 мг каждые 4–6 ч (не более 4 доз за 24 ч !!!). Назальный спрей-деконгестант (оксиметазолин, фенилэфрин) — не более 3 дней применения	Сонливость, бессонница, сухость слизистой носа, горла, головная боль. Побочные эффекты чаще развиваются у пожилых пациентов. Превышение дозы — галлюцинации, судороги, депрессия, смерть	Ингибиторы МАО — (моноаминоксидаза). Бета-адренергические блокаторы Атропин Антидепрессанты	Избегать пациентам с повышенным давлением, диабетом, заболеваниями эндокринной системы, беременным и кормящим матерям

Таблица 41

**Рынок предложений комбинированных препаратов для лечения гриппа
и ОРВИ импортного производства в России**

Препарат	Фирма-производитель	Состав
Колдрекс «Хотрем»	SmithKline Beecham	1 пакетик для горячего питья: парацетамол 750 мг, фенилэфрин 10 мг, аскорбиновая кислота 60 мг
Колдрекс- таблетки	SmithKline Beecham	1 таблетка: парацетамол 500 мг, фенилэфрин 5 мг, терпингидрат 20 мг, аскорбиновая кислота 30 мг, кофеин 25 мг
Фервекс	UPSA	1 пакетик для горячего питья: парацетамол 500 мг, фенира- мина малеат 25 мг, аскорбино- вая кислота 200 мг
ТераФлю	Novartis	1 пакетик для горячего питья: парацетамол 650 мг, псевдо- эфедрина гидрохлорид 60 мг, хлорфенирамина малеат 4 мг
Гриппостад	Stada Arzneimittel AG	1 пакетик для горячего питья: парацетамол 600 мг, аскорбиновая кислота 50 мг
Нурофен стопколд	Boot Healthcare	1 таблетка: ибупрофен 300 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 30 мг
Антигриппин	Natur Product	1 таблетка шипучая для горя- чего питья: парацетамол 500 мг, аскорбиновая кислота 200 мг, хлорфенирамин 10 мг
Колдакт Флю плюс	Ranbaxy	1 капсула с микродиализными гранулами: хлорфенирамина малеат 8 мг, парацетамол 200 мг, фенилэфедрина гидрохлорид 25 мг
Анаколд	Darou Pakhsk Pharmaceutical	1 таблетка: ацетоминофен 325 мг, хлорфенирамина малеат 2 мг, фенилэфедрина гидрохлорид 5 мг

Использовать с остро- рожностью пациентам с астмой, эмфиземой, заболеваниями печени, беременным или плани- рующим беременность	Ингибиторы MAO; некоторые другие антидепрессанты; алкоголь	Возбуждение, нервозность, раз- дражительность, тошнота, рвота, головокружение, желудочные боли	Декстрометорфан + Декстрометорфан + + гвайфенезин (Робитуссин)	Кашель
---	---	---	---	--------

Таблица 42

Рынок предложений комбинированных препаратов для лечения гриппа и ОРВИ в США

Препарат	Состав
Comtrex Maximum Multi-Symptom Cold Reliever (Bristol-Myers Products)	1 таблетка: парацетамол 500 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 30 мг, хлорфенирамина малеат 2 мг, декстрометорфана гидробромид 15 мг
Comtrex Liquid (Bristol-Myers Products)	В 30 мл жидкости: парацетамол 1000 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 60 мг, хлорфенирамина малеат 4 мг, декстрометорфана гидробромид 30 мг
Contac Day & Night Cold/Flu (SmithKline Beecham)	1 дневная таблетка: парацетамол 650 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 60 мг, декстрометорфана гидробромид 30 мг 1 ночная таблетка: парацетамол 650 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 60 мг, дифенгидрамина гидрохлорид 50 мг
Contac Severe Cold and Flu Formula Caplets (SmithKline Beecham)	1 таблетка: фенилпропаноламин 12,5 мг, хлорфенирамина малеат 2 мг, парацетамол 500 мг, декстрометорфана гидробромид 15 мг
Alka-Seltzer Plus Night-Time Cold Medicine Liqui-Gels (Bayer)	1 гелевая капсула: декстрометорфана гидробромид 10 мг, доксиламина сукцинат 6,25 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 30 мг, парацетамол 250 мг
Alka-Seltzer Plus Cold & Cough Medicine Liqui-Gels (Bayer)	1 гелевая капсула: декстрометорфана гидробромид 10 мг, хлорфенирамина малеат 2 мг, парацетамол 250 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 30 мг
Alka Seltzer Plus Cold & Cough (Bayer)	1 растворимая в воде таблетка: аспирин 325 мг, хлорфенирамина малеат 2 мг, фенилпропаноламин 20 мг.

Продолжение табл. 42

	Примечание: в воде аспирин превращается в растворимую ионную форму — ацетилсалицилат натрия
Vicks 44 LiquiCaps Cough, Cold & Flu Relief (Procter & Gamble)	1 гелевая капсула: декстрометорфана гидробромид 10 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 30 мг, хлорфенирамина малеат 2 мг, парацетамол 250 мг
Vicks NyQuil Hot Therapy Adult Nighttime Cold/Flu Hot Liquid Medicine (Procter & Gamble)	1 пакетик для горячего питья: доксиламина сукцинат 12,5 мг, декстрометорфана гидробромид 30 мг, парацетамол 1000 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 30 мг
Vicks DayQuil Liquid (Procter & Gamble)	В 30 мл жидкости: псевдоэфедрина гидрохлорид 60 мг, гвайфенезин 200 мг, парацетамол 650 мг, декстрометорфана гидробромид 20 мг
Vicks 44m Cough, Cold & Flu (Relief Procter & Gamble)	В 5 мл жидкости: декстрометорфана гидробромид 7,5 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 60 мг, хлорфенирамина малеат 4 мг, парацетамол 650 мг
Theraflu Maximum Strength Nighttime Flu, Cold & Cough Medicine (Novartis)	В 1 пакетике для горячего питья: парацетамол 1000мг, декстрометорфана гидробромид 30 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 60 мг, хлорфенирамина малеата 4 мг
Theraflu Flu, Cold & Cough Medicine (Novartis)	В 1 пакетике для горячего питья: парацетамол 650 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 60 мг, хлорфенирамина малеат 4 мг, декстрометорфана гидробромид 20 мг
Multi-Symptom TYLENOL Cold Complete Formula (McNeil-PPC Inc)	1 таблетка: парацетамол 325 мг, хлорфенирамина малеат 2 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 30 мг, декстрометорфана гидробромид 15 мг
Multi-Symptom TYLENOL Cold Severe Congestion (McNeil-PPC Inc)	В 15 мл жидкости: гвайфенезин 200 мг, парацетамол 325 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 30 мг, декстрометорфана гидробромид 15 мг

Окончание табл. 42

TYLENOL Cold Multi-Symptom Hot Medication Liquid Packets (McNeil-PPC Inc)	1 пакетик для горячего питья: парацетамол 650 мг, хлорфенирамина малеат 4 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 60 мг, декстрометорфана гидробромид 30 мг
Cheracol Plus Cough Syrup Multisymptom Cough/Cold Formula (Roberts Pharmaceutical)	В 15 мл жидкости: декстрометорфана гидробромид 20 мг, фенилпропаноламина гидрохлорид 25 мг, хлорфенирамина малеат 4 мг, спирт 8%.
Benylin Multisymptom (Warner Lambert)	В 5 мл жидкости: декстрометорфана гидробромид 5 мг, псевдоэфедрина гидрохлорид 15 мг, гвайфенезин 100 мг

Примечание. Анальгетики — парацетамол, аспирин. Антигистаминные — хлорфенирамина малеат, дифенгидрамина гидрохлорид, доксиламина сукцинат. Деконгестанты — псевдоэфедрина гидрохлорид, фенилпропаноламин. Противокашлевые — декстрометорфана гидробромид. Отхаркивающие — гвайфенезин.

Хорошо известно, что для лечения гриппа в остром периоде необходимо сочетание как специфических (противовирусных), так и симптоматических средств. Так, в 1978 г. сотрудниками НИИ гриппа была проведена оценка мероприятий по раннему применению сочетания ремантадина (50 мг 3 раза в день) и антигриппина при заболеваниях гриппом. В результате оказалось, что сочетанное применение ремантадина и антигриппина уменьшало продолжительность неосложненного гриппа в среднем на 1,3 дня у больных с серологически подтвержденным диагнозом грипп и снижало частоту осложнений с 24 до 6,9% (более чем в 3 раза), при этом частоту осложнений пневмониями — с 5,7 до 0,7% (в 8 раз). В связи с этим вполне обоснованы изыскания и апробация комплексного противогриппозного препарата, сочетающего противовирусную активность с патогенетическим и симптоматическим действием. В этом направлении также проводились исследования в клиническом отделе НИИ гриппа РАМН. Наиболее перспективным в этом плане оказался комбинированный препарат, в состав которого вошли противовирусный препарат и средства симптоматической и пато-

Таблица 43

Фармакологическая характеристика средств, наиболее часто включаемых в состав комбинированных противопростудных препаратов

Международное непатентованное название	Фармакологическая группа	Механизм действия и фармакологический эффект
Парацетамол	Анальгетик и антипиретик	Оказывает анальгезирующее и жаропонижающее действие, обусловленное влиянием на центры терморегуляции в гипоталамусе. Обладает слабовыраженным противовоспалительным действием, связанным со способностью ингибировать синтез простагландинов
Фенилэфрина гидрохлорид	α -Адреномиметик прямого действия	Устраняет отек и гиперемию слизистой оболочки дыхательных путей, уменьшает ринорею, чиханье, слезотечение, нормализует носовое дыхание, блокирует высвобождение гистамина и серотонина из тучных клеток
Хлорфенирамина малеат	Блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов	Принимает участие (в качестве кофермента) во многих реакциях гидроксилирования, препятствует действию медиатора аллергии — гистамина, уменьшает отечность слизистой оболочки и конъюнктивы глаз, вазодилатацию, снижает проницаемость капилляров, предотвращает бронхоспазм, мягко подавляет кашель. Уменьшает ринорею, восстанавливает нормальное дыхание
Декстрометорфана гидробромид	Синтетическое противокашлевое средство	Оказывает выраженное противокашлевое действие, устраняет сухой раздражающий кашель.

Окончание табл. 43

Гвайфенезин	Отхаркивающее	Стимулирует секрецию и отхождение мокроты, снижает вязкость мокроты
Кислота аскорбиновая	Витамины и их аналоги	Регулирует окислительно-восстановительные процессы, углеводный обмен, свертываемость крови, участвует в регенерации тканей, нормализует проницаемость капилляров. Повышает сопротивляемость организма, оказывает общеукрепляющее и антиоксидантное действие на организм, стимулирует выработку эндогенного интерферона

генетической терапии [27]. Испытания этого препарата показали его высокую эффективность, проявляющуюся в снижении степени тяжести заболевания, сокращении средней продолжительности заболевания, облегчении симптомов и снижении процента развития осложнений.

Необходимо акцентировать внимание на том, что только этиотропная терапия является залогом эффективной терапии гриппа. Применение только симптоматических препаратов может привести к затяжному течению болезни и возникновению опасных осложнений.

На основании клинических наблюдений и анализа многочисленных данных НИИ гриппа РАМН рекомендует оптимальную схему лечения ОРВИ и гриппа — сочетание противовирусных препаратов, таких как ремантадин, альгирем, арбидол и тамифлю, и средств симптоматической терапии гриппа [11, 35]. Одним из преимуществ симптоматических препаратов является их полная совместимость со всеми противовирусными этиотропными средствами и антибиотиками.

Клиницисты, отдавая отчет в неэффективности монотерапии вирусных инфекций, предлагают комбинированную терапию, предполагающую разумную комбинацию препаратов, направленную как на подавление отдельных стадий репликативного цикла вирусов (этиотропные препараты), так и на устранение основных симптомов заболевания (симптоматические препараты) [11, 35].

Действительно, в настоящее время разработан и апробирован большой набор средств лечения острых респираторных вирусных инфекций, эффективность которых может быть значительно повышена при сочетанном применении. Анализ имеющейся информации позволяет рассматривать комбинированное использование различных противовирусных препаратов и средств патогенетической и симптоматической терапии как весьма перспективное направление в предупреждении и лечении вирусных инфекций.

8.4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ В ТЕРАПИИ ГРИППА

Вопрос о назначении антибиотиков при вирусных инфекциях является спорным. Известно, что антибиотики эффективны только при бактериальных инфекциях, к сожалению, во многих случаях врачи назначают их пациентам с неосложненными формами ОРВИ. Назначение антибиотиков без должных на то оснований повышает не только риск возникновения побочных эффектов, но и способствует распространению лекарственной устойчивости [55]. Важнейшим шагом при назначении системных антибиотиков является решение вопроса о том, показаны ли они данному больному. В то же время местная антибактериальная терапия способствует профилактике бактериальных осложнений ОРВИ без риска развития бактериальной устойчивости и системных побочных эффектов. Особенно показано назначение местных антибиотиков пациентам с хроническими заболеваниями, такими, как хронические риниты, синуситы, отиты. В этих случаях местное использование антибиотиков является целесообразным.

Системная антибиотикотерапия при гриппе показана только при наличии бактериальных осложнений, при развитии определенной симптоматики (табл. 44).

Выбор антибиотика осуществляется с учетом представлений о вероятной этиологии возбудителя и характере осложнения. Дозы препарата и способ введения должны быть оптимальными, основываться на тяжести течения заболевания. При назначении антибиотиков препаратам выбора являются пенициллины, цефалоспорины, макролиды, фторхинолоны.

Таблица 44

Некоторые признаки вероятной бактериальной инфекции

Признак	Возможная инфекция	Подтверждение
Продолжительность заболевания, лихорадка более 4–5 дней	Вторичная бактериальная инфекция	В зависимости от симптомов
Боль в горле, налеты	Стрептококковая ангина	Микробиологическое исследование мазка
Боль в ухе	Острый отит	Отоскопия
Увеличение лимфоузлов	Лимфаденит	Посев из зева
Заложенность носа в течение 2 нед и более	Синусит	Рентгенография, УЗИ придаточных пазух носа
Одышка	Пневмония	Рентгенография грудной клетки
Асимметрия хрипов при аускультации	Пневмония	Рентгенография грудной клетки
Тяжелый токсикоз	Сепсис, пневмония	Обследование после госпитализации
Лейкоцитоз или повышенная СОЭ	Пневмония или бактериальная инфекция другой локализации (мочевыводящие пути)	Рентгенография, анализ мочи, наблюдение

В заключение этого раздела необходимо еще раз подчеркнуть, что гриппозная инфекция опасна своими осложнениями, поэтому настороженность врачей при ведении больного гриппом чрезвычайно важна.

Глава 9

РОЛЬ ВАКЦИН В ПРОФИЛАКТИКЕ ГРИППА

Вакцинация против гриппа является основой предупреждения масштабных сезонных эпидемий и пандемий гриппа. За последние 10 лет значительно улучшилось качество вакцинных препаратов, увеличился их ассортимент. Для того чтобы быть эффективными, вакцины должны содержать актуальные для настоящего эпидемического сезона штаммы вируса гриппа – А(Н1N1), А(Н3N2) и В. Каждые несколько лет компоненты вакцины обновляются в зависимости от того, какие новые разновидности вируса приходят на смену старым.

К настоящему времени накоплен большой опыт применения гриппозных вакцин. Эффективность вакцинопрофилактики зависит от ряда факторов. Среди них особенно значимы такие показатели, как уровень популяционного иммунитета и степень иммунного ответа на вакцинацию, процент охвата прививками в отдельных коллективах и населения в целом, активность вирусов гриппа в эпидемическом сезоне и их соответствие вакцинным штаммам.

Благодаря успешной деятельности ВОЗ в рамках глобального надзора за гриппом для достижения максимально полного антигенного совпадения прогнозируемых эпидемических штаммов вируса и вакцинных штаммов на каждый конкретный год, а также доступной научной информации о гриппозных вакцинах, созданы предпосылки для ежегодной вакцинации больных из групп повышенного риска. Применяемые вакцины являются поливалентными. Они включают в себя три эпидемически актуальных вируса гриппа типов А – А(Н1N1), А(Н3N2) и В, которые соответствуют рекомендациям ВОЗ и Комиссии по гриппозным вакцинным штаммам Минздрава РФ на указанный период времени.

В настоящее время для профилактики гриппа используют 2 вида вакцин (рис. 25) – инактивированные гриппозные вакцины и живые гриппозные вакцины.

Инактивированные гриппозные вакцины содержат штаммы вируса гриппа, предварительно подвергнутые химической инаktivации. Если рассматривать эффективность инактивированных вакцин в предупрежде-

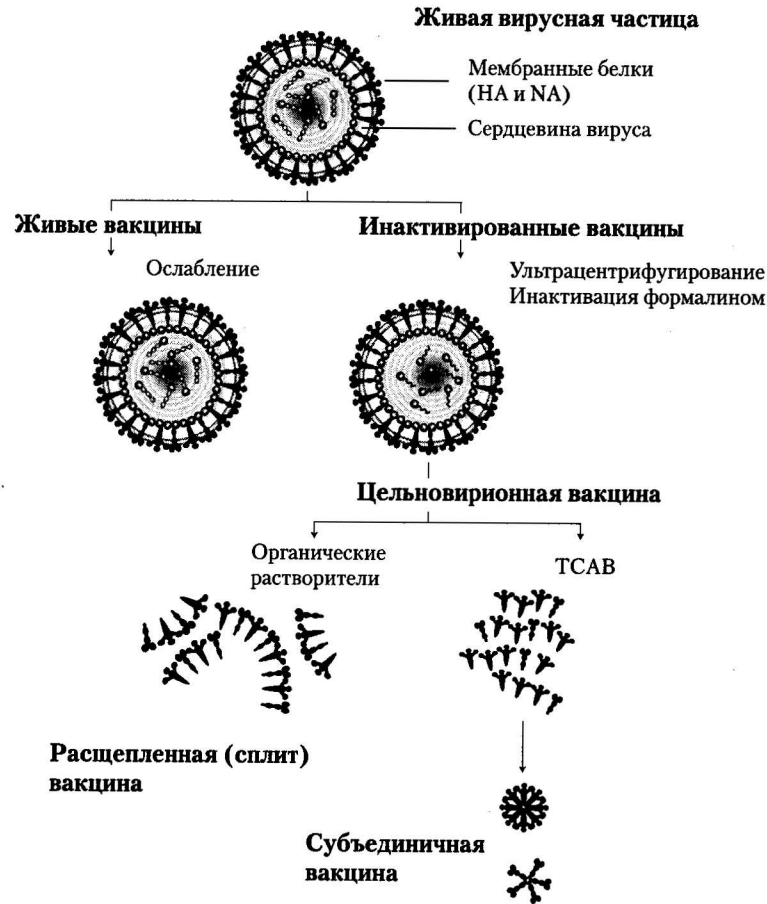


Рис. 25. Типы противогриппозных вакцин

дении развития заболевания, то она составляет 70–80% для здоровых людей младше 65 лет и 30–40% для людей старше 65 лет; эффективность инактивированных вакцин в предупреждении смертельных исходов составляет 80% даже среди такой группы риска, как люди старше 65 лет [139].

По технологии изготовления инактивированные вакцины можно разделить на три группы: цельновирионные, расщепленные (сплит) и субъединичные (см. рис. 25).

Цельновирионные вакцины состоят из инактивированных цельных вирионов вируса гриппа и содержат, помимо необходимых для иммунизации антигенов, большое количество балласта в виде нуклеокапсида вируса. Расщепленные вакцины производят из инактивированных расщепленных вирусов гриппа и содержат наряду с поверхностными и внутренние антигены. Субъединичные вакцины содержат только поверхностные протективные антигены — гемагглютинин и нейраминидазу — и являются препаратами с наиболее высокой степенью очистки от компонентов вируса гриппа.

Живые гриппозные вакцины, впервые предложенные А.А. Смородинцевым в 1938 г., успешно применяются в России на протяжении многих лет.

В США живая интраназальная вакцина была одобрена FDA в июне 2003 г. и разрешена для использования в возрастной категории от 5 до 49 лет.

Благодаря многократным пассажам на куриных эмбрионах в условиях снижения температуры стало возможным получение ослабленного вируса, который не растет при высоких температурах, характерных для легких, но который способен реплицироваться в носоглотке, вызывая тем самым локальный иммунный ответ [126]. Что касается эффективности живой вакцины, то, по данным российских исследователей, она составляет 94% у детей. Эффективность комбинации инактивированной и живой аттенуированной вакцин у пожилых людей составляет 68% [132, 145]. Проведенные исследования показали безопасность живой вакцины, и побочные эффекты у детей при проведении вакцинации живой гриппозной вакциной были незначительны и транзиторны — заложенность носа (48%), раздражительность (27%), незначительное снижение активности (13%), субфебрильная температура (12%), тошнота (6%), мышечные боли (3%), боли в животе (2%) [143]. При вакцинировании взрослых наблюдались насморк (44%) и воспаление горла (26%) в течение 7 дней после вакцинации, других серьезных побочных эффектов выявлено не было (133).

В отношении живой гриппозной вакцины, использующей инфекционный вирус гриппа, существует один момент для беспокойства — это вероятность реассортации вакцинного вируса с «диким» штаммом вируса гриппа животных или птиц, что может привести к возникновению нового вируса гриппа с непрогнозируемой вирулентностью [164]. Это является серьезной, хотя и теоретической опасностью. По самому пес-

симиристичному сценарию, двойная инфекция в этом случае может привести к серьезным изменениям в генетической структуре вируса (антигенный шифт) и дать начало новому пандемическому вирусу. Эта опасность стала очевидной особенно в настоящее время, когда «птичий» вирус гриппа стал вызывать эпидемические вспышки среди домашней птицы и людей. В связи с этим, с нашей точки зрения, еще одним противопоказанием к применению живой гриппозной вакцины может стать категория людей, контактирующих с домашней птицей, — жители сельской местности, разводящие птицу, работники птицефабрик в условиях эпидемических вспышек «птичьего» гриппа.

Регулярно проводящиеся рандомизированные, контролируемые испытания свидетельствуют об эффективности вакцин на уровне 70–90% в случае совпадения вакцинных и эпидемических штаммов вируса гриппа.

Не так давно Gross и др. [92] опубликовали анализ данных 20 когортных исследований лиц пожилого возраста. Результаты этого анализа показали, что благодаря иммунизации достигается определенное снижение заболеваемости респираторными инфекциями, пневмонией, частоты случаев госпитализации и смерти (относительно невакцинированных) (табл. 45).

Таблица 45

Оценка эффективности гриппозных вакцин (выраженное в процентах количество предупрежденных случаев гриппа у вакцинированных по сравнению с невакцинированными)

Состояние/заболевание, которое удалось предупредить	Количество предупрежденных случаев болезни в % (доверительный интервал 95%)
Респираторное заболевание	65 (39–68)
Пневмония	53 (35–66)
Госпитализация	50 (28–65)
Смерть	68 (56–76)

Эти наблюдения согласуются с результатами исследования Nichol и др. [132], которые отметили снижение показателей госпитализации по поводу пневмонии и гриппа (48–57%) и госпитализации по поводу всех

острых и хронических респираторных заболеваний (27–39%). И, наконец, было установлено, что защитный эффект составил 75%: иммунизация в когорте численностью 50 000 человек обеспечила защиту от угрозы смерти на уровне 21–92%. Необходимо отметить, что обеспечиваемая иммунизацией защита не зависела ни от возраста, ни от наличия или отсутствия основного хронического заболевания. Эти данные свидетельствуют о высокой индивидуальности иммунного ответа как на вакцинацию, так и на течение вирусной инфекции у вакцинированных людей. Поэтому совершенствование практики вакцинопрофилактики должно предусматривать максимальную стандартизацию условий вакцинации и применение эффективных адъювантов.

Вакцинация в первую очередь показана людям, относящимся к группам риска [10, 11, 141], однако необходимо отметить, что показания и противопоказания к противогриппозной вакцинации в разных странах отличаются друг от друга. Далее мы коротко остановимся на некоторых из этих различий.

По данным российских медиков, группы риска, которым в первую очередь необходимо проведение вакцинации против гриппа, включают следующие категории:

- лица с высоким риском развития постгриппозных осложнений (люди старше 65 лет, а также взрослые и дети, страдающие хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями дыхательных путей, хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом, серповидно-клеточной анемией, иммунодефицитами);
- лица, которые по своей профессиональной деятельности особенно подвержены риску заболевания гриппом (медицинский персонал лечебных учреждений, сотрудники социальной сферы, учителя, сотрудники МВД, МЧС);
- все те, кто хочет избежать неприятных последствий, вызванных гриппом (предприниматели, студенты, спортсмены и лица, собирающиеся в деловую или туристическую поездку);
- лица, направляющиеся в эндемичные по особо опасным формам гриппа (H5N1) очаги.

В табл. 46 приводятся показания к противогриппозной вакцинации, разработанные и действующие в США и странах Западной Европы.

Таблица 46

Группы риска, которым рекомендована противогриппозная вакцинация, в США и странах Западной Европы*

	Группы риска
Снижение риска постгриппозных осложнений	Люди старше 65 лет Резиденты домов престарелых и интернатов (кроме Финляндии, Греции, Португалии и Швеции) Люди с хроническими кардиоваскулярными или респираторными заболеваниями, включая бронхиальную астму Люди с хроническими метаболическими нарушениями, включая диабет (кроме Исландии и Норвегии) Люди с почечными нарушениями и гемоглобинопатией (кроме Исландии, Норвегии и Швеции) Дети (от 6 месяцев до 8 лет), находящиеся на длительной терапии аспирином для снижения риска развития синдрома Рейе (кроме Австрии, Дании, Германии, Греции, Исландии, Норвегии, Португалии, Испании, Швеции и Англии) Пациенты с иммуносупрессивными состояниями — вирус иммунодефицита человека, иммуносупрессивная терапия (кроме Австрии, Финляндии, Исландии, Португалии и Швеции) Беременные женщины во II и III триместре (Рекомендовано только в США, Бельгии и Швейцарии)
Вероятный риск	Люди 50–64 лет (рекомендовано только в США и с 60 лет — в Австрии)
Риск трансмиссии заболевания	Работники медицинской сферы — врачи, медсестры, работники больниц и поликлиник (кроме Дании, Финляндии, Нидерландов, Португалии и Швеции) Лица, контактирующие с группами риска (рекомендовано только в США, Австрии, Бельгии, Греции, Ирландии, Италии, Испании и Швейцарии)

Примечание. * В скобках перечислены страны, в которых рекомендовано/не рекомендовано проведение вакцинации у перечисленных категорий групп риска.

Как видно из табл. 46, ряд стран рекомендуют вакцинацию детей, получающих длительную терапию аспирином. Такие страны, как Бельгия, Швеция и США, рекомендуют проводить вакцинацию беременным женщинам в II и III триместрах беременности. Вакцинация рекомендована для лиц, находящихся в домах престарелых и медроботников, контактирующих с лицами из групп риска. В США вакцинация рекомендована для лиц 50–64 лет, в Австрии — начиная с 60-летнего возраста для снижения риска обострения хронических инфекций. В некоторых странах для снижения вероятности распространения гриппа вакцинация рекомендована для следующих групп людей: работники домов престарелых, интернатов и лиц, контактирующих с группами риска [71].

В настоящее время в России используются 10 препаратов гриппозной вакцины отечественного и зарубежного производства, которые представлены в табл. 47.

Для каждой из типов вакцин — живая или инактивированная — существует ряд противопоказаний, которые суммированы в табл. 48.

Антигены, входящие в состав вакцин, индуцируют иммунный ответ, который формируется через 7–14 дней после вакцинации. Следует, однако, помнить, что формирующаяся иммунная память относится только к тем антигенам, которые входят в состав применяемой вакцины. Поскольку состав штаммов вируса гриппа, рекомендованных для сезонных гриппозных вакцин, ежегодно частично или полностью обновляется, вакцинацию против новых антигенов необходимо проводить заново. При этом следует учитывать, что при замене только одного штамма в составе тривалентных вакцин очередную вакцинацию можно отложить на следующий год у тех лиц, которые вакцинировались перед предыдущим эпидемическим сезоном.

Живая и инактивированная вакцины стимулируют различные типы иммунного ответа; основные различия суммированы в табл. 49.

Вакцинация живой гриппозной вакциной стимулирует локальный иммунный ответ, тогда как вакцинация инактивированной гриппозной вакциной вызывает активацию системного иммунного ответа [78].

Оптимальное время для компании вакцинации лиц из групп высокого риска — обычно период с октября до середины ноября. Решение о начале и завершении компании по вакцинации принимается службами Роспотребнадзора МЗСР РФ.

Вакцины, использующиеся для профилактики гриппа в России

Вакцины		Препарат, фирма-изготовитель	Группа населения	Кратность прививок	Способ введения	Доза, мл
ЖГВ		ЖГВ (для детей) АО «Иммуно-препарат» Иркутск	Дети с 3 до 14 лет	Двукратно с интервалом 3–4 нед	Интраназально	0,5
		ЖГВ (для детей и взрослых), Иркутск	Дети с 3 лет и взрослые	Однократно	Интраназально	0,5
		ЖГВ очищенная (для взрослых и школьников) Предприятие СПб НИИВС	Подростки с 16 лет и взрослые	Однократно	Интраназально	0,5
ИГВ	Цельно-вирионные	Вакцина гриппозная инактивированная, АО «Иммунопрепарат», Уфа	Дети с 7 лет	Двукратно с интервалом 3–4 нед	Интраназально	0,5
			Взрослые с 18 лет	Однократно	Парентерально	0,5
		Вакцина гриппозная инактивированная, предприятие СПб. НИИВС	Дети с 7 лет	Двукратно с интервалом 3–4 нед	Интраназально	0,5
			Взрослые с 18 лет	Однократно	Парентерально	0,5
		Вакцина гриппозная инактивированная, предприятие НИИЭМ им. Пастера СПб	Дети с 7 лет	Двукратно с интервалом 3–4 нед	Интраназально	0,5
			Взрослые с 18 лет	Однократно	Парентерально	0,5

Окончание табл. 47

	Расщепленные	«Флюарикс» SmithKline Beecham, Германия	Дети с 1 года до 6 лет	Двукратно с интервалом 4–6 нед	Парентерально	0,25
			Дети старше 6 лет и взрослые	Однократно	Парентерально	0,5
		«Ваксигрипп» Pasteur-Merieux, Франция	Дети с 6 мес до 3 лет	Двукратно с интервалом 1 мес	Парентерально	0,25
			Дети с 3 лет и взрослые	Однократно	Парентерально	0,5
		«Вегривак» Chiron Behring, Германия	Дети с 6 мес до 3 лет	Двукратно с интервалом 1 мес	Парентерально	0,25
			Дети с 3 лет и взрослые	Однократно	Парентерально	0,5
	Субъединичные	«Инфлювак» Solvay Duphar, Нидерланды	Дети с 6 мес до 3 лет	Двукратно с интервалом 1 мес	Парентерально	0,25
			Дети с 3 лет и взрослые	Однократно	Парентерально	0,5
		«Агрипал» Chiron S.p.A., Италия	Дети с 6 мес до 3 лет	Двукратно с интервалом 1 мес	Парентерально	0,25
			Дети с 3 лет и взрослые	Однократно	Парентерально	0,5
		«Гриппол» АО «Иммуно-препарат», Уфа	Дети с 6 мес до 3 лет	Двукратно с интервалом 1 мес	Парентерально	0,25
			Дети с 3 лет и взрослые	Однократно	Парентерально	0,5

Перечень противопоказаний к введению гриппозных вакцин, применяемых в России

Противопоказания	Вакцины, противопоказания – есть (+), нет (-)				
	Живая (ЖГВ)	Инактивированные (ИГВ)			
		Цельновирионные (ВГИ)			Расщепленные и субъединичные
	Интраназально >3 лет	Интраназально >18 лет	Интраназально >7 лет	«Гриппол»	зарубежные
				Парентерально	Парентерально
>6 мес				>6 мес	
Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения	+	+	+	+	+
Аллергия к белку куриного яйца	+	+	+	+	+
Аллергические заболевания, реакции на предшествующую прививку	+	+	-	-	+
Бронхиальная астма	+	+	-	-	-
Хронические заболевания легких	+	-	-	-	-
Хронический ринит	+	-	+	-	-

Окончание табл. 48

Диффузные заболевания соединительной ткани (красная волчанка и др.)	-	+	-	-	-
Заболевания надпочечников	-	+	-	-	-
Наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы	-	+	-	-	-
Злокачественные новообразования	+	-	-	-	-
Болезни крови	+	-	-	-	-
Иммунодефицитные состояния (первичные), иммуносупрессия	+	-	-	-	-
Беременность	+	-	-	-	-
Всего противопоказаний	10	7	3	2	3

Таблица 49

Сравнительная характеристика живой и инактивированной гриппозных вакцин по способности стимулировать различные ветви иммунной системы человека

Показатели	Вакцины	
	Живая	Инактивированная
Уровень сывороточных анти-НА-антител	Ниже	Выше
Уровень сывороточных IgG	Ниже (пик — 4–12 нед, держится 1 год)	Выше (пик — 2–3 нед, снижение к 6 мес) Доминируют Ig G1
Уровень сывороточных IgA	Ниже (пик — 2 нед)	Выше (пик — 2–3 нед, снижение к 6 мес)
Уровень сывороточных IgM	Ниже (пик — 2 нед, снижается к 4 нед)	Выше
Уровень секреторных IgA	Выше (пик 2–11 нед, снижается к 6 мес)	Ниже
Уровень секреторных IgG	Высокий (пик — 28 нед)	Ниже (пик — 28 нед)
	Стимуляция лимфо-пролиферации, ИНФ-гамма, CTL-ответа	Сплит-вакцины стимулируют сильный иммунный ответ к НА и NA
	Снижение распространения вируса, снижение продолжительности выделения вируса, уменьшение выраженности симптомов заболевания	

В настоящее время существует целый ряд подходов к альтернативному решению проблем профилактики гриппа [10, 11]. При этом ставят задачи повышения профилактической эффективности имеющихся вакцин, нахождения альтернативных путей их введения и усовершенствования самого производства вакцин. Последняя задача представляется особенно важной в экстренных ситуациях при возникновении острой потребности в больших количествах вакцины. Острая и масштабная потребность может возникнуть, например, в случае угрозы пандемии.

Производство вакцин против вируса H5N1 на куриных эмбрионах невозможно из-за их гибели при заражении этим вирусом (настолько выражен цитопатический эффект этого высокопатогенного вируса) и необходимости поддерживать высокий уровень биобезопасности, без чего невозможны работа с вирусом и производство вакцин на его основе. Сотрудничающие центры ВОЗ и референс-лаборатории создали несколько рекомбинантных вирусов H5N1 — прототипов вакцинных штаммов, отвечающих требованиям главных национальных и фармацевтических лицензионных агентств, предъявляемым к гриппозным вакцинам. Для этого была использована генно-инженерная техника устранения детерминант высокой патогенности (см. ниже).

На текущий эпидемический сезон, вакцины против гриппа H5N1 отнесены ВОЗ к вакцинам резерва. Это означает, что применение таких вакцин будет определяться конкретной эпидемиологической обстановкой в рамках профилактических мероприятий, планируемых Министерствами здравоохранения стран.

Усилия ВОЗ, ведущих центров по контролю за гриппозной инфекцией и специалистов, работающих в этой области, направлены на создание новых вакцин против гриппа, в том числе «птичьего» происхождения. Основываясь на многолетнем опыте, можно с уверенностью сказать, что наиболее успешной частью противоэпидемических мероприятий в ограничении распространения инфекций с респираторным механизмом передачи является вакцинопрофилактика, поэтому разработка, апробация и производство вакцин против актуальных вирусов гриппа остается приоритетной задачей здравоохранения.

В настоящее время разработка новых противогриппозных вакцин — это бурно развивающаяся область науки и технологии. Одним из таких направлений является разработка новой технологии получения **вакцин на основе клеточных культур**. Вакцина, получаемая на основе клеточной культуры, могла бы оказаться важным инструментом быстрого реагирования на угрозу пандемии. Такой подход к производству мог бы способствовать быстрому изготовлению вакцины в подобной экстренной ситуации. Установлено, что эпидемические штаммы, изолированные в клетках млекопитающих, в отличие от изолятов, выделенных на куриных эмбрионах, более соответствуют вирусам, присутствующим в клинических материалах, полученных от больных [10, 171]. Более того, известно, что инактивированные вакцины, произведенные на клетках млекопитающих, индуцируют более высокие титры нейтрализующих

антител [106]. Альтернативой куриным эмбрионам стала сертифицированная ВОЗ культура почки африканской зеленой мартышки (VERO), широко используемая в настоящее время за рубежом для производства живой и инактивированной полиомиелитной вакцин и вакцины против бешенства [119, 171]. В настоящее время ведется разработка целого ряда проектов с целью создания гриппозных вакцин при помощи современных технологий на основе клеточных культур. Клинические испытания продемонстрировали безопасность таких вакцин и показали, что они превосходят по ряду характеристик современные вакцины, полученные на куриных эмбрионах.

Модуляция биологически активных веществ с помощью носителей различной природы используется многими исследователями. В качестве таких носителей могут быть использованы липосомы — липидные везикулы, в которые включены молекулы антигенов или целые вирусные частицы. После открытия в 1964 г. липосом было разработано множество методов их получения и начались активные исследования их свойств и возможностей применения. Открытие иммуноадаьювантных свойств липосом подстегнуло интерес ученых, и начались исследования по разработке **липосомных вакцин** [10]. Итогом интенсивных научных поисков получения эффективных липосомальных иммунопрепаратов, разрешенных к применению у людей, стала, например, вирусосамальная вакцина против гепатита А. В отношении создания гриппозных вакцин на основе липосом ведутся разработки по «встраиванию» поверхностных гликопротеинов вируса гриппа HA и NA в липосомы, дополнительное включение в эти комплексы иммуномодуляторов мурамилдипептида [129], цитокинов [111], индукторов интерферонов, термолабильного токсина *E. coli* [91] и др. Полученные данные по применению этих и других вакцин на животных, а некоторых из них — на людях вселяют оптимизм и продолжают оставаться объектом пристального внимания для многих исследователей как перспективная модель для разработки вакцин нового поколения.

Генно-инженерные живые гриппозные вакцины с сайтспецифическими изменениями в геноме РНК вирусов, дают возможность «управлять» свойствами вируса, что позволяет получать ослабленные штаммы вируса гриппа с новыми биологическими характеристиками [128].

Другим многообещающим подходом к созданию противогриппозных вакцин является конструирование вирусных частиц, для которых возможен только один цикл репликации — **репликативно-дефектные**

противогриппозные вакцины. Например, конструирование вирусных частиц, в которых отсутствует ген NP (NS2) и частично делетирован ген NS1, приводит к образованию дефектных в репликации вирусных частиц [166]. Другим вариантом этого подхода является метод ослабления вирусов гриппа путем получения репликативно-дефектного штамма с помощью удаления M2 гена [165].

ДНК вакцинация заключается во введении с помощью инъекций ДНК плазмид, кодирующих один или более белков вируса гриппа. Введенная ДНК обладает способностью направлять синтез соответствующего антигена, при этом антигенный стимул действует длительно вплоть до элиминации самой ДНК. Данные по исследованиям в этой области ограничены испытаниями на животных моделях — мышах и приматах [110, 115]. Однако о перспективности этого подхода говорят результаты, полученные при испытаниях ДНК-вакцин в онкологии и для таких инфекционных заболеваний, как ВИЧ-инфекция и вакцины против гепатита В.

Метод обратной генетики для РНК вирусов с (–) геномом впервые был разработан и применен для вирусов гриппа и позволил проводить генетические манипуляции с вирусным геномом для создания «новых» вирусов, которые впоследствии могут быть использованы как кандидаты в живые аттенуированные вакцины или векторы для экспрессии гетерологичных, например опухолевых или бактериальных, антигенов. С помощью методов обратной генетики возможно получение штаммов вируса гриппа с множественными ослабленными мутациями в генах, кодирующих внутренние белки вируса, что может быть использовано в получении высокопродуктивного вируса-реассортанта, содержащего гемагглютинин и нейраминидазу циркулирующих штаммов вируса [131].

Как уже указывалось, создание вакцины против особо опасных штаммов вируса гриппа представляет особые трудности, так как при получении кандидатов в вакцинные штаммы практически невозможно использование традиционных подходов, основанных на реассортации «диких» изолятов (эпидемически актуальных вирусов) и доноров аттенуации. При обычной реассортации происходит замена генов, кодирующих поверхностные антигены у донора аттенуации на гемагглютинин и нейраминидазу от эпидемического вируса. Кандидат в вакцинные штаммы не способен вызвать заболевание, но при иммунизации вызывает выработку иммунитета к эпидемически актуальному вирусу. Виру-

сы гриппа А/Н5N1 содержат несколько достоверно установленных генетических маркеров патогенности. Эти маркеры локализованы в следующих генах вируса гриппа и перечислены в порядке их значимости и вклада в патогенность:

- участок расщепления молекулы гемагглютинина;
- мутации в генах PB1 и PB2 (полимеразный комплекс);
- мутации в гене, кодирующем неструктурный белок NS1 — антагонист системы интерферонов I типа;
- мутации в гене белка M2 — контролирующем ключевые стадии репродуктивного цикла через так называемый протонный насос.

Как уже указывалось, для конструирования новой вакцины необходима замена поверхностных антигенов; в первую очередь это относится к гемагглютину. Применение обычной техники реассортации фрагментов вирусного генома и замена гемагглютинина в доноре аттенуации на гемагглютинин «птичьего» вируса А/Н5N1 приведет к переносу детерминанты патогенности, локализованной в сайте расщепления на субъединицы HA1 и HA2. Кандидат в вакцинные штаммы в этом случае будет содержать, по крайней мере, один признак патогенности. Для получения безопасной вакцины необходимо удалить эту детерминанту. Однако на уровне вирусной РНК это невозможно, так как техника генетической инженерии применима только на уровне ДНК. Для этого вирусный геном необходимо перевести в форму ДНК, что осуществляется с помощью обратной транскриптазы. Поэтому перевод геномной РНК вирусов гриппа и других РНК-содержащих вирусов в форму ДНК называется обратной генетикой. Удаление последовательности ДНК, кодирующей сайт патогенности, осуществляется сайт-специфическим мутагенезом с замещением этого сайта на участок, характерный для непатогенных вирусов Н5N1. Клонирование модифицированного гена Н5 и гена N1 высокопатогенного штамма осуществляется в специально сконструированных плазидах. Как указывалось, геном вируса гриппа состоит из 8 геномных фрагментов. Для получения вирусов из индивидуальных генов необходима одновременная экспрессия всех вирусных белков и фрагментов геномной (-) РНК. Поэтому для трансформации клеток используются 2 плазмиды с генами от высокопатогенного штамма и 6 основных плазмидных ДНК, кодирующих внутренние и неструктурные белки известного донора аттенуации. В качестве донора аттенуации при создании противогриппозных вакцин методом обратной генетики используют плазмиды, кодирующие фрагменты генома виру-

са гриппа А/PR/8/34, и получают непатогенный вирус Н5N1, имеющий антигенную идентичность с высокопатогенным вирусом.

Таким образом, техника обратной генетики является единственным методом получения кандидатов в вакцинные штаммы противогриппозных вакцин из высокопатогенных вирусов. Кроме этого такой подход позволяет осуществлять генетическую модификацию вирусных генов в соответствии, например, с дрейфом вирусных антигенов, изменять функциональную активность вирусных белков путем введения соответствующих мутаций в гены и использовать вирус гриппа в качестве генетического вектора для конструирования вакцин против других вирусов и бактерий [140].

Возможность создания **универсальной гриппозной вакцины** привлекает внимание многих исследователей. Одной из основных проблем, связанных с профилактикой гриппа является его высокая изменчивость. Результатом этого является недостаточность иммунного ответа на вновь появившиеся антигенные варианты вирусов гриппа и невозможность использования вакцин предыдущих эпидсезонов. Среди белков вируса гриппа есть наиболее консервативные (NP, M1 и M2), и с помощью компьютерных баз данных, созданных для этих белков, можно идентифицировать высококонсервативные эпитопы, распознающиеся HLA. На основе структуры этих эпитопов возможен синтез генов и полипептидов, которые могут быть использованы для конструирования противогриппозных вакцин. Однако для данного подхода существует ряд ограничений, связанных с тем, что наиболее консервативные компоненты вируса — антигены обладают низкой иммуногенностью, в результате чего они не способны индуцировать достаточный протективный иммунный ответ. Для преодоления этого ограничения и усиления антигенной презентации применяются различные подходы, например включение фьюжен-пептидов, цитокинов, адъювантов и др. [65, 99, 130].

Так, английская компания «Acambis» (Кембридж) разрабатывает рекомбинантную вакцину на основе высококонсервативного белка M2 вируса гриппа. Разрабатываемая вакцина предположительно будет защищать человека как от вируса гриппа А всех подтипов, так и от вируса гриппа типа В. По мнению профессора Walter Fiers (ее разработчика и патентодержателя), консервативность M2-структуры, используемой при конструировании этой рекомбинантной вакцины, может сделать эффективным применение такой вакцины против любого возможного пандемического штамма, включая «птичий» грипп. Однако предвари-

тельные данные свидетельствуют о том, что одних консервативных эпителиев белка М2 для получения высокоэффективных вакцин недостаточно.

Многочисленные исследования подтверждают безопасность и эффективность противогриппозных вакцин. Однако, несмотря на полученные результаты и тот факт, что гриппозные вакцины являются наиболее эффективным средством предупреждения гриппа и его осложнений, согласно имеющимся данным, они остаются наименее используемыми из всех вакцин. Во многих странах ежегодная вакцинация против гриппа охватывает менее половины больных из группы повышенного риска. В заключение необходимо отметить, что потенциальная польза от вакцинации, заключающаяся в предотвращении заболевания, госпитализации, осложнений, а также смертельных исходов, перевешивает вероятность развития побочных эффектов или наиболее благоприятных реакций в ответ на вакцинацию.

Глава 10

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

Часто в повседневной жизни мы сталкиваемся с вопросами: Чем опасен грипп? Не вредны ли прививки от гриппа и зачем они нужны? Что такое «птичий» грипп, миф или реальная опасность?

В этом разделе — простые ответы на наиболее часто задаваемые вопросы.

Что такое простудные заболевания?

Простудные заболевания вызываются различными вирусами (вирусами гриппа, вирусами парагриппа, аденовирусами, риновирусами, респираторно-синцитиальным вирусом и др.). Симптомы простудного заболевания в первую очередь зависят от того, какой этиологический агент вызывает данную инфекцию. Однако основными проявлениями простуды остаются температура, головная боль, боли в горле и насморк.

Что такое грипп?

Грипп — это острое респираторное вирусное заболевание, вызываемое вирусом гриппа и характеризующееся высокой контагиозностью (заразностью). Вирусы гриппа подразделяются на три типа — А, В и С. Вирусы гриппа типа А и В широко распространены и вызывают эпидемические подъемы заболевания, вирусы гриппа типа С встречаются реже и с ними связаны спорадические случаи заболевания, которые протекают значительно легче. Вирусы гриппа типа А в прошлом столетии явились причиной ширококомасштабных и тяжелых пандемий с большим количеством смертей среди заболевших. Эпидемические ежегодные подъемы заболевания гриппом приходятся на осенне-зимний период. Заболевание протекает обычно тяжелее других вирусных инфекций, имеет короткий инкубационный период, высококонтагиозно и опасно своими осложнениями.

Какие симптомы гриппа и как их отличить от других вирусных заболеваний?

Основными симптомами гриппа являются внезапное начало, высокая температура, головные, мышечные боли, боль в глазных яблоках, воспаленные горла, сухой непродуктивный кашель, слабость, чувство разбитости. При других вирусных инфекциях респираторного тракта, как правило, температура повышается незначительно и преобладающими симптомами являются боли в горле, кашель, насморк разной интенсивности. Грипп в отличие от других вирусных инфекций протекает наиболее тяжело.

Как можно заразиться гриппом?

Вирус попадает в организм через верхние дыхательные пути. При чиханье и кашле, аэрозольно вирус распространяется от больного человека к окружающим его людям. В капле аэрозоля содержится от 100 000 до 1 000 000 вирионов вируса гриппа.

Кроме того, вирус может попасть в организм здорового человека при контакте с предметами, контаминированными вирусом. Поэтому если в Вашем окружении есть больной гриппом, в качестве профилактики необходимо соблюдение личной гигиены — мытье рук, использование одноразовых платков, ношение марлевой маски, частое проветривание помещения и влажная уборка комнаты, где находится больной.

Как долго больной является источником инфекции?

Больной человек является источником инфекции, как правило, 5 (иногда больше) дней, наиболее опасен он в первые 24 ч заболевания.

Через сколько времени появляются симптомы гриппа?

Симптомы заболевания гриппом, как правило появляются через несколько часов (дней) в течение до 5 дней после инфицирования.

Сколько времени длится заболевание?

При неосложненном гриппе выздоровление наступает на 5–7-й день, однако катаральные явления и слабость могут сохраняться до 2–3 нед после выздоровления.

Как диагностируется грипп?

Врач может поставить диагноз гриппа, учитывая клинические симптомы. Окончательный диагноз ставится на основании лабораторных тестов — выделение вируса на клеточных культурах, иммуноферментный, иммунофлюоресцентный, серологический методы, используемые в поликлиниках и больницах.

Как лечиться при гриппе?

Основное лечение при гриппе — противовирусные химиопрепараты. В настоящее время доступны такие препараты, как ремантадин — для взрослых и детей, альгирем (ремантадин в сиропе) — для детей, арбидол. К высокоэффективным противовирусным средствам относятся препараты интерферонов и среди них — ингавирон (интерферон-гамма рекомбинантный человеческий), который проявляет высокую противовирусную активность на всех стадиях гриппозной инфекции. Рекомендовано его применение в комбинации с препаратом альфа-интерферона — альфарона.

Вспомогательная терапия при гриппе — это симптоматическая терапия, направленная на устранение (облегчение) симптомов заболевания. Она включает в себя жаропонижающие препараты (парацетамол), препараты для облегчения симптомов ринита, воспаления горла... Чаще всего для устранения симптомов гриппа в настоящее время используют комбинированные препараты, которые включают в себя все ингредиенты, необходимые для облегчения состояния больного, — колдрекс, максгрипп и др. Применение препарата ингавирон также способствует ликвидации основных симптомов воспаления в носоглотке и прекращению ринита.

Чрезвычайно важно при гриппе соблюдать постельный режим и принимать повышенные дозы витаминов (особенно витамина С).

Важно: В настоящее время — препаратами № 1 для лечения гриппа являются ремантадин, ингавирон (гамма-ИФН), альфарона (альфа-ИФН). Недавно на российском фармацевтическом рынке появился новый противогриппозный препарат — Тамифлю, однако, применение его для профилактики и лечения гриппа ограничено по ряду причин — токсичность, неадекватная схема применения и другие. Остальные препараты используются только как дополнительная терапия. Перед началом лечения необходимо проконсультироваться с врачом и внимательно прочитать инструкции.

Важно: Применение аспирина при гриппе и других вирусных инфекциях может привести к развитию синдрома Рейе, в связи с чем во всем мире запрещено применение аспирина при лечении острых респираторных вирусных заболеваний, а в России это ограничение действует для детей до 15 лет.

Опасен ли грипп?

Обычно выздоровление при неосложненном гриппе наступает на 5–7-й день, кашель и общее недомогание могут сохраняться в течение нескольких недель после выздоровления. Длительная, устойчивая температура свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции, что угрожает развитием пневмонии и других осложнений. В этих случаях рекомендовано применение антибиотиков. Однако если вирусная инфекция развивается у людей групп риска — у лиц пожилого возраста (старше 65 лет) или при наличии сопутствующей патологии у взрослых и детей (хронические заболевания легочной или сердечно-сосудистой системы, диабет, почечная дисфункция, гемоглобинопатии и др.), инфекция протекает, как правило, тяжело и смертность в этих случаях значительно возрастает. Довольно часто заболевание гриппом приводит к развитию осложнений, таких как бронхиты, пневмонии, обострение бронхиальной астмы, усугубление заболеваний сердечно-сосудистой, почечной систем и др.

Что делать, если в семье есть больной гриппом?

При появлении больного в Вашем окружении необходимо начать химиопрофилактику ремантадином (начинать профилактический прием ремантадина надо в течение 48 ч после выявления больного), арбидолом, препаратами интерферона — «Ингарон» и «Альфарона». Прием повышенных доз витаминов (особенно витамина С) также помогает противостоять инфекции.

Кроме этого, проведение санитарно-гигиенических мероприятий играет важную роль в локализации инфекции и профилактике ее распространения. Изоляция больного в отдельной комнате, использование марлевых повязок для членов семьи заболевшего, частое проветривание и влажная уборка помещения, где находится больной, все это неотъемлемая часть профилактических мероприятий. Кроме того, частое мытье рук, смена носовых платков и использование личной посуды для заболевшего — важные элементы профилактики гриппа.

Какие существуют способы профилактики гриппа?

Существует два способа профилактики гриппа — ежегодная вакцинация против гриппа и профилактический прием противовирусных химиопрепаратов.

Преимущества и эффективность вакцинации против гриппа не вызывают сомнений. Вакцинация против гриппа на 70–90% предотвращает заболеваемость гриппом среди здоровых людей младше 65 лет и на 30–70% снижает вероятность госпитализаций по причине развития пневмоний и других осложнений гриппа среди пожилых людей (старше 65 лет).

Вакцины против гриппа содержат актуальные штаммы вирусов гриппа, т. е. те, которые будут циркулировать в мире в предстоящий эпидемический сезон. Поэтому ежегодная вакцинация приводит к развитию иммунитета только на те штаммы вирусов гриппа, которые присутствуют в данной вакцине и которые ожидаются в эту эпидемию. Если в следующий сезон подъема заболеваемости гриппа на смену старым штаммам вируса гриппа приходят новые, измененные, в этом случае иммунитет, сформированный в результате предыдущей вакцинации не будет противостоять новым штаммам вируса гриппа.

Профилактика гриппа химиопрепаратами показана тем пациентам, которые по тем или иным причинам не могут быть вакцинированы и в очагах заболевания. В качестве профилактических препаратов могут быть использованы — ингарон (гамма-ИФН), альфарона (альфа-ИФН), ремантадин, арбидол, индукторы интерферона.

Когда проводится вакцинация против гриппа?

Вакцинацию против гриппа обычно проводят с октября по ноябрь ежегодно. Становление иммунитета и выработка антител против вируса гриппа происходят через 2 нед после вакцинации (рис. 26).

Что я должен сообщить врачу перед вакцинацией?

Для принятия решения о возможности вакцинации и выборе типа вакцины врач должен знать о состоянии Вашего здоровья на момент прививки: наличие температуры, простудных явлений, обострения каких-либо хронических заболеваний, беременность, прием каких-либо медикаментов.

Кроме этого, необходимо сообщить врачу об аллергических реакциях на пищу или лекарственные препараты, о наличии хронических заболеваний. Эта информация поможет врачу оценить возможность проведения вакцинации.

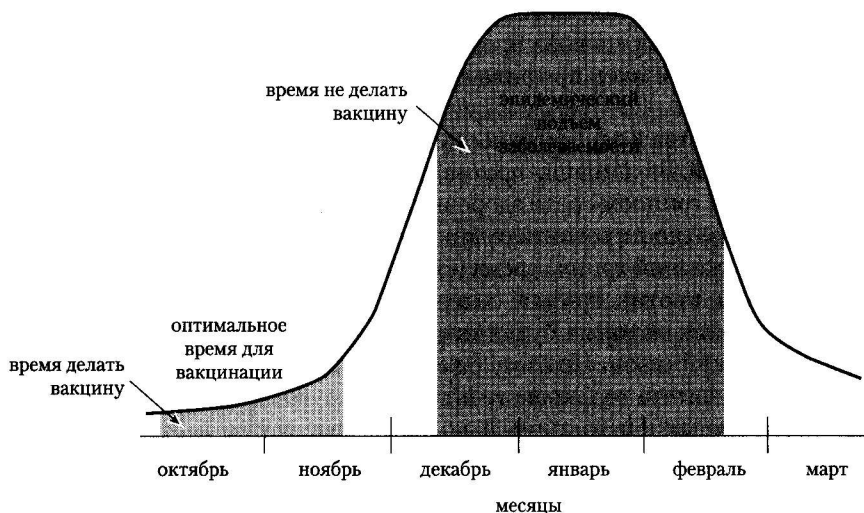


Рис. 26. Периодичность проведения вакцинации против гриппа. Вакцинацию можно проводить и в более позднее время, однако это делается только по особым показаниям

Безопасна ли гриппозная вакцина?

Вакцины против гриппа не содержат вирусов, способных вызвать заболевание. В большинстве своем вакцина не вызывает каких-либо побочных эффектов, однако у некоторых пациентов после вакцинации могут наблюдаться незначительные мышечные боли, утомляемость и незначительное повышение температуры ($37,0-37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) в течение нескольких дней после прививки.

Кто должен вакцинироваться против гриппа?

1. Люди, входящие в группы риска развития осложнений:

- взрослые старше 65 лет;
- организованные коллективы (военные, дома престарелых...);
- взрослые и дети с хроническими заболеваниями сердца и легких, почек, крови, больные диабетом;
- взрослые и дети с иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфицированные, принимающие иммуносупрессоры);

- дети от 6 мес до 18 лет, находящиеся на длительной терапии аспирином и с риском развития синдрома Рейе.
2. Люди, работающие с группами риска развития осложнений от гриппа;
 - врачи, работники родильных домов.
 3. Все, кто хочет избежать заболевания.

Кто не должен вакцинироваться против гриппа?

Не подлежащие вакцинации состояния:

- аллергические реакции на компоненты вакцины — куриный белок и др.;
- аллергические заболевания, реакции на предшествующую прививку;
- люди с обострением хронических заболеваний или с острыми заболеваниями, сопровождающимися повышенной температурой;
- диффузные заболевания соединительной ткани (красная волчанка и др.);
- заболевания надпочечников;
- наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы;
- беременность.

Какие реакции я могу ожидать после вакцинации?

В большинстве своем вакцинация не приводит к каким-либо побочным эффектам, однако в некоторых случаях отмечаются повышение температуры до $37-37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, незначительные мышечные боли, утомляемость, которые нормализуются на 1–2-й день после вакцинации.

Что такое «птичий» грипп — миф или реальность?

Птичий грипп — это инфекция, вызываемая вирусом гриппа птиц. Вирус гриппа птиц циркулирует среди птиц и вызывает вспышки заболевания у чувствительных к нему видов. Фекально-оральная передача инфекции — наиболее частый путь распространения этой инфекции. Дикие перелетные птицы переносят вирус на большие расстояния и заражают им домашних птиц (куры, утки, индейки).

Время от времени среди птиц регистрируются вспышки этого заболевания, вызванные слаботоксигенным вирусом, и инфекция протекает в легкой или средней форме с незначительной летальностью среди птиц.

В случае, если заболевание вызывает высокопатогенный, высококонтагиозный вирус «птичьего» гриппа (H7 или H5), летальность среди птиц составляет 90–100%.

Обычно вирус «птичьего» гриппа не способен инфицировать человека, но с 1997 г. мы регистрируем случаи заболевания гриппом птиц среди людей, т. е. для человека это, по существу, абсолютно новый вирус, к которому у нас нет иммунитета. Обычные сезонные вакцины в этом случае не спасают от заболевания «птичьим» гриппом, а возможности приготовить вакцину против «птичьего» гриппа сегодня у нас нет, так как вирус быстро мутирует и никто не может сказать точно — каким он будет завтра.

С 1997 г. в странах Азии регистрируются случаи заболевания «птичьим» гриппом среди людей, большинство из которых заканчивается смертельным исходом.

На сегодняшний день известны случаи заражения человека только от больной птицы, и случаи непосредственной передачи вируса «птичьего» гриппа от человека к человеку крайне редки.

Основные симптомы вируса «птичьего» гриппа у человека сходны с обычным сезонным гриппом, однако более ярко выражены. При заболевании человека «птичьим» гриппом развиваются осложнения, не совместимые с жизнью, что сопровождается высокой смертностью среди заболевших.

Чем отличается пандемический грипп от обычного сезонного гриппа?

Основные отличия сезонного гриппа и «пандемии» гриппа представлены в табл. 50.

Таблица 50

Отличия сезонного гриппа и «пандемического» гриппа

Сезонный грипп	«Пандемия» гриппа
Случается каждый год в осенне-зимние месяцы	Случается 3–4 раза за столетие в любое время года
Поражает 4–20% популяции	Поражает 25–50% популяции в зависимости от патогенности штамма
Смертность составляет 500 000–1 млн людей каждый год	Смертность во время самой тяжелой пандемии прошлого столетия («Испанка», 1918 г.) составила 50 млн человек

Окончание табл. 50

Большинство людей выздоравливают в течение 1–2 нед	Тяжелое течение заболевания и высокий риск смертельного исхода
Смертность в группах риска — пожилые люди (старше 65 лет), дети (6–23 мес), сопутствующие осложнения (болезни легких, сердца, почек, диабет, рак, иммуносупрессия)	Группы риска — все население
Вакцинация эффективна, так как штамм вируса циркулирует ежегодно с незначительными изменениями	Вакцина против пандемического штамма не может быть доступна в начале пандемии. Новый штамм должен быть идентифицирован, и подготовка вакцины займет 6 мес
Сезонная вакцина и противовирусные препараты доступны для групп риска и заболевших	Антивирусных препаратов может быть недостаточно и их эффективность будет известна только после использования во время пандемии

Какие условия необходимы для начала пандемии?

1. Появление нового вируса гриппа в человеческой популяции.
2. Вирус вызывает тяжелые заболевания среди людей.
3. Вирус передается от человека к человеку.

Что мы наблюдаем сегодня?

1. Появление нового вируса «птичьего» гриппа H5N1 в человеческой популяции и непосредственная передача вируса от птицы к человеку.
2. На сегодняшний день, начиная с 2003 г., зарегистрировано 332 подтвержденных случая заболевания «птичьим» гриппом H5N1 среди людей, 204 из которых закончились смертельными исходами.
3. Передача вируса от человека к человеку не подтверждена, однако некоторые случаи вероятны и их частота может возрастать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алексеева А.А., Першин Г.Н., Богданова Н.С.* Результаты лечения гриппа оксолином в период эпидемических вспышек А2 и В 1966–1967 гг. Грипп и острые респираторные заболевания (материалы сессии). — Ленинград, 1967. — Часть 2. — С. 90–92.
2. *Аникин В.Б., Малашкин А.Б., Романцов М.Г.* Применение противовирусных препаратов в педиатрии. — СПб., 1994. — С. 3–15.
3. *Беляев А.А., Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н.* и др. Арбидол — новое средство для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей // Вестн. РАМН. — 1996. — № 8. — С. 34–37.
4. *Буйко В.П., Тимошенко Л.А., Ловицкий В.П.* Современные средства и методы противовирусной терапии детей раннего возраста, больных острыми респираторными вирусными инфекциями // Педиатрия. — 1990. — № 6. — С. 95–100.
5. *Васильева О.В., Любицкий О.Б., Гуськова Т.А.* и др. Антиоксидантные свойства арбидола и его аналогов // Вопросы медицинской химии, 1999. — № 4.
6. *Гагаринова В.М., Игнатьева Г.С., Синицкая Л.В.* и др. Новый химиопрепарат арбидол: профилактическая эффективность во время эпидемий гриппа // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 1993. — № 5. — С. 40–43.
7. *Глушков Р.Г., Гуськова Т.А., Крылова Л.Ю.* и др. Механизмы иммуномодулирующего действия арбидола // Вестн. РАМН. — 1999. — № 3. — С. 36–40.
8. Грипп А2-Гонконг (клиника и лечение). Лечение гриппа «Антигриппином». Сб. трудов / Под ред. Д.М. Злыдникова. — Л., 1971. — С. 143–147.
9. Грипп: Руководство для врачей / Под ред. Г.И. Карпухина. — 2001. — СПб.: «Гиппократ». — С. 250–270.
10. Грипп и другие респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О.И. Киселева, И.Г. Маринича, А.А. Сомининой. — СПб.: «Боргес», 2003. — 244 с.
11. Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф. Сб. статей. / Под ред. президента РАМН, акад. В.И. Покровского. — Санкт-Петербург: «Росток», 2005. — С. 123–126.
12. *Гуськова Т.А., Глушков Р.Г.* Арбидол (иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант) // УХЛС — ВНИХФИ. — М., 2001. — 28 с.

13. *Деева Э.Г.* Изучение противовирусной активности соединений ряда азолазинов, акртдонов и флуоренов: Автореф. ... канд. мед. наук. 2000.
14. *Дринецкий В.П., Осидак Л.В., Цыбалова Л.М.* Острые респираторные инфекции у детей и подростков. — СПб., 2003. — 181 с.
15. *Дубнякова А.М.* Картина белой крови при эпидемическом гриппе и острых катарах дыхательных путей // Тр. объединенной научной сессии АМН СССР «Грипп и острые катары верхних дыхательных путей». — М., 1953. — С. 174–177.
16. *Дубровина Р.Я., Лоцицкий В.П., Иванова И.Я.* и др. Возможные механизмы реализации защитного действия -аминокапроновой кислоты при гриппе // Новые подходы к химиотерапии вирусных инфекций. — Рига: Зинатне, 1991. — С. 148–154.
17. *Ершов Ф.И., Борецкий Л.А.* От интерференции вирусов к интерфероновому статусу человека // Проблемы инфектологии. — М., 1991. — С. 296–302.
18. *Ершов Ф.И., Чижов Н.П., Тазулахова Э.Б.* Противовирусные средства, СПб., 1993. — С. 11–15.
19. *Ершов Ф.И.* Система интерферона в норме и патологии. М.: Медицина. — 1996. — 240 с.
20. *Ершов Ф.И.* Антивирусные препараты. — М.: Медицина, 1998. — С. 141–160.
21. *Ершов Ф.И., Касьянов И.В., Полонский В.О.* Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ? // Инфекции и антимикробная терапия. — 2003. — Т. 5. — № 6.
22. *Ершов Ф.И., Киселев О.И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: «Гэотар-Медиа», 2005. — 356 с.
23. *Жуков А.О.* Динамика смертности и летальности от гриппа и ОРЗ в Ленинграде // Эпидемиологический надзор за гриппом и прогнозирование эпидемий. — Л., 1987. — С. 36–39.
24. *Злыдников Д.М., Евдокимов Н.М.* Некоторые показатели свертывающей и антисвертывающей систем крови у больных гриппом и острыми пневмониями // Грипп и острые респираторные заболевания: Материалы сессии. — Л., 1967. — Ч. 2. — С. 110–112.
25. *Злыдников Д.М., Иванников Ю.Г., Лузянина Т.Я., Смородинцев А.А.* Проблемы гриппа. — М., 1971. — С. 102–115.
26. *Злыдников Д.И.* Проблема профилактики и лечения гриппа // Клиническая медицина. — 1972. — № 8. — С. 9–16.

27. Злыдников Д.М., Романов Ю.А., Сухова М.Ф. Организационные формы комплексного лечения больных гриппом и его осложнений (поликлиника, стационар, диспансерное, реабилитационное отделения) с применением этиотропных био- и химиопрепаратов // Этиология, эпидемиология, лечение и профилактика гриппа и других респираторных инфекций. — Матер. 2-го совещания экспертов социалистических стран по гриппу. — Л., 1978. — С. 131–138.
28. Злыдников Д.М., Казанцев А.П., Старшов П.Д. Терапия вирусных инфекций. — Л.: Медицина, 1979. — С. 21–23.
29. Злыдников Д.М., Кубарь О.И., Ковалева Т.П. Химиофилактика и химиотерапия гриппа ремантадином // Вопр. вирусол. — М.: Медицина. — 1981. — № 5. — С. 516–523.
30. Ивашкин В.Т., Фисенко В.П., Шентулин А.А., Макарьянц М.Л. Актуальные вопросы безопасности ненаркотических анальгетиков // Клин. фармакол. — 1999. — Т. 8, № 5. — С. 51–54.
31. Исаков В.А., Шаманова М.Г., Четик Е.Б. и др. Иммунология и патогенез гриппа и гриппоподобных заболеваний. — СПб., 1991. — С. 78–82.
32. Карпухин Г.И. Профилактика и лечение гриппа. — Л., 1989. — 32 с.
33. Киселев О.И., Блинов В.Н., Козелецкая К.Н. и др. Молекулярный механизм действия противовирусных препаратов адамантанового ряда // Вестн. РАМН. — 1993. — № 3. — С. 10–15.
34. Киселев О.И., Чижов Н.П., Ильенко В.И. и др. Противовирусный препарат «Полирем» / Патент РФ RU 2071323С.1. — 1994.
35. Киселев О.И., Деева Э.Г., Слита А.В., Платонов В.Г. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРЗ. Дизайн препаратов на основе полимерных носителей. — СПб.: «Время», 2000. — 132 с.
36. Киселев О.И. Амиксин — структура, механизмы действия и перспективы применения / Человек и лекарство. 1998.
37. Киселев О.И. Фармакотерапия: профилактика и лечение гриппа // Фармацевтич. вестник. — 2001. — № 4 (203).
38. Колобухина Л.В. Вирусные инфекции дыхательных путей // Русс. мед. журн. — 2000. — Т. 8, № 13–14. — С. 1–23.
39. Литвинова О.М., Смородинцева Е.А., Деева Э.Г. и др. Этиология современного гриппа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2001. — № 1. — С. 5–9.
40. Мальшева А.М., Швецова Е.Г., Кондрашова М.Я. и др. К вопросу об эпидемиологической эффективности оксолина в период эпидемии

- гриппа А2/Гонконг в Ленинграде // Вопросы эпидемиологии гриппа и острых респираторных заболеваний: Сб. статей НИИ гриппа МЗ СССР / Под ред. А.А. Смородинцева. — Л., 1971. — С. 190–196.
41. Маринич И.Г., Тимошенко О.Ф., Игнатъева Г.С., Морозов И.В. Летальность от гриппа, других ОРЗ и острой пневмонии в Санкт-Петербурге // Вакцинация. — 1999. — № 5. — С. 4–5.
42. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Изд. 13-е. — 1998.
43. Патент на изобретение № 2185822. Препарат для лечения и профилактики вирусных заболеваний. 27 июля 2002 г.
44. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Применение современных иммуномодуляторов // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 24–28.
45. Платонов В.Г. и др. Поиск эффективных средств профилактики и лечения гриппа в ряду полимерных соединений аминопроизводных адамантана // Химиотерапия и химиофилактика гриппа и ОРЗ. — Л., 1990. — С. 24–29.
46. Романов Ю.А., Гейкер В.И., Злыдников Д.М. Новые противогриппозные препараты — флореналь и теброфен // Проблемы гриппа и острых респираторных заболеваний / Сб. тр. НИИ гриппа МЗ СССР. — Л., 1975. — Т. 10. — С. 86–89.
47. Романцов М.Г., Голубев С.Ю. Противовирусные средства. — СПб., 1996. — С. 12–14.
48. Романцов М.Г. Циклоферон: применение в клинике. — М-СПб., — 1997. — С. 9–11.
49. Российский Д.М. Грипп. — М.: Медгиз. — 1949. — С. 86–97.
50. Селькова Е.П. Применение амиксина для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций: Методич. рек. — М., 2000. — 32 с.
51. Селькова Е.П., Грачева И.Ю., Готвянская Т.П. и др. Изучение иммуномодулирующей активности арбидола / РМЖ. — Т. 9, № 16–17. — 2001. — С. 717–728.
52. Серкова Н.А., Серков И.Л., Кулаков А.В. Иммуномодуляторы и инфекционная патология // Иммунология. — 2000. — № 3. — С. 62–63.
53. Смородинцев А.А. Принципы поиска, изучения новых противовирусных химиопрепаратов и место химиофилактики гриппа в системе противогриппозных мероприятий // Химиофилактика и химиотерапия гриппа. Л., 1972. — С. 11–18.

54. Соминина А.А., Литвинова О.М., Родионова В.Б. и др. Этиологическая природа эпидемий гриппа сезона 1996–1997 гг. Тезисы юбилейной научной конференции «Грипп. XXI век». — СПб., 1997. — С. 23–33.
55. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия // Практич. руковод. — М., 2000.
56. Суринов Б.П., Карпова Н.А., Кулиш Ю.С. Иммуномодулирующие свойства арбидола // Хим.-фарм. журн. — 1995. — № 3. — С. 14–18.
57. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей // Пособие для врачей. — М., 2001. — С. 32.
58. Феклисова Л.В., Шебекова В.М. Клинические особенности, профилактика и лечение гриппа у детей // Вопр. совр. педиат. — 2003. — Т. 2, № 5. — С. 56–60.
59. Харитоненков И.Г., Эль Карадати С., Федоров Н.А. и др. Вопросы вирусологии. — 1988. — Т. 1. — С. 177–181.
60. Чешик С.Г., Вартамян Р.В. Эффективность противовирусного препарата «Альгирем» при гриппе у детей в возрасте от 1 года до 7 лет // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 22. — С. 1240–1242.
61. Эпштейн Ф.Г., Семашко С.А., Фадеева Д.Н., и др. Материалы по клинике, диагностике и терапии гриппа, вызываемого вирусом типа А1 // Труды объедин. науч. сессии АМН СССР «Грипп и острые катары верхних дыхательных путей». — М., 1953. — С. 144–150.
62. Adachi M., Matsukura S., Tokunaga H. et al. Expression of cytokines on human bronchial epithelial cells induced by influenza virus A. A Int. Arch. Allergy. Immunol. — 1997. — Vol. 113. — P. 307–311.
63. Antoniou K.M., Ferdoutsis E., Bouros D. Interferons and their application in the diseases of the lung, 2003, Chest, Vol. 123. — P. 209–216.
64. Avian Flu Update Bulletin Board — Learn the Latest on the Avian Flu. — P.7 — <http://www.healthywealthyandwiseshow.com/Avian%20Flu.htm>.
65. Babai I. et al. A novel liposomal influenza vaccine (INFLUSOME-VAC) containing hemagglutinin-neuraminidase and IL-2 or GM-CSF induces protective anti-neuraminidase antibodies cross-reacting with a wide spectrum of influenza A viral strains. Vaccine, 2001. — Vol. 20. — P. 505–515.
66. Barenfanger J., Drake C., Leon N. et al. Clinical and financial benefits of rapid detection of respiratory viruses: an outcomes study // J. clin. Microbiol. — 2000. — Vol. 38. — P. 2824–2828.
67. Bean W.J., Kawaoka Y., Wood J.M. et al. Characterization of virulent and avirulent A/Chicken/Pennsylvania/83 influenza A viruses: potential role

- of defective interfering RNAs in nature // J. Virol. — 1985. — Vol. 54. — P. 151–160.
68. Belshe R.B. The Origins of Pandemic Influenza — Lessons from the 1918. — Virus // New. Engl. J. Med. — 2005. Vol. 353, N 21. — P. 2209–2211.
69. Bhat N., Wright J.G., Broden K.R. et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004 // New. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353, N 24. — P. 2559–2567.
70. <http://www.biota.com.au/>
71. Brokstad K.A., Cox R.J., Eriksson J.C. et al. High prevalence of influenza specific antibody secreting cells in nasal mucosa // Scand J. Immunol. — 2001. — N 54. — P. 243–347.
72. Callard R., Gearing A. The cytokine facts book // IFN-gamma. — London: Academic Press, 1994. — P. 157–162.
73. Calfee D.P., Hayden F.G. New approaches to influenza chemotherapy. Neuraminidase inhibitors. Drug. — 1998. — Vol. 56, N 4. — P. 537–553.
74. Chanturiya N., Basanez G., Schubert U. et al. PB1-F2, an Influenza A Virus-Encoded Proapoptotic Mitochondrial Protein, Creates Variably Sized Pores in Planar Lipid Membranes // J. Virology. — 2004. — Vol. 78, N. 12. — P. 6304–6312.
75. Chen W., Calvo P.A., Malide D. et al. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death // Nature Medicine, 2001. — Vol. 7. — P. 1306 — 1312.
76. Costa-Pereira A.P., Williams T.M., Strobl B. et al. The antiviral response to gamma interferon // J. Virol. — 2002. — Vol. 76, N 18. — P. 9060–9068.
77. Couch R.B., Kasel J.A. Immunity to influenza in man / Ann. Rev. Microbiol. — 1983. — Vol. 37. — P. 529–549.
78. Cox R.J., Brokstad F., Ograf P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live-attenuated influenza vaccines // Scand. J. Immunol. — 2004. — Vol. 59. — Issue 1. — P. 1–15.
79. Davies W.L., Grunert R.R., Haff R.F. et al. Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine) // Science. — 1964. — Vol. 144. — P. 862–863.
80. Dorr R.T. Interferon in malignant and viral diseases; a review. Drugs, 1993. — Vol. 45. — P. 177–211.
81. Durbin J.E., Fernandez-Sesma A., Lee C.K. et al. Type I IFN modulates innate and specific antiviral immunity // J. Immunol. — 2000. — Vol. 164. — P. 4220–4228.

82. *Earnshaw W.C., Martins L.M., Kaufmann S.H.* Mammalian caspases: structure, activation, substrates, and functions during apoptosis // *Ann. Rev. Biochem.* — 1999. — Vol. 68. — P. 383–342.
83. *Ebell M.N., White L.L., Casault T.* A Systematic Review of the History and Physical Examination to Diagnose Influenza // *J. Am. Board. Fam. Pract.* — 2004. — Vol. 17. — P. 1–5.
84. *Edmond J.D., Johnstone R.G., Kidd D.* et al. The inhibition of neuraminidase and antiviral action // *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* — 1996. — Vol. 27. — P. 415–426.
85. *Eisenberg E.J., Bidgood A., Cundy C.* Penetration of GS 4071 a novel influenza neuraminidase inhibitor, into rat bronchoalveolar lining fluid following oral administration of the pro-drug GS 4104 // *Antimicrobial. Agents. a. Chemotherapy.* — 1997. — Vol. 41. — P. 1949–1952.
86. *File T.M.* The epidemiology of respiratory tract infections // *Semin. Respir. Infect.* — 2000. — Vol. 15. — P. 184–194.
87. *Fritz K.S., Hayden F.G., Calfee D.L.* et al. Nasal cytokines and chemokines responses in experimental influenza A virus infection: results of placebo-controlled trial of intravenous zanamivir-treatment // *J. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 180, N 3. — P. 586–593.
88. *Gallin I.J., Farber J.M., Holland S.M., Nutman T.B.* Interferon- γ in the management of infection diseases // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 123, N 3. — P. 216–224.
89. *Garbino J., Gerbase M.W., Wunderli W.* et al. Respiratory Viruses and Severe Lower Respiratory Tract Complications in Hospitalized Patients // *Chest.* — 2004. — Vol. 125. — P. 1033–1039.
90. *Glezen W.P.* Emerging infections: pandemic influenza // *Epidemiol. Rev.* — 1996. — Vol. 18, N 1. — P. 64–76.
91. *Gluck U., Gebbers J.O., Gluck R.* Phase 1 evaluation of intranasal virosomal influenza vaccine with and without Escherichia coli heat-labile toxin in adult volunteers // *J. Virol.* — 1999. — V. 73, N 9. — P. 7780–7786.
92. *Gross P.A., Hermongenes A.W., Sacks H.S.* et al. Efficacy of influenza vaccines in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature // *Ann. Intern. Med.* 1995. — Vol. 123. — P. 518–527.
93. *Hak E., Moons K.G., Verheij T.J., Hoes A.W.* Clinical Signs and Symptoms Predicting Influenza Infection // *Arch. intern. Med.* — 2001. — Vol. 161. — P. 1351–1352.
94. *Haller O., Frese M., Kochs G.* Mx protein: mediators of innate resistance to RNA viruses. *Rev. Sci Technol.* — 1998. — V. 17. — P. 220–230.

95. *Hayden F.G.* Antivirals for Pandemic Influenza // *J. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 176. — Suppl. 1. — S. 56–61.
96. *Hayden F.G., Fritz M.C., Lobo M.C.* et al. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense // *J. clin. Investig.* — 1998. — Vol. 101. — P. 643–649.
97. *Hinshaw V.S., Olsen C.W., Dybdahl-Sissoko N., Evans D.* Apoptosis: a mechanism of cell killing by influenza A and B viruses // *J. Virol.* — 1994. — Vol. 68. — P. 3667–3673.
98. <http://virology-online.com/general/Tests.htmNOverview>
99. *Illum L., Jabbal-Gill I., Hinchcliffe M.* et al. Chitosan as a novel nasal delivery system for vaccines // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* — 2001. — Vol. 51. — P. 81–96.
100. *Imanishi J.* Expression of cytokines in bacterial and viral infections and their biochemical aspects // *J. Biochem.* — 2000. — V. 127. — P. 525–530.
101. *Jackson G.G., Muldoon R.L., Akers L.W.* Serological evidence for prevention of influenza infection in volunteers by an anti-influenza drug adamantanamine hydrochloride // *Antimicrob. Agents. Chemother.* — 1963. — P. 703–707.
102. *Johnson N.P., Mueller J.* Updating the account global mortality of the 1918–1920 «Spanish» influenza pandemic // *Bull. Hist. Med.* — 2002. — Vol. 76. — P. 105–111.
103. *Johnston S.L.* Anti-influenza therapies // *Virus research.* — 2002. — Vol. 82. — P. 147–152.
104. *Jong M.D., Thanh T.T., Khanh T.H.* et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza a (H5N1) infection // *New. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 2667–2672.
105. *Julkunen I., Sareneva T., Pirhonen J.* et al. Molecular pathogenesis of influenza A virus infection and virus-induced regulation of cytokine gene expression // *Cytokine a. Growth Factor Reviews.* — 2001. — Vol. 12. — P. 171–180.
106. *Katz J.M., Webster R.G.* Efficacy of inactivated influenza A virus (H3N2) vaccines grown in mammalian cells or embryonated eggs // *J. Infect. Dis.* — 1989. — Vol. 160, N 2. — P. 191–198.
107. *Kernan W.N., Viscoli C.M., Brass L.M.* et al. Phenylpropanolamine and the Risk of Hemorrhagic Stroke // *N.E.J.M.* — 2000. — Vol. 343, N 25. — P. 1826–1832.

108. *Klempner M.S., Shapiro D.S.* Crossing the Species Barrier — One Small Step to Man, One Giant Leap to Mankind // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1171–1172.
109. *Kobasa D., Takada A., Shinya K.* et al. Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus // *Nature.* — 2004. — Vol. 431, N 7009. — P. 703–707.
110. *Kodihalli S., Kobasa D., Webster R.* Strategies for inducing protection against avian influenza A virus subtypes with DNA vaccines // *Vaccine.* — 2001. — Vol. 18. — P. 2592–2599.
111. *Lachman L.B., Ozpolat B., Rao X.M.* Cytokine-containing liposomes as vaccine adjuvants // *Eur. Cytokine Netw.* — 1996. — Vol. 7, N 4. — P. 693–698.
112. *Lavanchy D.* The importance of global surveillance of influenza // *Vaccine.* — 1999. — Vol. 17, Suppl. 1. — P. 24–25.
113. *Lehtonen A., Matikainen S., Julkunen I.* Interferons up-regulate STAT1, STAT2, and IRF family transcription factor gene expression in human peripheral blood mononuclear cells and macrophages // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 159. — P. 794–803.
114. *Ligon B.L.* Avian influenza virus H5N1: a review of its history and information regarding its potential to cause the next pandemic // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* — 2005. — N 16. — P. 326–335
115. *Ljungberg K.* et al. Effective construction of DNA vaccines against variable influenza genes by homologous recombination // *Virology.* — 2000. — Vol. 268. — P. 244–250.
116. *Lyles D.S.* Cytopathogenesis and inhibition of host gene expression by RNA viruses // *Microbiol. Molecular. Biology Reviews.* — 2000. — Vol. 64, N4. — P. 709–724.
117. *Matikainen S., Pirhonen J., Govenius-Vintola C.* et al. Influenza A and Sendai viruses induced differential chemokine gene expression and transcription factor activation in human macrophages // *Virology.* — 2000. — Vol. 276. — P. 138–147.
118. *McMichael Aj., Gotch F.M., Noble G.R.* et al. Cytotoxic T-cell immunity to influenza // *New. Engl. J. Med.* — 1983, N 309. — P. 13–17.
119. *Montagnon B.J.* Polio and rabies vaccines produced in continuous cell lines: a reality for Vero cell line // *Dev. Biol. Stand.* — 1989. — Vol. 70. — P. 27–47.
120. *Montalto N.J.* An Office-Based Approach to Influenza: Clinical Diagnosis and Laboratory Testing // *Am. Fam. Physician.* — 2003. — Vol. 67, N 1. — P. 111–118.

121. *Monto A.S., Robinson D.P., Herlocher M.L.* et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial // *J.A.M.A.* — 1999. — Vol. 282. — Suppl. 1. — P. 31–35.
122. *Monto A.S.* The treat of an avian influenza pandemic // *New Eng. J. Med.* — 2005. — N 4. — Vol. 352. — P. 323–325.
123. *Morris S.J., Price G.E., Barnett J.M.* et al. Role of neuraminidase in influenza virus-induced apoptosis // *J. Gen. Virol.* — 1999. — Vol. 80. — P. 137–146.
124. *Moscona A.* Neuraminidase inhibitors for influenza // *New. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353, N 13. — P. 1363–1373.
125. *Mossad S.B.* Treatment of the common cold. Clinical review // *B.M.J.* — 1998. — Vol. 317. — P. 33–36.
126. *Mossad S.B.* Demystifying FluMist, a new intranasal, live influenza vaccine // *Cleveland Clinic. J. Med.* — 2003. — Vol. 70, N 9. — P. 801–806.
127. *Mounts A.W., Kwong H., Izurieta H.S.* et al. Case-control study of risk factor for avian influenza A/H5N1/ diseases Hong-Kong 1997 // *J. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 180. — Suppl. 2. — P. 505–508.
128. *Muster T., Subbarao E.K., Enami M.* et al. An influenza A virus containing influenza B virus 5' and 3' noncoding regions on the neuraminidase gene is attenuated in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 1991. — Vol. 88. — P. 5177–5181.
129. *Nerome K., Yoshioka Y., Ishida,* et al. Development of a new type of influenza subunit vaccine made by muramyl dipeptide-liposome: enhancement of humoral and cellular immune responses // *Vaccine.* — 1990. — Vol. 8, N 5. — P. 503–509.
130. *Neiryneck S.* et al. A universal influenza A vaccine based on the extracellular domain of the M2 protein // *Nat Med,* 1999. — Vol. 5. — P. 1157–1163.
131. *Neumann G. & Kawaoka Y.* Reverse genetics of influenza virus // *Virology.* — 2001. — Vol. 287. — P. 243–250.
132. *Nichol K.L., Wuorenms J., Von Sternberg T.* Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 1769–1776.
133. *Nichol K.L., Mendelman H.R., Mallon K.P.* et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults. A randomized controlled trial // *J.A.M.A.* — 1999. — V. 292. — P. 137–144.
134. *Nicholson K.G., Wood J.M., Zambon M.* Influenza // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362. — P. 1733–1745.

135. *Osterholm M.T.* Preparing for the next pandemic // *New. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1839–1842.
136. *Oxford J.S., Novelli P., Sefton A., Lambkin R.* New millennium antiviral against pandemic and epidemic influenza: the neuraminidase inhibitors. // *Antiviral Chemistry a. Chemotherapy.* — 2002. — Vol. 13, N 4. — P. 205–217.
137. *Palese P., Schulman J.L., Bodo G., Meinde P.* Inhibition of influenza and parainfluenza virus replication in tissue culture by 2-deoxy-2,3-dehydro-N-trifluoro acetylneuraminic acid (FANA) // *Virology.* — 1974. — Vol. 59, N 2. — P. 490–498.
138. *Palese P., Basler C.F., Garcia-Sastre A.* The making of a killer // *Nature Med.* — 2002. — Vol. 8, N9. — P. 927–928.
139. *Patriarsa H.* et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes. Reduction in illness and complications during an influenza A(H3N2) epidemic // *J.A.M.A.* — 1985. — Vol. 253. — P. 1136–1139.
140. *Pekosz A., Biao H., Lamb R.A.* Reverse genetics of negative-strand RNA viruses: closing the circle // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999. — Vol. 96. — P. 8804–8806.
141. *Piedra P.A., Yan L., Kotloff K.* et al. Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children // *Pediatrics.* — 2002. — Vol. 110. — P. 662–672.
142. *Potter C.W.* Chronicle of influenza pandemics // *Nicholson K.G., Webster K.G., Hay A.* — Eds. *Textbook of influenza.* Oxford, UK: Blackwell Science. — 1998. — P. 3–18.
143. *Reichman R.C., Dolin R.* Viral pneumonias. *Med Clin N Amer*, 1980. — Vol. 64, N 3. — P. 492–506.
144. *Reuman P.D.* Immunomodulators // *Pediatr Infect Dis.* — 2001. — Vol. 20, N 10. — P. 995–996.
145. *Rudenko L.G., Alexandrova G.I.* Current strategies for the prevention of influenza by the Russian cold-adapted live influenza vaccine among different populations // *Internat. Congress Series.* — 2001. — Vol. 1219. — P. 945–950.
146. *Samuel C.E.* Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev*, 2001. — Vol. 14. — N4. — P. 778–809.
147. *Scholtissek C., Burger H., Bachmann P.A., Hannoun C.* Genetic relatedness of hemagglutinins of the H1 subtype of influenza A viruses isolated from swine and birds // *Virology.* — 1983. — Vol. 129. — P. 521–533.

148. *Scholtissek C.* Molecular epidemiology of influenza // *Arch. Virol.* — 1997. — S. 13. — P. 99–103.
149. *Schultz-Cherry S., Krug R.M., Hinshaw V.S.* Induction of apoptosis by influenza virus // *Semin Virol.* — 1998. — Vol. 8. — P. 491–495.
150. *Sen G.C.* Viruses and interferons // *Ann. Rev Microbiol.* — 2001. — Vol. 55. — P. 255–281.
151. *Simonsen L., Clarke M.J., Williamson G.D.* et al. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index // *Ann. J. Public Health.* — 1997. — Vol. 87. — P. 1944–1950.
152. *Simonsen L., Olson D.R., Viboud C.* et al. Pandemic influenza and mortality: past evidence and projections for the future. // *The threat of pandemic influenza: are we ready?* Institute of Medicine. — 2004. — Nov 16. — 412 pp.
153. *Smith W., Andrewes C.H., Laidlaw P.P.* A virus obtained from influenza patients // *Lancet.* — 1933. — Vol. 222, N 5732. — P. 66–68.
154. *Stark G.R., Kerr I.M., Williams B.R.* et al. How cells respond to interferons. // *Ann. Rev. Biochem.* — 1998. — Vol. 67. — P. 227–264.
155. *Stohr K.* Avian influenza and pandemics — research needs and opportunities // *New. Eng. J. Med.* — 2005, N 4. — Vol. 352. — P. 405–407.
156. *Taubenberger J.K., Reid A.H., Lourens R.M.* et al. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes // *Nature.* — 2005. — Vol. 437. — P. 889–893.
157. The writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A(H5N1) infection in humans // *New Eng. J. of Med.* — 2005. — N 13. — Vol. 353. — P. 1374–1385.
158. *Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E.* et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States // *J.A.M.A.* — 2003. — Vol. 289, N 2. — P. 179–186.
159. *Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E.* et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States // *J.A.M.A.* — 2004. — Vol. 292. — P. 1333–1340.
160. *Treanor J., Hayden F., Vrooman P.* et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza // *J.A.M.A.* — 2000. — Vol. 283. — P. 1016–1024.
161. *Ungchusak K., Auewarakul P., Dowell S.F.* et al. Probable Person-to-Person Transmission of Avian Influenza A (H5N1) // *New. Eng. J. Med.* — 2005. — Vol. 352, N 5. — P. 333–340.

162. Uyeki T.M. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza // *Pediatr Infect. Dis. J.* — 2003. — Vol. 22. — P. 164–177.
163. Wang X., Li M., Zheng H., Muster T. et al. Influenza A virus NS1 protein prevents activation of NF-kappaB and induction of alpha/beta interferon // *J. Virology.* — 2000. — Vol. 74, N 24. — P. 11566–11573.
164. Wareing M.D., Tannock G.A. Live attenuated vaccines against influenza; an historical review // *Vaccine*, 2001. — Vol. 19. — P. 3320–3330.
165. Watanabe T., Watanabe S., Ito H. et al. Influenza A virus can undergo multiple cycles of replication without M2 ion channel activity // *J. Virology.* — 2001. — Vol. 75. — P. 5656–5662.
166. Watanabe T., Watanabe S., Neumann G. et al. Immunogenicity and protective efficacy of replication-incompetent influenza virus-like particles // *J. Virology.* — 2002. — Vol. 76. — P. 767–773.
167. Wathelet M.G., Lin C.H., Parekh B.S. et al. Virus infection induced the assembly of coordinately activated transcription factors on the IFN-beta enhancer in vivo // *Mol. Cell.* — 1998. — Vol. 1. — P. 507–518.
168. Webster R.G., Yakhno M.A., Hinshaw V.S. et al. Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks // *Virology.* — 1978. — V. 84. — P. 268–278.
169. Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T. et al. Evolution and ecology of influenza A viruses // *Microbiol Rev.* — 1992. — Vol. 56, N. 1. — P. 152–179.
170. Webster R.G. Influenza: an emerging disease. (<http://www.cdc.ncidod/eid/vol4no3/Webster.Html>.) WHO requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biologicals // *Dev. Biol. Stand.* — 1998. — Vol. 93. — P. 141–171.
171. Williams S.P., Robertson J.S. Analysis of the restriction to the growth of nonegg-adapted human influenza virus in eggs // *Virology.* — 1993. — Vol. 196, N 2. — P. 660–665.
172. Wiselka M. Influenza: diagnosis, management, and prophylaxis // *BMJ.* — 1994. — Vol. 308. — P. 1341–1345.
173. Zambon M.C. Epidemiology and pathogenesis of influenza // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1999. — Vol. 44. — P. 3–9.

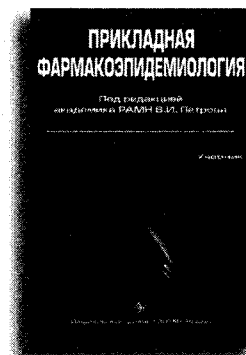
Учебник для вузов

Прикладная фармакоэпидемиология

Под ред. акад. РАМН В.И. Петрова

Отличительные особенности

- В учебнике представлены фундаментальные принципы фармакоэпидемиологии, подробно рассмотрены основные и дополнительные методы фармакоэпидемиологического анализа, даны рекомендации по использованию этих методов в различных клинических ситуациях и для различных целевых аудиторий, начиная с практикующих врачей и заканчивая организаторами здравоохранения. Описаны принципы классификации лекарственных средств, а также стандартизированные способы расчета и оценок потребления лекарственных средств, используемые при проведении фармакоэпидемиологического анализа.
- При подборе материала авторы использовали научные данные, базирующиеся на принципах доказательной медицины, а также материалы собственных исследований.
- Учебник предназначен для студентов старших курсов медицинских и фармацевтических вузов, врачей различных специальностей, фармацевтов и организаторов здравоохранения.



384 с., 2008

Учебное пособие

Руководство к практическим занятиям по эпидемиологии инфекционных болезней

Под ред. В.И. Покровского, Н.И. Брико

Отличительные особенности

- В книге отражены современные представления об эпидемиологии и профилактике инфекционных болезней. Рассмотрены принципы организации и осуществления эпидемиологического надзора, а также профилактики и противоэпидемических мероприятий при наиболее актуальных инфекционных болезнях. В каждом из тематических разделов приведены действующие нормативно-правовые и инструктивные материалы. Учебные вопросы ставятся при решении ситуационных задач. Для итогового контроля знаний представлен примерный перечень тестовых заданий. Приложения содержат примерную тематику научно-практических работ, учётно-отчётные формы, карты эпидобследования.
- Учебное пособие предназначено студентам медицинских вузов.

768 с., 2007

Руководство для врачей

Оценка и коррекция иммунного статуса

Б.А. Никулин

Отличительные особенности

- В настоящем руководстве в соответствии с программой цикла по клинической биохимии представлены основные этапы иммунного ответа организма, методы лабораторной оценки и коррекции иммунного статуса.

376 с., 2007

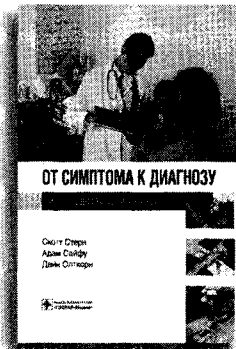
От симптома к диагнозу

Скотт Стерн, Адам Сайфу, Дайн Олткорн

Отличительные особенности

- Медицинская наука постоянно развивается. Новые исследования и клинический опыт расширяют наши знания, изменяют лечение, приводят к появлению новых препаратов. Авторы и издатели этой книги проверили соответствие ее материалов надежным источникам, с тем, чтобы печатать читателя информацией, полностью соответствующей принятым к моменту издания стандартам. Тем не менее, учитывая возможность ошибки и изменения в медицинской науке, ни авторы, ни издатели, ни другие лица, участвовавшие в подготовке к изданию этой книги, не гарантируют, что информация, которая в ней содержится, точна и полна во всех отношениях. Мы не несем ответственности за ошибки, опущения или результаты, полученные при применении информации, содержащейся в этой книге. Желательно, чтобы читатель сверил данные, приводимые в настоящей книге с информацией, помещенной в других источниках. В частности, мы советуем читателю проверить сведения, приведенные в инструкции назначаемых препаратов, с тем, чтобы убедиться в правильности приводимых в книге данных и отсутствия изменений в рекомендуемых дозах, а также в противопоказаниях к применению. Эти рекомендации особенно актуальны в отношении новых или редко применяемых препаратов.

816 с., 2008



Иммунология

Под редакцией: Р.М. Хаитова

Отличительные особенности

- В учебнике представлены современные сведения о практически всех аспектах строения и функционирования системы иммунитета в норме и патологии. На организменном, клеточном и молекулярно-генетическом уровнях обобщены представления о факторах врожденного и механизмах формирования адаптивного (приобретенного) иммунитета. Даны сведения о функциях клеток иммунной системы, о механизмах формирования клеточных сигнальных путей, о взаимодействии в этом комплексе гистосовместительности, о генетическом контроле иммунной и иммунологической памяти. Учебник выпущен в виде книги и в электронном, существенно расширенном варианте (компакт-диск).
- Учебник предназначен для студентов, аспирантов, ординаторов, преподавателей и научных работников, обучающихся и работающих в самых разных областях медицины и биологии.



320 с., 2007
прилагается
компакт-диск

Научно-практическое издание

Планы ведения больных

Под редакцией О.Ю. Атькова,
О.В. Андреевой, Е.И. Полубенцевой

Отличительные особенности

- В книге представлены планы ведения больных, подготовленные опытными специалистами на основе национальных и международных клинических рекомендаций. Международный опыт показывает, что на каждом лечебном учреждении целесообразно разрабатывать и использовать типовые планы ведения больных с определенным заболеванием (клинический случай). План должен определять оптимальные объём и последовательность лечебно-диагностических мероприятий с учётом имеющихся технических возможностей, пути взаимодействия с другими организациями, оптимальные клинические рекомендации, соблюдение государственных требований к оказанию медицинской помощи. Как отмечено в предисловии, доказано, что внедрение в практику планов ведения больных повышает результаты медицинской помощи, уменьшает число осложнений, позволяет оптимизировать расходы. В предисловии к пуску издания включены планы ведения больных при заболеваниях, которые в клинической практике часто являются осложнениями или сопутствующими. Книга предназначена для практических врачей, студентов старших курсов лечебных учреждений, а также для преподавателей старших курсов медицинских вузов.

528 с., 2007

Книги издательской группы «ТЭОМАР-Медиа»
Вы можете приобрести у следующих
региональных представителей:

473001, г. Астана, пр-д Габдуллы 22-42
8 (7172) 23-93-64
Мир книги ЧП Е.П. Мухоморова

г. Москва, ул. 2-я Герасимовская, 5 ИГМУ + (3952) 20-86-68
и/л Южная, 400, ИИУВ, г. 8 (914) 901-9117
Издательство «Медкнига»

г. Барнаул, ул. Дорожная, 30
(3852) 46-32-02
ЧП БЮЛ В.В. Федорин

420088, г. Казань, Респ. Татарстан, а/я 73
т./ф.: (843) 236-32-29, (моб.) (843) 247-82-72
Медлитература ООО (ЧП Мухаммадиев)

100011, г. Владивосток, ул. Коммунальная, 10
8 (423) 237-43-22
Издательство «Медкнига»

г. Киев, Украина
8-098-044-274-43-79
ЧП А.С. Сидельникова

210027, г. Витебск, ул. Чкалова, 9, 4, 25
(0212) 21-59-57 (дом.),
56-54-85 (моб.) 36-38-83 (раб.)
ИП И.А. Баранок

350000, г. Краснодар, ул. Красная, 43
62-31-19 Арефьев Сергей Владимирович (директор)
Краснодарский дом книги

690037, г. Владивосток,
ул. Адмирала Юмашева, 14Б, 30
(4232) 42-33-00
Издательство «Медкнига»

660138, г. Красноярск, ул. Гусарова, 27-26
(41312) 38-52-66, 46-55-37 ф.,
41-63-49, ф. 902-925-20-36
ЧП С.А. Вайда

160001, г. Вологда, ул. Мира, 38
(8172) 72-17-43, 72-32-23 ф.,
Дом книги

660049, г. Красноярск,
проспект Мира, 86
(3912) 27-39-71
Книжный мир

600017, г. Владимир, ул. Тургенева, 44
(092) 233-22-09
Книга

г. Курск, ул. Ленина, 11
(0712) 52-06-02, 22-77-23
Курсккнига

620077, г. Екатеринбург, ул. А. Валека, 12
(343) 358-12-00, 358-18-98,
359-41-04, ф. 358-14-84
Дом книги г. Екатеринбург

455000, г. Магнитогорск, Челябинская обл.,
ул. Строителей, 58/1
3519-226-232-322-604, 227-830
Магнитогорский ТД «Союз»

610039, г. Екатеринбург,
ул. Машиностроителей, 48-24
т./ф.: (343) 338-77-25
ЧП И.В. Шимский

367030, г. Магнитогорск, Дагестан
Пр-т Нияма-Шамкая, 55, 201
(8722) 67-87-92 (раб.),
(8722) 61-30-67 (дом.)
ЧП Э.С. Хаджаев

357600, г. Ессентуки, Ставропольский край,
ул. Октябрьская, 424
8 (7934) 6-93-09
РОССЫ (поставки в города Южного округа)

247760, г. Мозырь, Республика Беларусь,
ул. Ленинская, 9, 10
т./ф.: 103-75-2351 7-85-81
ИП Н.Г. Гнедько

183038, г. Иваново, ул. Кузнецкая, 66
(4932) 36-15-78, 54-20-77, 55-78-32
ф. 36-15-01, 36-03-81
Издательство

119146, г. Москва,
Комсомольская пр-т, 23
т./ф.: (495) 245-90-27
Дом медицинской книги

**Книги издательской группы «ТЭОМАР-Медиа»
Вы можете приобрести у следующих
региональных представителей:**

Информация для покупателей

По вопросам оптовых закупок просим обращаться по тел.: (495) 921-39-07, факс: 246-39-47.

Директор коммерческого отдела *Горячева Ирина Емельяновна* – тел.: (495) 746-69-46, 921-39-07. E-mail: iragor@geotar.ru.

Начальник отдела розничных продаж – *Супонина Людмила Николаевна*, тел.: (495) 921-39-07. E-mail: suponinaln@geotar.ru.

Наш адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 4.

Фирменные магазины в г. Москве:

М. «Коньково», м. «Юго-Западная»
ул. Островитянова, д.1 (РГМУ).

Тел.: (495) 434-55-29.

E-mail: sales@geotar.ru,

http://www.geotar.ru.

М. «Фрунзенская», ул. Трубечкая, д. 8
(ММА им. И.М. Сеченова, корпус НИЦ).

Тел.: (495) 245-86-21.

E-mail: sales@geotar.ru,

http://www.geotar.ru.

360000, г. Челябинск,
Кабардино-Балкарская респ.
пр-т Ленина, 10
8 (4652) 42-39-52, 42-35-71
Дом книги

Санкт-Петербург, ДК им. Н.К. Крупской,
книжный магазин, место 34-50
8 (812) 772-77-64, 31-011-246-86-93
ЧП П.В. Кузнецов

603005, г. Нижний Новгород; а/я 101
ф.: 8312-39-11-33
ЧП Г.А. Толстопятова

214004, г. Смоленск, ул. Октябрьской
революции, 13
8 (4812) 65-86-65
Кругозор

630038, г. Новосибирск,
ул. Ташта, 3
т./ф.: (383) 334-33-75, 263-66-88
Спецкнига и К

413120, г. Саратов, ул. Басильевская,
пр-т Октября, 79
(3473) 24-3102, 24-39-96 ф.
Ирина Толстопятова
Книжки

630017, г. Новосибирск,
ул. Арбузова, 1/1
т./ф.: (383) 336-10-26, 336-10-27, 336-10-32
Спецкнига и К

628403, г. Сургут, Тюменская обл.,
ул. Сибирская, 12
(3462) 37-58-11, 31-04-11, 35-23-01, 37-58-11
СГМУТП «Книга»

65026, г. Омск, ул. Дербасовская, 27
(0428) 22-74-30
Дом книги

432600, г. Ульяновск, ул. Гоголя, 3
8 (8422) 40-20-62
40-21-63, 45-00-46 ф.
Учебная литература

644099, г. Омск, ул. Ленина, 19
(3812) 23-23-55, 24-65-35, 24-68-73
ЧП В.Г. Хорошавин

г. Уфа, ул. Рязанская, д. 66
(3472) 37-87-93, 56-29-06, ф. 8-917-342-51-63
(56-53-23, 56-52-86)
Сахаутинов Риф Гакифович

460052, г. Оренбург, ул. Липовая, 9, 252
8-903-368-23-19, ф. (3532) 630635
Биентерсервис
(возможность поставки книг в страны СНГ)

680043, г. Хабаровск, ул. Петрова, 1А
(район Индустриальный)
(4212) 36-06-65, 33-33-31
30-65-66 (2), факс 19, 70-34-61
Домовая книга

614036, г. Пермь, ул. Леонова, 10А
(3422) 26-66-91; 26-44-10,
ф. 26-20-91
Лира-2

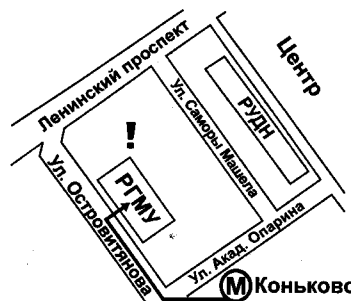
428020, г. Чебоксары, Чувашская респ.,
ул. Петрова, 7
(8352) 62-15-67, 62-03-70
Библиотечный коллектор респ. Чувашия

410026, г. Саратов, ул. Московская, 137
(8452) 51-87-62, ф. 31-66-34,
52-49-39
Читальный Саратов п/дос

462622, г. Череповец, пр-т Победы, 73
(8302) 53-32-80, 53-34-27
Череповецкнига

191186, г. Санкт-Петербург, Невский пр-т, д. 28
(812) 318-49-15, 312-01-84, ф. 311-94-65
Дом книги

677018, г. Якутск, Проспект Ленина, 40
т./ф.: (4112) 33-13-86
Мир знаний



119146, Москва, м. «Фрунзенская»,
Комсомольский пр-т, д. 25.
Тел.: +7 (495) 245-39-27.
Дом медицинской книги

«Книга-почтой»

По вопросам прямых продаж «Книга-почтой»
обращайтесь по тел.: (495) 921-39-07, 228-09-74.

Начальник отдела «Книга-почтой» – *Кузнецова Юлия Валерьевна*.

Интернет-магазин: www.geotar.ru;

www.medknigaservis.ru; e-mail: bookpost@geotar.ru.

Руководство для врачей

Э.Г. Деева

ГРИПП. НА ПОРОГЕ ПАНДЕМИИ

Подписано в печать 30.11.07. Формат 60х90¹/₁₆. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Объем 13 п.л. Тираж 2000 экз. Заказ № 2343

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а,

тел./факс: (495) 101-39-07,
e-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>

Отпечатано в ППП «Типография “Наука”».
121099, г. Москва, Шубинский пер., 6.

ISBN 978-5-9704-0680-9



9 785970 406809

6956

196²

Книга посвящена наиболее острым проблемам гриппа в современном мире. В ней академически представлен анализ эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики гриппа, в том числе птичьего происхождения. В книге изложены новые данные по вакцинопрофилактике и химиотерапии гриппа.

Впервые в отечественной литературе систематизированы исследования американских ученых в области эпидемиологии и лечения гриппа в США.

Книга предназначена для широкого круга читателей, включая не только специалистов Роспотребнадзора и инфекционистов, но и врачей самых различных специальностей.