

БИОЛОГИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И КОНТРОЛЬ ГРИППА И ОРВИ





ФБУН «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. ПАСТЕРА»

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Saint-Petersburg Institut Pasteur



АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС

JSC «CYTOMED»

V.S. SMIRNOV, V.V. ZARUBAEV, S.V. PETLENKO

BIOLOGY OF PATHOGENS AND CONTROL OF INFLUENZA AND ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS



Saint-Petersburg Hyppokrat publishing 2020

В.С. СМИРНОВ, В.В. ЗАРУБАЕВ, С.В. ПЕТЛЕНКО

БИОЛОГИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И КОНТРОЛЬ ГРИППА И ОРВИ



УДК 616.921.5:578.832.1 ББК 55.142 С 50

Издание одобрено ученым советом ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. ПАСТЕРА»

Рецензент — профессор С. А. Сельков

Смирнов В.С., Зарубаев В.В., Петленко С.В.

С 50 Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ. — СПб.: Гиппократ, 2020. — 336 с.: ил.

ISBN 978-5-8232-0643-3

В монографии изложены современные сведения, касающиеся биологии вирусов, патогенеза и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Представлен краткий эпидемиологический очерк пандемий гриппа, зафиксированных в истории человечества. В работе приведены основные этапы создания и последующего совершенствования противогриппозных вакцин, а также приведены краткие сведения, касающиеся организации вакцинопрофилактики. Большое внимание уделено вопросам профилактики и терапии гриппа и ОРВИ. Дано краткое описание современных лекарственных средств противовирусной и симптоматической терапии, изложена терапевтическая концепция, а также результаты экспериментальных исследований и опыт клинического применения препарата «Цитовир-3», накопленный исследователями за прошедшие 20 лет. С позиций доказательной медицины представлены данные многочисленных рандомизированных испытаний применения препарата у детей и взрослых.

Книга предназначена для терапевтов, врачей-инфекционистов и эпидемиологов, а также будет полезна клиническим ординаторам и студентам старших курсов медицинских вузов.

Smirnov V.S., Zarubaev V.V., Petlenko S.V.

Biology of pathogens and control of influenza and acute respiratory viral infections. — St. Petersburg: Hyppocrates, 2020. — 336 p.: il.

The monograph provides state-of-the-art information on the biology of pathogens, pathogenesis and medical control of influenza and other acute respiratory viral infections. The book gives a brief epidemiological overview of influenza pandemics over the history of human civilization and describes the main stages of the influenza vaccines development and their subsequent improvement. A brief review regarding the organization of vaccine prophylaxis is also provided. A lot of attention is given to the prevention and treatment of influenza and acute respiratory viral infections using current medications for antiviral and symptomatic therapy. This publication outlines the therapeutic concept, as well as the results of experimental studies and clinical experience regarding the drug Cytovir-3, accumulated by researchers over the past 20 years. The data from numerous randomized trials of the drug administration in children and adults are presented from viewpoint of evidence-based medicine.

This monograph is for therapists, infectious disease doctors and epidemiologists, but it could be also useful to clinical residents and senior students of medical universities.

Монография издана при финансовой поддержке АО «Медико-биологический научно-производственный комплекс "ЦИТОМЕД"»

УДК 616.921.5:578.832.1 ББК 55.142

- © В.С. Смирнов, В.В. Зарубаев, С.В. Петленко, текст, иллюстрации, 2020
- © Гиппократ, оформление, 2020

ПРЕДИСЛОВИЕ сотрудников НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера

Грипп — наиболее актуальная из современных острых инфекций, широкое распространение которой на всех континентах земного шара и во всех возрастных группах населения в годы напряженных эпидемий и пандемий приобретает характер социального бедствия. Гриппозная инфекция наносит огромный материальный и социальный ущерб.

В 1936 г. произошло поистине эпохальное событие — впервые в нашей стране в Ленинграде в стенах Института им. Пастера Анатолий Александрович Смородинцев и Анна Иосифовна Дробышевская выделили штамм вируса гриппа. Многочисленные и разветвленные по своей направленности научные исследования, начатые во всем мире после этих блистательных работ, оказали неоценимую услугу не только в изучении гриппа, но и вирусологии в целом.

«Коварство» вируса гриппа заключается в его изменчивости — способности возбудителя изменять антигенную композицию суперкапсидных белков при циркуляции в естественных условиях. В зависимости от степени изменения поверхностных антигенов — гемагглютинина и нейраминидазы — говорят о «дрейфе» или «шифте» вируса гриппа.

По словам академика Анатолия Александровича Смородинцева, сказанным достаточно давно, но сохранившим свою актуальность, грипп, как никакая другая инфекция, просится на специ-

фическую профилактику. В настоящее время специфическая активная профилактика с помощью разнообразных гриппозных вакцин занимает ведущее местом в структуре медицинских мер по снижению уровня заболеваемости. В течение двух десятилетий начиная с 50-х гг. в нашей стране применяли живую гриппозную вакцину, разработанную академиком А. А. Смородинцевым и его учениками.

В 70-е гг. при тесном сотрудничестве специалистов Института им. Пастера, Политехнического института им. М. И. Калинина и Института ядерной физики им. В. П. Константинова АН СССР была создана первая в стране инактивированная гриппозная вакцина с использованием новой технологии — хроматографической очистки вируса. Она была быстро внедрена в практику здравоохранения.

Тем не менее, будущее борьбы с гриппом и другими респираторными вирусными инфекциями связывают не только с вакцинацией, но и с неспецифическими методами профилактики. К развитию этого направления побуждает, прежде всего, полиэтиологичность наиболее распространенных острых респираторных вирусных инфекций, против которых до настоящего времени не разработаны вакцины.

Средства и методы неспецифической профилактики и лечения гриппа и ОРВИ многочисленны, а возможности их использования разнообразны. Применение химиопрепаратов, интерферонов и их индукторов, комплексных препаратов, обладающих иммуномодулирующей и противовирусной активностью, в профилактике и лечении гриппа и ОРВИ весьма актуальны.

Большой интерес представляет новый комбинированный препарат «Цитовир-3», разработанный в Медико-биологическом научно-производственном комплексе «Цитомед». Препарат относится к группе иммуномодуляторов. Он оказывает опосредованное противовирусное действие в отношении вирусов гриппа A и B, а также широкого круга других респираторных вирусов. Завершена программа клинических исследований этого препарата, получены новые сведения о механизме его действия и показана перспективность его использования для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ. «Цитовир-3» разрешен Министерством

здравоохранения $P\Phi$ в качестве лекарственного средства к применению в медицинской практике.

Говоря о гриппе на современном этапе, следует заключить, что изменение биологии возбудителя в большинстве случаев требует комплексного подхода к борьбе с этим коварным вирусом. Назрела необходимость объединения всего арсенала имеющихся средств и методов специфической и неспецифической профилактики с учетом большого накопленного опыта работы с этой инфекцией.

В заключение следует отметить, что грипп остается той инфекцией, которая периодически преподносит человечеству различные, по большей части неприятные, сюрпризы, к которым должны быть готовы не только медицинские работники, но и всё население в целом.

Заведующая лабораторий этиологии и контроля

вирусных инфекций доктор медицинских наук заслуженный врач РФ

Марина Александровна Бичурина доктор медицинских наук профессор

Alucal

действительный член Петровской академии

Анатолий Александрович Смородинцев

ПРЕДИСЛОВИЕ генерального директора АО МБНПК «ЦИТОМЕД»

Медико-биологический научно-производственный комплекс «Цитомед» (МБНПК «Цитомед») сегодня — это инновационная научно-производственная фармацевтическая компания полного цикла — от разработки, производства и испытаний до внедрения лекарственных средств в широкую клиническую практику. Исторически сложилось так, что с момента своего основания в 1989 г. компания «Цитомед» занимается созданием оригинальных лекарственных препаратов, преимущественно на основе пептидов — особых биологически активных веществ, выделенных из различных органов и тканей животных или полученных с помощью химического синтеза.

В начальный период своего существования достаточно плодотворное сотрудничество компании с учеными Военно-медицинской академии в значительной мере предопределило основные направления научно-практических исследований, ориентированных на создание препаратов для профилактики и лечения эпидемических заболеваний, а также ликвидации последствий воздействия на организм неблагоприятных экологических и профессиональных факторов. Успехи в разработке проблем органной и системной пептидной регуляции способствовали получению комплекса соединений как синтетических, так и имеющих естественно-биологическое происхождение и обладающих выраженной активностью в отношении целого ряда заболеваний дыхательной, иммунной, нервной, мочеполовой и других систем.

Тем не менее, для организованных коллективов, как и для популяции в целом, наиболее актуальной оставалась проблема респираторных заболеваний, способных принимать характер эпидемий. При этом научные исследования убедительно показывали, что данную проблему, благодаря быстрой изменчивости возбудителей гриппа и ОРВИ, которыми обусловлена «львиная доля» всей респираторной заболеваемости, только методами специфической профилактики (вакцинации) решить невозможно.

В качестве альтернативы вакцинопрофилактике и узконаправленной противовирусной терапии нужно было создать лекарственное средство «широкого спектра действия», которое было способно активировать естественные механизмы противочифекционной защиты организма, приводя тем самым к скорейшей локализации, дезинтеграции и элиминации возбудителей респираторных заболеваний независимо от их вида, генотипа и структуры. Весь научный поиск огромного коллектива ученых, включая пептидный химический синтез, фармакологические экспериментальные и клинические исследования, который занял без малого 30 лет и, в конечном счете, способствовал появлению комплексного препарата «Цитовир-3», предназначенного для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ, послужил предметом отдельной монографии, которую видит перед собой читатель.

Но все же я не могу не вспомнить тех, чей труд и талант сделали возможным появление лекарственного средства, помогающего миллионам людей. В разные годы над созданием различных лекарственных форм «Цитовира-3», его компонентов, а также оценкой лабораторной и клинической эффективности работали И.А. Стукань, В.С. Смирнов, В.Г. Морозов, С.М. Фургал, А.А. Селиванов, В.В. Малинин, Т.Н. Саватеева, Н.И. Стукань, А.В. Лёвина и многие другие.

Лекарства, как и люди, имеют свою дату рождения (которая исчисляется с момента официальной регистрации) и свою жизнь, в течение которой им постоянно нужно подтверждать свою эффективность и безопасность, от соотношения которых зависит его востребованность на рынке и доверие людей. Пользуясь случаем, я хотел бы выразить глубокую благодарность всем сотрудникам компании «Цитомед», которые сегодня способствуют

поддержанию жизни препарата, созданного российскими учеными и получившего заслуженное признание миллионов граждан. Особую признательность я хотел бы выразить авторам данной книги, огромный труд которых, на мой взгляд, поможет врачам глубже понять широкий круг вопросов развития, течения и терапии гриппа и ОРВИ — самых массовых заболеваний за всю историю существования человеческой популяции... И хочется верить, что знания, полученные в результате прочтения этой монографии, работники здравоохранения будут использовать в своей повседневной профессиональной деятельности — самой гуманной на Земле.

А. Н. Хромов

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРОВ

Исследования по проблеме гриппа в Медико-биологическом научно-производственном комплексе «Цитомед» были начаты в далеком 1993 г., когда группа сотрудников во главе с ныне покойным руководителем компании И.А. Стуканём решила попробовать свои силы в разработке препарата для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа. В основу этой разработки легли накопленные к тому времени сведения о лечебно-профилактической активности некоторых хорошо известных в медицине соединений — аскорбиновой кислоты, бендазола и дипептида glu-trp [60, 92, 431]. В процессе исследований стало понятно, что все три компонента в сумме обладают супераддитивным свойством [70]. В результате на свет появился новый комбинированный препарат, названный «Цитовир-3», разрешенный в 2000 г. Министерством здравоохранения РФ в качестве лекарственного средства к применению в медицинской практике. В 2002 г. одним из авторов препарата была опубликована первая брошюра с изложением накопленных к тому времени результатов [72], а в 2008 г. была издана расширенная ее версия с изложением новых результатов [71], которая с минимальными дополнениями была переиздана в 2010 г. [65].

За прошедшие 10 лет с небольшим были накоплены новые сведения относительно лечебно-профилактической эффективности препарата. В 2019 г. двумя сотрудниками компании «Цитомед» — доктором медицинских наук профессором В.С. Смирновым и доктором медицинских наук С.В. Петленко

была написана книга «Грипп и острые респираторные вирусные инфекции» [73], в которой, наряду с изложением накопленных сведений по препарату «Цитовир-3», была предпринята попытка в кратком объеме представить основные сведения, касающиеся биологии, патогенеза, профилактики и лечения гриппа и, в меньшей степени, ОРВИ. И хотя в результате получилась практически самостоятельная работа, авторы сочли возможным присвоить ей статус 3-го издания.

Некоторый акцент на гриппе обусловлен его большей эпидемиологической, социальной и экономической значимостью и который, несмотря на выдающиеся достижения современной медицины, до сих пор продолжает уносить немало жизней. Книга была благоприятно встречена читателями, но научные знания накапливаются достаточно быстро... Уже через год стало понятно, что информация, представленная авторами, нуждается в существенном дополнении, поскольку в работе в недостаточном объеме отражены новые сведения, касающиеся патогенеза гриппа и других ОРВИ. Так, в частности, потребовали более детального описания некоторые факторы патогенеза вирусной инфекции и, особенно, роль инфламмасом в формировании воспалительной реакции. Нуждалась в дополнительном анализе роль такого сравнительно нового фактора противовирусной защиты, как интерферон (IFN)-\(\lambda\), в защите организма от патогенного вируса. Кроме того, появились новые препараты для профилактики и лечения гриппа.

Наконец, были продолжены исследования и получены интересные результаты разработки новых препаратов и оптимизации схем применения некоторых лекарственных средств, применяемых в борьбе с гриппом и другими ОРВИ. В частности, Медико-биологическим научно-производственным комплексом «Цитомед» завершена очередная программа клинических исследований и получены новые данные, касающиеся актуальных аспектов применения Цитовира-3 — комплексного препарата для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Получены также новые сведения о механизмах действия указанной фармацевтической композиции.

В связи с изменением законодательной базы, регламентирующей выполнение клинических исследований препаратов, считаем своим долгом сообщить, что все данные, опубликованные

в работе, были получены в ходе клинических исследований препарата «Цитовир-3», выполненных на основании и в соответствии с нижеперечисленными законами и нормативными актами, если не указано иначе:

- Протоколами клинических исследований, прошедшими научную экспертизу Министерства здравоохранения и получившими одобрение Совета по этике Министерства здравоохранения и локальных этических комитетов;
- Конституцией РФ;
- этическими принципами Хельсинской декларации 1964 г. Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2013 г.;
- Федеральным законом РФ от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;
- Федеральным законом РФ от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных» (в редакции № 261-ФЗ от 25. 07. 2011 г.);
- Федеральным законом РФ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;
- Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», который соответствует стандартам Руководства по надлежащей клинической практике (ICH-GCP) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения у человека (ICH);
- Приказом Министерства здравоохранения РФ №200н от 01.04.2016 г.;
- «Правилами обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата», утвержденными Постановлением Правительства РФ от 13.09.2010 г. № 714 (ред. от 4.09.2012 г.), а также в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 18.05.2011 г. № 393 «О внесении изменений в Типовые правила обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата»;
- Требованиями законодательства стран Евразийского экономического союза;

- Постановлением Правительства РФ от 29.09.2010 г. №771 «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации»;
- Приказом Министерства здравоохранения РФ от 29.11.2012 г. № 986н «Об утверждении Положения о Совете по этике» (зарегистрирован в Министерстве юстиции России 07.02.2013 г. № 26897);
- Приказом Министерства здравоохранения РФ № 1570 от 27.12.2012 г. «О составе Совета по этике»;
- одобрения локальных этических комитетов соответствующих исследовательских центров;
- Приказом Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 г. № 703н «Об утверждении формы сообщения о завершении, приостановлении или прекращении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения».

После выхода в свет подготовленного авторами последнего издания «Грипп и острые респираторные вирусные инфекции» зарегистрированы новые противогриппозные препараты, обладающие прямой противовирусной активностью, а также получены (или представлены) новые данные о мишенях и механизмах действия уже известных средств. Накопившийся объём информации потребовал существенной переработки текста последнего издания. В частности, В.С. Смирновым написана отдельная глава, посвященная избранным вопросам эпидемиологии гриппа, в частности истории глобальных пандемий, представлены новые сведения, посвященные биологии и патогенезу вирусной инфекции. В.В. Зарубаевым существенно переработана глава с обзором противовирусных препаратов, а С.В. Петленко представил новые сведения, касающиеся безопасности и фармакокинетики лекарственных форм Цитовира-3. В результате, объем рукописи несколько увеличился, и авторы вместо публикации 4-го издания сочли возможным выпустить самостоятельную научную монографию. В ней основной акцент сделан на миксовирусной инфекции, что, на наш взгляд, представляется вполне обоснованным из-за значительного роста ее эпидемиологической значимости по сравнению с другими возбудителями ОРВИ. В первоначальный

коллектив авторов вошел доктор биологических наук В.В. Зарубаев, а само издание новой монографии любезно принял под научный патронат Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера в Санкт-Петербурге.

Представленные в работе результаты экспериментальных и клинических исследований были получены благодаря участию в разное время большой группы наших коллег, среди которых А. А. Селиванов, И. А. Стукань, В. В. Степанов, Н. В. Пак, Г.В. Цикаришвили, Т.Н. Савватеева-Любимова, П.И. Огарков, К.С. Шипицын, С.Д. Жоголев, В.Г. Романцов, которым авторы приносят искреннюю благодарность. Неоценимую помощь в патентовании препаратов оказала А. Д. Чегодаева. Авторы выражают глубокую признательность сотрудникам АО «Медико-биологический научно-производственный комплекс "Цитомед"», его руководителям генеральному директору А.Н. Хромову и первому заместителю генерального директора А.Н. Пушкареву за помощь и поддержку, без которых эта монография не могла бы состояться. Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера и его директору академику РАН профессору А. А. Тотоляну, которые поддержали и рекомендовали монографию к изданию. Электронные микрофотографии вирусов гриппа и ОРВИ любезно предоставил в наше распоряжение А.В. Слита, которому авторы выражают искреннюю благодарность. Авторы искренне благодарят членов своих семей за проявленное ими терпение и великодушие в период работы над книгой.

Никакая научная работа не может считаться законченной. Это всегда лишь этап в бесконечном приближении к истине. Предлагаемая работа, как и любая другая, не лишена недочетов и недостатков. Авторы с вниманием и благодарностью примут критические замечания читателей.

ВВЕДЕНИЕ

Современные тенденции в медицине характеризуются стремительным накоплением новых знаний, касающихся патогенеза заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, а также подходов к их профилактике и терапии. Открыты ранее неизвестные механизмы внутриклеточной передачи информации, разработаны новые эффективные лекарственные препараты для лечения таких тяжелых заболеваний, как злокачественные новообразования, оппортунистические инфекции, индуцированные вирусом иммунодефицита человека, вирусный гепатит Cи др. Вместе с тем, XXI в. ознаменовался появлением новых инфекций, преимущественно вирусной этиологии (например, вирус Зика), и активацией ранее открытых опасных вирусов, таких как вирус Эбола или коронавирусы атипичной пневмонии [393,573]. Новую угрозу для человечества представляют случаи заболевания людей вирусом оспы обезьян [583]. Спустя 39 лет после объявления победы над оспой, в Эфиопии в период с сентября 2017 г. по сентябрь 2018 г. было зарегистрировано 122 подтвержденных случая заболевания людей вирусом оспы обезьян, причем уровень летальности достиг 6%. Сохраняется опасность развития эпидемических вспышек, вызванных вирусом гриппа птиц H5N1 и H7N9 [430]. Так, например, считавшийся первоначально низкоконтагиозным вирус гриппа птиц H7N9 в результате серии изменений генома, вызванных мутациями и реассортацией, превратился в высококонтагиозный вариант, что потенциально увеличивает риск заражения

человека и возникновения новых эпизоотий среди птиц [430]. По-прежнему активно циркулирует в человеческой популяции вирус гриппа H1N1(pdm09), вызвавший первую в XXI в. пандемию гриппа [238]. И хотя антигенный дрейф основного штамма пандемического вируса A/California/7/2009 (H1N1pdm09) сопровождается снижением вирулентности, имеющиеся сведения о недостаточной эффективности существующих вакцин применительно к пандемическому штамму являются настораживающим фактором [232]. Всё это в совокупности свидетельствует о том, что, несмотря на достижения современной медицины, человечеству еще далеко до победы над инфекциями, если таковая вообще возможна, учитывая миллионы лет эволюции и адаптации возбудителей.

Из всех инфекций, циркулирующих в человеческой популяции, только грипп и ОРВИ вызывают массовые вспышки заболеваний, почти ежегодно принимающие характер эпидемий. Эти инфекции остаются практически неконтролируемыми из-за высокой изменчивости антигенной структуры возбудителей. Вследствие этих изменений в мире периодически возникают пандемии, захватывающие практически всю территорию планеты. Последним примером таких изменений является вариант вируса гриппа типа H1N1, массово распространившийся в 2009-2010 гг. и вызвавший пандемию, получившую название «свиной грипп» [238,320,438].

Грипп — только одно из заболеваний респираторной этиологии. Существует множество других вирусов, являющихся причиной этой нозологической формы. К их числу относятся, в частности, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, большое семейство аденовирусов, метапневмовирусы, коронавирусы и др. [264]. Они также ежегодно поражают миллионы людей. Так, например, в Санкт-Петербурге ими переболевают до 80% населения. Наиболее тяжелые формы этих инфекций наблюдают у ослабленных или иммунокомпрометированных лиц и у так называемых пациентов групп риска, в первую очередь стариков и детей до года [73, 366].

Эпидемиологическое значение респираторных вирусов в разные периоды неодинаково. В межэпидемический период частота

случаев заболеваний собственно гриппом не превышает $5-10\,\%$, но в период эпидемии заболеваемость на $50-80\,\%$ обусловлена одним или несколькими вирусами гриппа. Роль других вирусов, доминирующих в межэпидемическом периоде, во время эпидемии существенно ниже. Так, парагрипп и аденовирусная инфекция встречаются в $10-12\,\%$ каждая, респираторно-синцитиальная инфекция — в $8-10\,\%$, риновирусная — в $15-20\,\%$ случаев, на долю остальных приходится $5-7\,\%$ от всех заболевших [65,131].

Независимо от этиологии, материальный и социальный ущерб, наносимый этими возбудителями, является огромным, хотя и трудно поддающимся измерению. Ежегодно тысячи людей во всем мире умирают от гриппа и связанных с ним осложнений. Кроме того, давно установлено, что грипп и ОРВИ могут привести к обострению многих хронических заболеваний, например хронической обструктивной болезни лёгких, хронической сердечной недостаточности, астмы, заболеваний печени и почек. Вирусы гриппа, достигая нижних дыхательных путей, могут вызвать тяжелую тотальную пневмонию, нередко приводящую к летальному исходу [182, 297, 490, 560, 564]. Не менее значителен и экономический ущерб, который только из-за потерь рабочего времени по болезни достигает миллиардов долларов [309]. Это побуждает многочисленные научные коллективы и фармацевтические компании продолжать активные поиски путей и средств профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. До сих пор эталонным подходом к профилактике гриппа является вакцинация, что, в общем-то, вполне оправдано. Однако для успешной вакцинации необходимы, как минимум, три составляющие: наличие высокоиммуногенных и безопасных вакцин, генетическая стабильность возбудителя и широкий охват населения. Вместе с тем, высокая изменчивость вирусов гриппа и огромное разнообразие возбудителей других ОРВИ серьезно затрудняют создание эффективных поливалентных вакцин.

Другим направлением является разработка новых химиотерапевтических средств, эффективных при профилактике и лечении не только гриппа, но и других нозологических форм ОРВИ. В настоящее время хорошо известна линейка средств, применяемых для профилактики и лечения гриппа. Одним из первых препаратов этой группы были адамантаны (амантадин и ремантадин), которые первоначально нашли широкое распространение, однако впоследствии вирус гриппа выработал резистентность к данным соединениям, что привело к значительному снижению их эффективности [33, 330]. На смену им пришли ингибиторы нейраминидазы — осельтамивир (Тамифлю) и занамивир (Реленза), признанные в последнее время наиболее эффективными препаратами против гриппа [126, 270]. Разработан и проходит испытания прямой противовирусный препарат триазавирин, получивший определенное признание у российских специалистов [126], а также Арбидол, признанный недавно на международном уровне этиотропным противогриппозным препаратом [299]. За рубежом зарегистрированы или проходят последние фазы клинических испытаний новые эффективные ингибиторы репродукции вируса гриппа — фавипиравир, балоксавир, марбоксил и пимодивир [386]. В России и странах СНГ широкое распространение получили препараты интерферонов и их индукторы [13]. Оригинальным мультифакторным подходом к профилактике и лечению гриппа стал разработанный в Медико-биологическом научно-производственном комплексе «Цитомед» комплексный препарат «Цитовир-3», предназначенный как для профилактики, так и для патогенетического лечения [65]. Не являясь классическим противовирусным средством, препарат способен оказывать эффективное профилактическое и лечебное действие в отношении широкого круга вирусов, вызывающих респираторные заболевания.

В предлагаемой вниманию читателя монографии кратко изложены современные теоретические и прикладные сведения о механизме действия, результатах экспериментальных исследований и опыте клинического применения Цитовира-3, накопленные компанией за предшествовавшие 20 лет. Монография задумывалась как относительно краткий обобщающий труд, касающийся вопросов эпидемиологии, биологии вирусов гриппа и в несколько меньшей степени — других возбудителей ОРВИ. В данной работе предпринята также попытка рассмотреть и обобщить наиболее устоявшиеся взгляды на проблему и с кри-

тической позиции обсудить вопросы профилактики и лечения этих широко распространенных инфекционных заболеваний. Мы не ставили перед собой задачи исчерпывающе полного рассмотрения и обсуждения всех этих вопросов, сознавая, что это практически невозможно в любой сколь угодно обширной монографии.

ГЛАВА 1 КРАТКИЙ ОЧЕРК ЭПИДЕМИОЛОГИИ ГРИППА

Среди обширного царства вирусов, миксовирусы занимают особое место, так как они являются самыми распространенными возбудителями инфекционных заболеваний. Из всех инфекций, циркулирующих в человеческой популяции, только грипп и в значительно меньшей степени ОРВИ способны вызывать массовые вспышки заболеваний, почти ежегодно принимающие характер эпидемий, а периодически — даже пандемий. Несмотря на впечатляющие достижения современной медицины, грипп и ОРВИ остаются практически неконтролируемыми. Среди причин, затрудняющих эпидемиологический контроль этих вирусных инфекций, одной из ведущих является высокая антигенная изменчивость вируса, особенно характерная для вирусов гриппа A. Указанная причина является существенным препятствием для формирования прочного коллективного иммунитета в популяции. Новые серологические варианты вируса, периодически появляющиеся на эпидемической арене, встречаются с иммунологически незащищенными организмами, что представляет собой благоприятную среду для развития локальной или глобальной эпидемии и даже пандемии, если новый антигенный мутант окажется достаточно вирулентным [74].

В общественном мнении существует некое заблуждение относительно времени появления гриппа на эпидемиологической арене. Нередко считается, что история гриппа начинается с глобальной пандемии гриппа, имевшей место в 1918–1919 гг., которая

получила название «испанский грипп». Однако грипп, как и любое другое заболевание вирусной или бактериальной природы, имеет длительную историю эволюции, истоки которой теряются в глубине веков.

Так, первое описание заболевания, которое по клиническим проявлениям напоминало грипп, восходит к 412 г. н.э., когда Гиппрократ описал так называемый кашель Перинта, протекавший в виде вспышек заболеваний верхних дыхательных путей в зимний и весенний периоды. Заболевание, по описанию Геродота, проявлялось сильным кашлем и одышкой, а в ряде случаев осложнялось также проявлениями, похожими на стенокардию с параличами мягкого неба и конечностей [427]. Последнее, правда, позволило некоторым исследователям, в том числе и авторам цитируемой статьи, высказать предположение о том, что приведенное описание больше соответствует дифтерии с ее кардиои нейротоксическими проявлениями. Как бы то ни было, в эпоху Геродота и много веков спустя для отнесения вспышек заболеваний к эпидемии, а тем более пандемии, не было никаких оснований. Речь могла идти не более чем о локальных вспышках, поскольку человеческая популяция в силу своей малочисленности была распределена весьма неоднородно и изолированно.

Новый период в эпидемиологии гриппа приходится на 1580 г., когда была впервые документально зарегистрирована его пандемия. Первые случаи заболевания были зафиксированы в Азии и России, откуда вирус проник через Малую Азию и Северо-Западную Африку в Европу. Он распространился на весь континент с юга на север в течение 6 мес, а затем инфекция попала в страны Нового Света. Это заболевание было значительно более смертоносным, чем ранее. Так, в Риме от гриппа погибли более 8 000 человек, а в Испании в описываемый период поголовно вымирали целые города [444].

По мере развития медицины в целом и эпидемического контроля в частности, информация об эпидемиях гриппа становилась более точной. Первая научно признанная пандемия гриппа в XVIII в. началась в 1729 г. в России, откуда она распространилась на Европу и в течение последующего трехлетнего периода охватила всю Ойкумену [375,444]. Эта пандемия протекала

в виде отдельных волн, причем каждая последующая волна сопровождались более высокой летальностью, составившей, помнению авторов, более 2 млн смертей.

Спустя 40 лет на человечество обрушилась очередная пандемия гриппа [543]. Считается, что вспышка началась в 1781 г. в Китае, а затем в течение 1781–1782 гг. через Россию распространилась по всей Европе и Америке. Эта пандемия, также как и предыдущая, характеризовалась высокой заболеваемостью, особенно у молодых людей. Так, в Санкт-Петербурге ежедневно заболевали до 30 000 человек; в Риме заболели ²/₃ населения, а летом 1782 г. эпидемия обрушилась на Лондон. Вместе с тем, смертность от эпидемии была незначительной [130]. Интересно отметить, что именно во время этой пандемии заболевание получило названия *influenza* — производное от латинского глагола *influere* — «проникать», «распространяться» и грипп — от французского глагола *gripper* — «схватывать». Эти названия были неслучайными и отражали важнейшие свойства заболевания — внезапность появления и быстроту распространения инфекции.

В 1830—1833 гг. в мире началась первая пандемия XIX в. Начальная вспышка произошла в Китае зимой 1830 г., откуда инфекция распространилась на Филиппины, Индию и Индонезию, затем через Россию — на Европу и Северную Америку. Масштаб заболевания был значительным: в пандемию были вовлечены 20–25% населения [552]. Однако смертность была все же не очень высокой, наибольшее число случаев заболеваний и смертей наблюдали у лиц пожилого возраста. Причем, по мнению авторов, в ряде случаев непосредственной причиной смерти могли быть иные причины, а грипп мог только повысить вероятность летального исхода [552].

Следующая масштабная эпидемия, переросшая в глобальную пандемию, возникла в Китае и, как полагают, связана с наводнением 1888 г. К маю 1889 г. вспышка гриппа была зафиксирована в Канаде, летом 1889 г. — в Гренландии, в октябре 1889 г. — в России, а осенью 1889 г. и зимой 1890 г. — в Европе и Северной Америке соответственно. К августу 1890 г. сформировалась глобальная пандемия, захватившая большинство стран мира [215]. Интересно, что первая волна заболевания протекала вполне до-

брокачественно, не отличаясь от вспышки сезонного гриппа, однако в конце 1889 г. по неизвестным причинам вирулентность возбудителя, а соответственно, и смертность резко выросли. Так, в декабре 1889 г. — январе 1890 г. в Париже погибли более 5000 человек, по большей части старше 50 лет [129]. Резкое увеличение смертности отмечено, в частности, в Италии в округе Феррара [552]. Похожая возрастная структура заболеваемости и смертности наблюдалась в Испании. Там избыточная смертность пожилых лиц составила 367‰, тогда как детей 5–14 лет — только 8 ‰ [448]. Заболевание проявлялось в виде поражения нервной системы (головная боль, боль в орбитах, суставах и мышцах) и кишечного синдрома (расстройство пищеварения в виде рвоты, диареи), но доминирующая роль принадлежала респираторному синдрому, проявлявшемуся сильным кашлем, острым бронхитом или обострением хронического бронхита, катаральными явлениями в верхних дыхательных путях и пневмонией. Этиология заболевания оставалась неизвестной. Считалось, что заболевание вызывает гемофильная палочка (Haemophilus influenzae) или иные бактерии, например Micrococcus catarrhalis [388], однако чаще всего связать заболевание с теми или иными бактериями все-таки не удавалось. Вирусная природа гриппа была установлена только в 1933 г. [124, 215].

Начало XX в. ознаменовалось появлением самой грозной эпидемии гриппа 1918—1919 гг., которая стоила человечеству бо́льших жертв, чем все последующие пандемии этой инфекции [103, 377]. Считается, что эпидемия охватила территории с населением более 500 млн человек (½ человечества на тот период) и унесла, по разным оценкам, от 20 до 50 млн жизней [377, 523]. Первый случай заболевания был зарегистрирован 4 марта 1918 г., когда у Альберта Гитчела, повара в лагере Фустон в Канзасе, развился кашель, лихорадка и головная боль, но уже в течение последующих 2 нед с подобными симптомами были госпитализированы более 1 100 человек [566]. Так началась первая волна пандемии. Источник пандемии точно неизвестен. Некоторые исследователи полагают, что инфекция берет свое начало в Китае, однако другие указывают, что первые вспышки в марте 1918 г. отмечены в ряде городов Северной Америки [444, 566]. Дискуссия

по этому вопросу продолжается, но точного источника пандемического гриппа 1918–1919 гг. мы, скорее всего, не узнаем уже никогда.

Как бы то ни было, первая волна оказалась сравнительно легкой и, хотя заболевание распространилось, по существу, на большинство стран мира, смертность от него не была особенно значительной. Например, в мае 1918 г. во французской армии из почти 25 000 больных умерли 7 человек, смертельные случаи военнослужащих США также были единичны. Наибольшая летальность во время первой волны эпидемии пришлась на Испанию — в Мадриде она составила 0,42 ‰. К лету 1918 г. активность вспышки несколько уменьшилась, хотя совсем не исчезла, но осенью того же года активность эпидемии резко выросла (вероятно, из-за изменения вирулентности возбудителя) и с сентября по ноябрь 1918 г. стала главной причиной десятков миллионов смертей во всем мире.

В большинстве случаев причиной летального исхода явилась пневмония, нередко носившая тотальный деструктивный характер. По дошедшим до нас описаниям американских военных врачей, в период максимальной интенсивности пандемии от пневмонии умирали более 45% заболевших [566]. Катастрофически высокая смертность от гриппа наблюдалась и в других армиях государств Европы. Столь же высокую заболеваемость и смертность, по данным медицинских отчетов, наблюдали и у гражданского населения. Основными симптомами пандемического гриппа были кровотечения из носа, пневмония, энцефалит, выраженная лихорадочная реакция, сопровождавшаяся повышением температуры до 40°C, появление крови в моче, свидетельствовавшее о поражении почек, и, наконец, кома [377]. Стоит отметить, что часто развитие болезни приобретало молниеносный характер, что при существовавшем на тот период уровне развития медицины не давало никаких надежд на благоприятный исход. Это была вторая самая смертоносная волна гриппа, продолжительностью около 6 нед, распространившаяся на весь американский континент, а далее Западную и Южную Африку, Европу и Евразию, включая Россию и Австралию [377]. Унеся миллионы жизней практически по всему миру, пандемия стихла только к концу 1918 г. Однако

уже летом 1919 г. разразилась третья пандемическая волна, оказавшаяся почти столь же смертоносной, как и вторая. Полностью пандемия завершилась только в мае 1919 г., хотя локальные вспышки в ряде регионов, например в Японии, Великобритании и США, регистрировали вплоть до 1920 г. [459].

Пандемия «испанского гриппа» 1918-1920 гг. оказала мощное воздействие на дальнейшее развитие эпидемиологии как таковой и понимания природы пандемий. Первой неожиданностью, отличающей эту пандемию от других, стала возрастная структура заболевших. В течение предыдущих эпидемий, как локальных, так и глобальных, структура заболеваемости и смертности имела U-образную кривую с максимальным вовлечением в эпидемический процесс детей младшего возраста и пожилых людей старше 60 лет, тогда как возрастная кривая пандемии «испанского гриппа» напоминала латинскую букву W с тремя возрастными максимумами, приходившимися на 0-1 год, 25-34 года и на лиц старше 75 лет (puc. 1).

Пандемия «испанского гриппа», как уже сказано выше, послужила мощным стимулом развития медицины в целом, и особенно эпидемиологии. Вместе с тем, этиология заболевания еще долгое время оставалась загадкой. Так, в работе N. J. Atkinson [115] было высказано предположение, что причиной могла быть *H. influenzae*. Именно эту бактерию чаще всего выделяли от больных гриппом. Существовали и другие гипотезы, но только в 1933 г. впервые был выделен вирус гриппа и доказана его связь с развитием сезонных вспышек респираторных инфекций [494]. Это был, несомненно, важнейший прорыв в понимании общей этиологии гриппа, но и он не решил проблему этиологии «испанки». Сделать это удалось только в конце 90-х гг., когда вирус был выделен из фиксированных в формалине и парафинированных тканей легкого человека, а также из легких мужчины, погибшего от гриппа в 1918 г. и захороненного в вечной мерзлоте Аляски [453, 522]. С этого момента стало возможным не только реконструировать генетическую структуру вируса, но и во многом понять некоторые причины высокой патогенности вируса, вызвавшего самую массовую пандемию гриппа за всю историю человечества. Так, в частности, было установлено, что рекон-



Рис. 1. Возрастная структура смертности от гриппа и пневмонии: по оси ординат — специфическая смертность, 1:100 000 населения; по оси абсцисс — возраст погибших, лет [243, 407, 523]

струированный вирус пандемического гриппа у инфицированных хорьков эффективно реплицировался в верхних и нижних дыхательных путях и вызывал некротическую гнойную пневмонию, некроз бронхоальвеолярного, железистого и альвеолярного эпителия, а также интенсивную выработку провоспалительных цитокинов *IL*-6, *IL*-8, *TNF*-α. Это было особенно заметно у молодых индивидов, что традиционно объясняется индукцией неконтролируемого провоспалительного ответа по типу «цитокинового шторма» [196, 488]. Кроме того, существенной причиной массовой летальности могла быть выявленная в эксперименте способность реконструированного вируса инфицировать головной мозг уже на ранней стадии инвазии [196].

Существенным фактором патогенности вируса могли быть единичные аминокислотные замены. В частности, в процессе реконструкции гемагглютинина была выявлена его способность связываться с эпителиальными клетками человека, обусловленная

единичной аминокислотной заменой, переключающей соединение α-2,3 сиаловых кислот, встречающееся преимущественно у птиц, на связывание α-2,6 сиаловых кислот, более характерных для человека. Показано, что эта мутация чаще всего встречалась у вирусов, выделенных от пострадавших при второй, наиболее тяжелой, волне эпидемии [236]. Эти и другие факторы, выявленные у реконструированных вирусов, а также состояние медицины того времени несомненно послужили факторами, во многом обусловившими столь катастрофическую летальность эпидемических вирусов. Вместе с тем, все эти аргументы носят в известной степени вероятностный характер, постольку наука, по вполне понятным причинам, не располагает вирусом, выделенным от реального больного того времени. Справедливости ради стоит отметить, что реконструированные вирусы обладали рядом свойств, не встречавшихся в вирусах, вызывавших другие пандемии XX в. Начавшись глобальной пандемией гриппа типа A(H1N1) 1918—1920 гг., прошедший век продолжил печальную традицию серией других пандемий, пусть и не столь смертоносных (табл. 1).

Как показали исследования, вирус H1N1, вызвавший пандемию «испанского гриппа», еще долго продолжал циркулировать в популяции, подвергаясь непрерывной реассортации и снижая свою вирулентность. В этом смысле можно согласиться с J. K. Taubenberger и D. M. Morens [523], что пандемия 1918—1920 гг. является «матерью всех эпидемий». Справедливость этого постулата блестяще подтвердилась в период второй эпидемии в 1957 г., основной причиной которой стал новый вирус H2N2,

Таблица 1. Основные пандемии гриппа за последние 100 лет [476]

Название	Годы	Штамм	Вероятный источник	Вероятное число летальных исходов
«Испанский грипп»	1918–1920	H1N1	США?	40-50 млн человек
«Азиатский грипп»	1957–1958	H2N2	Китай	1–2 млн человек
«Гонконгский грипп»	1968–1970	H3N2	Китай	0,5-2 млн человек
«Свиной грипп»	2009–2010	H1N1	Мексика	До 575 000 человек

появившийся, как считается, в результате реассортации «испанского» пандемического вируса H1N1 человека и евроазиатской линии вируса H2N2 птиц [488, 541, 563]. Сегмент гемагглютинина вируса H1N1 человека был замещен генетическими структурами штаммов вируса H2N2 птичьего гриппа, при этом бо́льшая часть внутренних белков вируса человека H1N1 осталась неизменённой [308]. По месту зарождения этот вирус и вызванная им пандемия получили название «азиатский грипп».

Начало пандемии «азиатского гриппа» пришлось на февраль 1957 г., когда в китайской провинции Юньнань появились первые заболевания, вызванные новым штаммом «азиатского гриппа». В апреле вирус последовательно распространился на Гонконг, Сингапур, Тайвань и Японию и к лету 1957 г. — по всему миру [225]. Передача вируса осуществлялась главным образом морскими и сухопутными путями. Несмотря на то, что авиасообщение к этому времени достигло глобального распространения, это не играло существенного значения в распространении «азиатского гриппа». По степени вовлечения населения и, особенно, по уровню летальности «азиатский грипп» вызвал сравнительно легкую пандемию, максимальный показатель летальности при которой не превысил 67%, что суммарно составило около 2 млн летальных исходов (см. табл. 1) [551]. Отличительной чертой пандемии является доминирование заболеваемости лиц юного и молодого возраста — 5–39 лет, при этом почти 50% больных имели возраст 5-14 лет [283]. Что касается лиц старшего возраста, то большая часть из них оказалась устойчива к возбудителю пандемии 1957 г. Вероятно, что лица старшего возраста, пережившие пандемию «испанского гриппа» и последовавшие за ним вспышки сезонного гриппа типа H1N1, были в определенной мере защищены гетеросубтипичным иммунитетом. В период этой пандемии уже существовала противогриппозная вакцина, однако применялась она в крайне ограниченном масштабе и вряд ли могла оказать сколько-нибудь существенное влияние на динамику эпидемического процесса [313].

Исследование биологии пандемического вируса 1957 г. позволило быстро установить, что подтип H2N2 существенно отличается от всех штаммов вируса, циркулировавших за прошедшие

40 лет. Вирус имел значительные отличия по гемагглютинину, а также обладал высокой активностью сиалидазы и нейраминидазы. В то же время, по вирулентности изоляты вируса гриппа H2N2 не отличались от ранних подтипов, циркулировавших в предшествующие периоды [313]. Можно полагать, что умеренная вирулентность, вероятно, объясняет сравнительно «мягкий» характер пандемии 1957 г. Эпидемический процесс развивался в течение 2 лет, после чего вирус H2N2 продолжал циркулировать, но уже в виде возбудителя сезонного гриппа, и через 11 лет его сменил новый подтип H3N2, который стал причиной пандемии, получившей название «гонконгский грипп» (см. табл. 1).

Как и в 1957 г., первые сведения о появившемся новом штамме гриппа пришли из Юго-Восточной Азии. Вначале в прессе появилось сообщение о крупной вспышке гриппа в Гонконге, откуда и появилось название пандемии в целом. Эпидемия быстро распространялась, причем основным способом распространения на этот раз стали перевозки воздушным транспортом [176]. Второй особенностью этой пандемии стали генетические изменения гемагглютинина вируса. В отличие от своих предшественников, это был 3-й серотип гемагглютинина, обозначенный как НЗ [476]. В то же время вирус сохранил предыдущий вариант нейраминидазы — N2. Естественно, что и нейраминидаза претерпела серию антигенных изменений и аминокислотных замен, однако в целом это все-таки был один из вариантов N2 [313]. Таким образом, новый шифт-вариант вируса гриппа — «гонконгский» имел формулу H3N2, что, вероятно, может объяснить сравнительное легкое течение эпидемии, названной «тлеющей» [550]. Одним из объяснений этого явления можно считать проявления гетеросубтипичного иммунитета, сформированного у населения эндемичных регионов под влиянием предыдущих пандемий. Так, проведенными исследованиями было установлено, что применение вакцины на основе вируса H2N2 снижало восприимчивость к вирусу H3N2 на 54% [212]. Эти факторы обусловили сравнительно «мягкое» течение пандемии «гонконгского гриппа», хотя суммарная смертность, по разным оценкам, составила 0,5-2 млн человек, причем (как и в периоды прошлых пандемий) наибольший уровень смертности был зарегистрирован у детей [476].

Таким образом, резюмируя итоги обсуждения особенностей пандемии «гонконгского гриппа», стоит еще раз подчеркнуть её самые характерные черты: неполную реассортацию, проявившуюся только резкой сменой гемагглютинина, что могло послужить смягчению патогенности вируса, а вследствие этого и более «мягкого» течения пандемии, хотя и захватившей почти весь мир, но все-таки не приведшей к глобальной смертности. Характерной чертой пандемии стала наибольшая восприимчивость молодой части популяции, имевшей, вероятно, наименее напряженный иммунитет или не имевшей его вовсе.

Закономерным исходом пандемии явилась постепенная частичная утрата вирусом своего пандемического потенциала и его переход в категорию сезонных вирусов гриппа, также как это имело место и при других пандемиях. Стоит отметить, что сезонный вирус гриппа H3N2 циркулирует в популяции до настоящего времени, причем с этим типом вируса чаще всего связаны наиболее тяжелые вспышки сезонного гриппа, нередко принимающие характер локальных эпидемий [476]. Детальное обсуждение эволюции вируса H3N2 выходит за рамки этой главы, отметим только, что процесс реассортации является непрерывным и нельзя исключать вероятность появления нового высокопатогенного шифт-варианта, который может быть способен вновь вызвать глобальную пандемию с непредсказуемыми последствиями.

Циркуляция вируса H3N2 наблюдалась до конца XX в. и продолжилась в XXI в., однако одновременно с этим спустя почти столетие на эпидемическую арену вышел вирус H1N1, потомок пандемического штамма 1918 г., послуживший причиной первой в XXI в. пандемии, названной «свиным гриппом» [238,321, 438]. Разумеется, это был уже совсем иной вирус, существенно уступавший своему предшественнику по степени патогенности, однако тоже достаточно агрессивный (см. табл. 1). Стоит подчеркнуть, что и медицина за это время сделала большие успехи как в противоэпидемической защите населения, так в стратегии и тактике противовирусной терапии. В результате возникла новая эпидемическая ситуация, характеризовавшаяся, с одной стороны, высоким уровнем коммуникационной активности — основной

причины быстрого глобального распространения патогенного вируса, а с другой — активацией процесса реассортации вследствие циркуляции целого набора вирусов человеческого, животного и птичьего происхождения, причем данный процесс имеет четко выраженную временную зависимость. В этих условиях увеличивается риск генерации нового патогенного вируса, несущего генетическое «наследство» как результат одновременной реассортации возбудителей гриппа всех трех типов. Именно так в апреле 2009 г. в Мексике и США появился новый штамм вируса гриппа H1N1 (A/H1N1/2009), существенно отличавшийся по антигенной структуре от всех ранее существовавших сезонных штаммов H1N1 [244]. Большая часть генов нового вируса получена из H3N2, часть — из классического вируса H1N1, циркулировавшего среди свиней в Северной Америке, а гены нейраминидазы (N1)и белков матрицы (M) были тесно связаны с евразийским птичьим вирусом свиней H1N1. Иными словами, антигенный сдвиг пандемического вируса A/H1N1/2009 представлял собой цепь антигенных изменений от подтипа H1N1 человека к подтипу H1N1свиньи [592]. Подобный сценарий реассортации давал основание предполагать, что сложившийся шифт-вариант мог обладать высокой вирулентностью и контагиозностью. Действительно, появившись в Мексике и США в начале апреля 2009 г., в течение нескольких недель инфекция распространилась по 30 странам, и уже 11 апреля 2009 г. ВОЗ объявила о появлении новой глобальной пандемии гриппа [244, 568].

Пандемия «свиного гриппа», как и все ранние пандемии, развивалась в США двумя волнами: весна—лето 2009 г. (1-я волна) и август—декабрь 2009 г. (2-я волна). В то же время, пандемия в других странах, например в Индии, протекала в три волны — сентябрь 2009 г., декабрь 2009 г. и август 2010 г. [385,387]. Хотя в целом пандемия 2009 г. была существенно «мягче», чем ранее, она послужила причиной заметной летальности — по разным оценкам, от 1517000 до 545400 умерших [193,492]. Естественно, пандемия нанесла значительный экономический ущерб, который мог быть и существенно больше, но масштабные государственные программы вакцинации и широкий арсенал противовирусных средств позволили снизить размер возможных экономических потерь.

После завершения глобальной пандемии 2009–2010 г., вирус гриппа A/H1N1/09(pdm), как и его предшественники, не исчез из циркуляции, однако несколько снизил уровень патогенности, и, как и раньше, превратился в сезонный штамм. Причем если в первой половине XX в. в человеческой популяции циркулировал преимущественно только один тип вируса, то в современных условиях — сразу несколько типов, в частности H1N1, H3N2и два штамма птичьего гриппа H5N1 и H7N9 [476]. Последние из упомянутых, и особенно H7N9, могут представлять реальную эпидемическую опасность. В настоящее время они циркулируют преимущественно среди популяций птиц, однако имеются данные о способности этих вирусов вызывать заболевание и у людей, нередко заканчивающееся летальным исходом [351, 519]. Принимая во внимание неожиданно быструю реассортацию штаммов, приведшую к появлению гриппа А/Н1N1 из трех источников, никогда нельзя исключать повторения аналогичных событий с участием всех или нескольких циркулирующих человеческих и птичьих типов вируса гриппа. Осознанием этой опасности в значительной мере объясняется не снижающаяся активность совершенствования вакцин и разработки новых химиопрепаратов, направленных на профилактику и лечение гриппа. Эти проблемы и возможные пути их решения мы обсудим в следующих главах монографии.

ГЛАВА 2 ВОЗБУДИТЕЛИ ГРИППА И ОРВИ

Когда пациент, пришедший в поликлинику, жалуется на недомогание, першение в горле, насморк, чиханье, кашель, повышенную температуру, то ему чаще всего ставят диагноз острого респираторного заболевания (ОРЗ) или острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Несмотря на термин «вирусная инфекция», указанный диагноз в условиях амбулаторно-поликлинической практики и первичного обращения констатирует только наличие определенного симптомокомплекса, свидетельствующего о раздражении или повреждении слизистой оболочки дыхательных путей больного, но никак не раскрывает этиологию болезни. Установление причины острого поражения дыхательных путей даже во время эпидемического сезона требует комплекса исследований, в результате которых чаще всего выделяют один из респираторных вирусов (табл. 2).

Кроме вирусов, перечисленных в табл. 2, заболевания, по симптомокомплексу напоминающие ОРВИ, могут вызывать другие виды вирусов, например вирусы Коксаки, *ЕСНО*, ротавирусы. Однако удельный вес этих заболеваний в структуре ОРВИ невелик. Нередко эти заболевания протекают по типу энтеровирусной инфекции, кроме того, они могут сопровождаться тяжелыми неврологическими и сердечно-сосудистыми осложнениями, а также способны вызывать ограниченные по масштабу вспышки респираторных инфекций [249].

Таблица 2. Возбудители острых респираторных вирусных инфекций

Вирус	Семейство	Тип рибону- клеиновой кислоты	Число сероти- пов	Возраст восприим- чивости
Гриппа	Orthomyxoviridae	Одноцепочечная фрагментированная (–) <i>RNA</i>	4	Дети и взрослые
Парагриппа	Paramyxoviridae Одноцепочечная линейная (–)RNA		4	Чаще дети
Респираторно-синцитиальный	Pneumoviridae	Одноцепочечная линейная (–) <i>RNA</i>	2	Чаще дети
Риновирус	Picornaviridae	Одноцепочечная (+) <i>RNA</i>	113	Чаще взрослые
Коронавирус	Coronaviridae	Одноцепочечная (+) <i>RNA</i>	37	Дети и взрослые
Аденовирус	Adenoviridae	Двухцепочечная DNA	Более 50	Дети и взрослые

Возбудитель гриппа

Вирус гриппа относят к семейству *Orthomyxoviridae*, он является главным и наиболее опасным возбудителеми ОРВИ. По антигенной структуре различают четыре серотипа вируса гриппа — A, B, C и D. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют вирусы гриппа типа A, являющиеся причиной всех пандемий и большинства ежегодных вспышек сезонного гриппа. Вирус типа B даёт локальные вспышки и эпидемии. Эпидемическое значение вирусов типа C и D весьма незначительно.

Номенклатура вирусов гриппа связана с хронологией их открытия. Раньше всего, в 1933 г. был выделен тип A, в 1940 г. — тип B, а в 1947 г. — тип C [9]. Последним в 2011 г. был выделен вирус гриппа типа D, биология которого пока исследована недостаточно полно [287,384]. В хронологии этих открытий отчетливо просматривается эпидемиологическое значение каждого из серотипов.

Вирус типа A выделен от людей, животных и птиц. Сразу после выделения из организма вирионы гриппа представляют собой полиморфные частицы, обычно палочковидной формы, которые при последующем культивировании *in vitro* приобретают сферическую форму диаметром до 120 нм (рис. 2). Вирион имеет наружную липопротеидную оболочку. Внутри вириона находится нуклеокапсид, имеющий спиральный тип симметрии, представленный одноцепочечной рибонуклеиновой кислотой (RNA) негативной полярности, состоящей из восьми (типы A и B) или семи (типы C и D) геномных сегментов. RNA вирусов типа A и B кодирует минимум 11 белков, RNA вирусов типа C и D — только девять [217,395]. Свойства вируса гриппа A определяют белки полимеразного комплекса PB1, PB2 и PA, HA, NP, NA, M1 и M2, NS1 и NS2 (NEP), а также белки, являющиеся результатом сдвига рамки считывания в других генах, такие как PB1-F2, N40 и др. [194].

PB1-полимераза кодируется 2-м сегментом RNA (см. рис. 2, δ) и функционирует в составе полимеразного репликационно-трансляционного комплекса как белок, отвечающий за синтез вирусных mRNA (транскрипцию) и последующий синтез полноразмерных комплементарных и вирусных RNA (репликацию).

Субъединица РВ2 полимеразного комплекса кодируется 1-м сегментом RNA (см. рис 2, б). Он входит в состав белкового комплекса, обеспечивающего RNA-зависимую RNA-полимеразную активность. Во время инициации транскрипции mRNA данный фермент распознает и связывает 5'-концевую структуру mRNA хозяина (7-метилгуанозин, ${}^{7}mG$, или кэп, содержащийся во всех клеточных тРНК) для последующего использования её как транскрипционного праймера для вирусной mRNA [272]. Установлено, что вновь синтезированные белки *PB*2 мигрируют в ядро инфицированных клеток, где входят в состав репликационного комплекса с другими полимеразными факторами PB2 и PA, образующими полноразмерную RNA-зависимую RNA полимеразу (RdRp) [546, 547]. Учитывая важную роль протеина PB2 в составе комплекса RdRp в репликации вируса, в частности его роль в синтезе новых молекул негативных вирусных RNA, становится понятен интерес к разработке лекарственных средств, ингибирующих этот механизм вирусной активности [195].

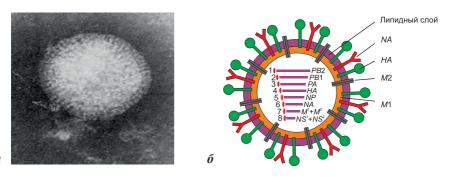


Рис. 2. Вирус гриппа: a — электронная микроскопия; δ — схема строения (обозначения в тексте)

Субъединица PA полимеразного комплекса кодируется сегментом 3RNA (см. рис. 2, б). PA является третьим компонентом комплекса RdRp. Так же как и остальные компоненты, он локализуется в ядре. Ее функция заключается в отщеплении коротких 5'-концевых олигонуклеотидов от клеточных mRNA при помощи эндонуклеазной активности после связывания 7mG субъединицей $PB2\ PA\ [499]$.

Таким образом, три описанные выше белка образуют важнейшую структуру вируса гриппа — комплекс RdRp. Сборка комплекса производится в ядре, при этом Pa и PB1 образуют стабильный гетеродимер, который может взаимодействовать с 5'-RNA. Для связывания же 3'-конца RNA необходима субъединица PB2.

Гемагглютинин (HA, H) кодируется 4-м сегментом RNA (см. рис. 2, б) и представляет собой основной поверхностный антиген вируса гриппа. Его главные функции заключаются в связывании вириона с поверхностными рецепторами для последующего слияния оболочки вириона с мембраной клетки хозяина [137,140, 562]. В процессе образования и созревания HA первоначально синтезируется молекула-предшественник HA0, которая затем подвергается посттрансляционному созреванию путем протеолитического расщепления на субъединицы HA1 и HA2, с последующим гликозилированием и ацилированием жирными кислотами. В результате структурных преобразований образуется интегральная молекула HA, состоящая из шаровидной головки, образованной HA1, включающей большинство антигенных сайтов, и сайта связывания с ре-

цептором клетки хозяина. Стебель состоит из субъединицы HA2 и части HA1. На дистальном конце стебля содержится гидрофобная трансмембранная последовательность, при помощи которой молекула HA фиксируется в оболочке вириона [140, 154].

Субъединица *НА*2 осуществляет слияние мембран вируса и клетки. После связывания с клеточным рецептором и снижения *pH*, молекула *НА* претерпевает конформационные изменения, в результате которых наружу экспонируется пептид слияния. Он интегрируется в мембрану клетки хозяина, после чего происходит «складывание» молекул *НА* и сближение вирусной и клеточной мембран. В результате формируется пора слияния, через которую фрагменты вирусного генома попадают в цитоплазму. Таким образом, *НА*1 связывается с клеточными рецепторами, а *НА*2 обеспечивает слияние вируса с клеточной мембраной [166].

Характерное свойство HA — высокая скорость мутирования в процессе генерации вируса, составляющая примерно $2 \cdot 10^{-3}$ нуклеотида на цикл репликации. В настоящее время идентифицировано 18 подтипов HA (от H1 до H18). Они подразделяются на две основных группы: 1-я включает подтипы H1, H2, H5, H6, H8, H9, H11, H12, H13 и H16, 2-я — H3, H4, H7, H10, H14 и H15. Существует еще два подтипа H17 и H18, встречающиеся, в основном, среди возбудителей инфекции у летучих мышей [154, 562]. Как можно видеть, два самых распространенных подтипа HA (H1 и H2) входят в 1-ю группу и один (H3) — во 2-ю.

Нейраминидаза (NA, N) — еще один белок, определяющий патогенность вируса и его способность инфицировать клетку. NA кодируется 6-м сегментом RNA и расположена на поверхности вириона (см. рис. 2, б). К настоящему времени у вирусов типа A известно 11 подтипов NA [154]. Основная функция NA заключается в отщеплении терминальной сиаловой кислоты от содержащих её гликопротеинов. Эта активность важна на нескольких стадиях вирусного цикла.

Во-первых, NA способствует расщеплению муцинов респираторного тракта в момент попадания вируса в дыхательные пути. Это облегчает его движение к клетке-мишени и последующее внедрение в клетку с помощью HA [90]. Несмотря на несколько фундаментальных исследований по изучению способности пре-

одоления вирусом муцинового слоя респираторного тракта [341], в целом эти механизмы поняты еще далеко не полностью.

Во-вторых, как известно, интернализация вируса требует согласованных действий клеточных компонентов в ходе эндоцитоза. Сюда относятся транспортные белки, элементы цитоскелета и другие белки, необходимые для формирования эндоцитозной вакуоли. Далеко не любая зона клетки содержит необходимые элементы, и если вирион попадает на «неподходящий» сайт на мембране, он остается связанным с клеткой за счет активности НА, и далее его жизненный цикл не реализуется. Более того, в таком виде вирион становится определяемым системой иммунитета, что приводит к его элиминации. Благодаря активности нейраминидазы спустя какое-то время происходит деградация рецептора и освобождение вириона, который таким образом получает «второй шанс» на инфицирование клетки [382].

Наконец, в-третьих, *NA* важна на последних этапах вирусного морфогенеза, когда необходимо почкование вирионов потомства от клетки. Благодаря *HA* вирионы потомства, даже полностью завершив процесс почкования, остаются связанными с клеточной поверхностью. И в этих условиях *NA* разрушает клеточный рецептор, благодаря чему вирионы потомства могут заражать окружающие клетки на следующих этапах вирусной репродукции [382,415].

Основная антигенная характеристика вируса гриппа складывается из сочетания поверхностных антигенов, представленных HA и NA (H и N согласно принятому обозначению в антигенной формуле вируса). Так, например, один из самых опасных вирусов гриппа, так называемый «испанский грипп», имел генотип H1N1, т.е. имел в своем составе 1-й подтип как HA, так и NA. Заметим, что последний по времени появления «свиной» грипп имеет аналогичную номенклатуру и близкий, хотя и не полностью идентичный, генотип.

Нуклеопротеин (NP) кодируется 5-м сегментом RNA вируса (см. рис. 2, б). В ядре инфицированной клетки-мишени NP связывается с RNA вируса и инкапсулирует её. NP представляет собой сердцевинный белок ядра вируса (фактически, аналог гистона), вокруг которого обернуты сегменты RNA и небольшое количество неструктурного белка 2 (NS2) [471]. Перечисленные компоненты

в сочетании с RdRp образуют вирусный рибонуклеопротеидный комплекс (vRNP).

Матричные белки M1 и M2, хотя и кодируются оба 7-м сегментом RNA (см. рис. 2, б), тем не менее, имеют весьма различные функции. М1 — это наиболее распространенный белок вируса гриппа. Функции этого белка по большей части связаны с поддержанием стабильной структуры вириона. Прежде всего, М1 представляет собой матричный белок, формирующий оболочку, окружающую нуклекапсиды вириона. Эта оболочка расположена под липидной оболочкой вириона, образованной из цитоплазматической мембраны клетки-мишени. Однако это не простое вложение по типу матрешки: М1 взаимодействует как с оболочкой вириона, так и с NP в составе vRNP [410]. Было показано, что M1 формирует эластичную спиральную сетку под липидной мембраной. Предполагается, что регулярно расположенные отверстия в этой сетке являются местами, через которые осуществляется взаимодействие с цитоплазматическими концами мембранных белков НА и NA. М1 белок участвует также в формировании вирионов. Показано, в частности, что шаг спирального хода M1 отличается у сферических и нитевидных форм. Это указывает на способность М1 формировать определенную морфологическую форму вириона [159]. Наконец, предполагается, что связывание M1 с цитоплазматическими концами НА и NA вызывает или может вызывать конформационные изменения, которые связаны с полимеризацией M1, обеспечивающей механизм удлинения нитчатых вирионов [159].

M2 белок, как было указано выше, также кодируется 7-м сегментом RNA вируса (см. рис. 2, б) и образуется из исходного транскрипта M1 путем сплайсинга. M2 представляет собой интегральный мембранный белок, чей трансмембранный домен служит также сигналом активации транспорта вируса к поверхности клетки-мишени. Этот белок, в виде тетрамера, в большом количестве присутствует на поверхности инфицированных клеток и значительно меньше экспрессирован в вирионе. Он является одним из наиболее изученных белков — ионных каналов [373]. Показано, что белок M2 формирует pH-регулируемый протон-селективный канал, активирующийся при pH 4,5–5,0, причем канал в 10^6 – 10^7 раз более проницаем для протонов, чем для катионов K^+ и Na^+ . Подобная проницаемость по-

зволяет каналу функционировать в качестве антипортера, обеспечивающего приток протонов и отток катионов [596].

Белок M2 вируса выполняет множество функций, участвуя как в процессах репликации вируса, так и в реализации клетками хозяина функций, так или иначе связанных с пропускной способностью ионных каналов [373]. Данный белок оказывает регулирующее воздействие на величину pH на уровнях эндоплазматического ретикулума и пластинчатого комплекса (аппарата Гольджи). Кроме того, он увеличивает внутриклеточный уровень реакционноспособных форм кислорода, активируя таким способом протечикиназу C и усиливая эндоцитоз [373]. Активность M2 ионного канала является необходимым фактором активации инфламмасомы NLRP3 — основного комплекса, посредством которого происходит созревание ряда провоспалительных цитокинов [466].

Неструктурные белки NS1 и NS2 (или NEP — от Nuclear Export Protein) кодируются 8-м сегментом RNA (см. рис. 2, б). mRNANS1 коллинеарен с vRNA, тогда как mRNANS2 получается путем сплайсинга. Эти белки в большом количестве содержатся в инфицированной клетке (NS1 — в основном в ядре, а NS2 — в цитоплазме), но при этом отсутствуют в вирионах. Оба белка играют роль в репликации вируса. Так, NS1 — многофункциональный белок и фактор вирулентности, реализует свои свойства через вырабатываемый инфицированной клеткой-мишенью провирусный белок ADAR1. Экспрессия этого белка клеткой-мишенью необходима для оптимального синтеза и репликации вирусных белков [163]. Известно, что NS1 ингибирует активацию протеинкиназы R (PKR), одного из основных антивирусных эффекторов, индуцируемых интерферонами [352]. Кроме того, NS1 обеспечивает маскировку вирусных RNA от компонентов системы врожденного иммунитета клетки-хозяина, а также непосредственно блокирует целый ряд клеточных противовирусных путей [333].

Что касается NS2, его функции нуждаются в дополнительном исследовании, хотя и показано, что этот белок в основном нацелен на белки цитоскелета и участвует во внутриклеточном транспорте. Кроме того, установлено, что NS2 взаимодействует с vRNP и может также опосредовать их перенос в плазматическую мембрану или ядро [163].

Таким образом, выше приведена краткая характеристика белков, синтезируемых фрагментированным геномом вируса гриппа типа A. Показано, что бо́льшая их часть содержится непосредственно в вирионе (HA, NA, полимеразный комплекс RdRp, M1, M2 и, естественно, RNA-протеиновый комплекс сердцевины вируса, в которой цепи RNA негативной полярности ассоциированы с NP). Кроме того, имеются протеины, функционирующие в клетке-мишени и определяющие развитие и исход взаимодействия «вирус—клетка хозяина». К ним, в частности, относятся белки NS1 и NS2.

Мы не случайно так подробно остановились на характеристике протеинов вируса гриппа типа А. Во-первых, это наиболее «оснащенный» тип вируса, во-вторых, по своей эпидемиологической значимости он превосходит все остальные типы вируса гриппа. Эта эпидемиологическая актуальность обусловлена широким кругом восприимчивых хозяев, которые могут служить резервуарами новых серологических вариантов возбудителя вследствие продолжительной персистенции вируса в популяции восприимчивых животных. Кроме того, фрагментированный геном представляет широкие возможности для реассортации вируса в организме восприимчивого хозяина [359]. В значительной степени это обусловлено наличием у вируса гриппа типа А 18 основных антигенов гемагглютинина (Н) и 11 антигенов нейраминидазы (N). Комбинируясь в той или иной последовательности, они генерируют множество серотипов вируса, которые принято обозначать определенной формулой, где первая буква обозначает серотип вируса (А), вторая с цифрой — номер гемагглютинина, третья с цифрой — номер нейраминидазы. В соответствии с этой формулой, циркулирующие в настоящее время вирусы гриппа типа A обозначаются следующим образом: A(H1N1), A(H1N1)pdm09 (пандемическая разновидность вируса H1N1, появившаяся в 2009 г.) и А(Н3N2).

Кроме того, существует обширная группа вирусов, имеющих формулы A(H5N1), A(H7N9), A(H9N2) и ряд других. Эти разновидности вируса гриппа персистируют, в основном, среди птиц и поэтому получили соответствующее название — «птичий грипп». Данные вирусы пока не вызывают эпидемических вспы-

шек у людей, однако отмечены случаи инфицирования ими человека, и считается, что наблюдающаяся среди них активная реассортация может стать причиной новой пандемии гриппа [45,519].

Вирус типа В выделен только от людей. Предпринимались попытки выделить вирус из животных и птиц, но это были только единичные случаи, не подтвержденные другими исследователями. Так, в единичной работе вирус был выделен от тюленя, однако его адаптация к животному не подтверждена, и он, по существу, был идентичен изолятам от людей [418]. Не выявлены также случаи реассортации между типом А и В вируса гриппа, да и сам по себе антигенный дрейф вирусов типа В происходит крайне медленно [9]. И хотя вирус типа B не обладает пандемическим потенциалом, тем не менее в последнее время он непрерывно персистирует у людей, наряду с вирусами типа A, и примерно каждые 3 года становится преобладающим циркулирующим типом, способным вызывать ограниченные эпидемические вспышки [9,355]. Таким образом, вирусы гриппа типа B столь же важны, как и вирусы гриппа типа A, в качестве этиологической причины сезонной заболеваемости гриппом, к которой особенно восприимчивы дети и пожилые лица.

По своим морфологическим и биохимическим свойствам вирус гриппа типа B имеет много общих черт с вирусом типа A. Вирион также имеет сферическую или нитевидную форму, его геном состоит из восьми фрагментов однонитевой RNA негативной полярности, однако далее появляются определенные различия. Так, белки, синтезируемые вирусами гриппа типа A и B, отличаются как по длине, так и по степени аминокислотной идентичности (maбn. 3). В отличие от вириона типа A, вирус гриппа типа B имеет четыре мембранных белка — HA, NA, BM2 (M2 вируса гриппа B) и NB [420].

Кроме того, имеются различия в длине аминокислотных цепей. В наибольшей степени эти различия выявлены в белках NP и NS1. В то же время, отмечена низкая степень идентичности между сравниваемыми белками. Наибольшая идентичность выявлена у белков PB1, наименьшая — у M1/BM2, NS1 и NS2. Стоит отметить еще одно существенное различие между NS1 сравниваемых вирусов. Белок NS1 вируса типа B, в отличие от аналогич-

Таблица 3. Сравнительные размеры белков вирусов гриппа типа A и В и их аминокислотная идентичность [107]

Белок	Число амі	Аминокислотная	
	тип А	тип <i>В</i>	идентичность, %
PB1	757	752	61
PB2	759	770	37
PA	716	726	36
НА	566	585	28
NP	498	566	37
NA	469	466	30
<i>M</i> 1	252	248	31
M2/BM2	97	109	26
NS1	230	281	Низкая
NS2	121	122	24

ного белка вируса типа A, не способен связывать и активировать сигнальную промежуточную фосфатидилкиназу 3 (PIK3K), что в известной мере объясняет меньшую инфекционную активность вируса B. Стоит также отметить, что в геноме вируса типа B не экспрессируется белок PB1-F2, считающийся, вместе с PB1, фактором вирулентности типа A [284].

Вирус гриппа C резко отличается от двух предыдущих. В его геноме, также образованном RNA негативной полярности, имеется не восемь, а только семь фрагментов. В отличие от вирусов типа A и B, грипп C содержит на поверхности только два белка — протеин CM2 (белок C2) и гемагглютинин-эстеразный белок (HEF), которые сочетают функции HA и NA [420]. Вирус не имеет отдельной нейраминидазы и не обладает эпидемическим потенциалом. Заболевания вирусом гриппа типа C чаще всего возникают на фоне сезонной эпидемической вспышки в детских коллективах в виде спорадических и выявляются в виде случайной находки при сплошном скрининге больных детей.

Вирус гриппа D — новый тип вируса, первоначально был выделен от свиней в 2011 г., а позднее — от крупного рогатого скота. Получены серологические данные инфицированности этим типом вируса людей [397]. В целом это наименее изученный тип вируса гриппа, вирулентность которого и эпидемиологическую значимость еще только предстоит изучить.

Возбудители ОРВИ

Вирус гриппа не доминирует в межэпидемический период, во время которого этиологической причиной ОРВИ могут быть иные возбудители. К их числу относят парамиксовирусы, риновирусы, стоящие особняком ДНК-содержащие аденовирусы, а также многочисленные коронавирусы. Кроме воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, эти вирусы могут поражать нижние дыхательные пути и служить причиной бронхиолита и/или пневмонии. Наибольший риск развития ОРВИ наблюдают у маленьких детей, пожилых людей, больных с первичными или вторичными иммунодефицитами, а также у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию.

Парамиксовирусы представляют собой огромное семейство, объединяющее такие, казалось бы, разные заболевания, как корь, вирусы парагриппа человека 1–5-го серотипа, вирусы *NuPAh* и эпидемического паротита и др. [288]. В рамках нашей работы мы рассмотрим только вирусы парагриппа человека 1–5-го серотипа.

Вирус парагриппа человека 1–5-го серотипа (*Human Para-influenza Virus Infection*, ВПГ) — оболочечный вирус с нефрагментированной одноцепочечной *RNA* негативной полярности, реплицирующийся главным образом в реснитчатых эпителиальных клетках верхних и нижних дыхательных путей. Заболевание чаще всего встречается у детей и может составлять до 40% от госпитализированных пациентов с диагнозами крупа, трахеобронхита, пневмонии [145]. Среди всех серотипов ВПГ наибольшее эпидемиологическое значение имеют серотипы 1–3 [545].

ВПГ представляют собой округлые или овальные образования (рис. 3, a), геном которых образован непрерывной односпиральной (–)RNA, покрытой белковым нуклеокапсидом. Внутри вириона (см. рис. 3, δ) содержится два белка: большой белок (L)

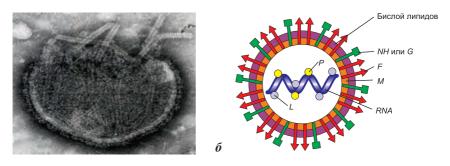


Рис. 3. Вирус парагриппа: a — электронная микроскопия (сверху часть оболочки разрушена, видны спиралеобразные компоненты генома); δ — схема строения: F — белок слияния, NH/G — нейраминидаза или гликопротеин, L — большой белок, P — фосфопротеин, M — матричный белок, RNA — однонитевая RNA негативной полярности

и фосфопротеин (Р), обладающий функцией полимеразы [421]. Вирусная липидная оболочка связана с матричным (M) белком. На поверхности вириона содержится два гликопротеина — гемагглютинин-нейраминидазы (NH/G) и белок слияния (F). Исследование патогенеза ВПГ показало, что протеины HN и F оказывают непосредственное влияние на инфекционный процесс в восприимчивом организме. Показано, что эти белки способствуют распространению вируса в респираторном эпителии через механизмы слияния мембран и последующей репродукции в восприимчивых клетках [421]. Кроме перечисленных белков, ВПГ кодируют неструктурные протеины, которые участвуют в подавлении выработки интерферонов. Показано, в частности, что альтернативный сплайсинг P-гена приводит к экспрессии неструктурных белков С, V и W, основная функция которых — противодействие врожденному иммунитету, в частности путем ингибирования факторов внутриклеточного сигнального каскада, например регуляторного фактора IRF-3, белка-трансдуктора сигналов и активатора транскрипции (STAT) и др. [117].

Клинически ВПГ ассоциированы с широким спектром заболеваний, включающим такие острые состояния, как средний отит, фарингит, конъюнктивит, круп, трахеобронхит и пневмония. Инфекция чаще всего носит доброкачественный характер и при адекватном симптоматическом лечении быстро купируется. Вме-

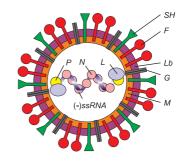
сте с тем, следует иметь в виду, что у маленьких детей, и особенно у лиц с первичными и/или вторичными иммунодефицитными состояниями, в том числе получающими иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов, парагрипп может сопровождаться тяжелым течением со смертельным исходом. Показано, в частности, что пневмония, вызванная ВПГ у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, связана с 50% смертностью в остром периоде и 75% смертностью через 6 мес [421].

К сожалению, эффективная противовирусная терапия при ВПГ отсутствует. Возможно применение с большей или меньшей эффективностью химиопрепаратов биорегулирующей направленности, способных аттенуировать процессы ингибирования синтеза *IFN* и оптимизировать регуляторные процессы внутриклеточного сигнального каскада.

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) имеет наибольшее эпидемиологическое значение среди других респираторных вирусов. РСВ относится к семейству пневмовирусов [184] и является самой частой причиной ОРВИ и внебольничной пневмонии у детей в США [286]. РСВ, так же как и вирус гриппа, циркулирует сезонно с ежегодными эпидемическими вспышками, преимущественно в зимний период в умеренном климате и практически круглогодично в тропиках [134]. Стоит отметить, что инфекция, вызванная РСВ, — далеко не безобидное заболевание, как порой считают. Серьезное воспаление дыхательных путей и некроз бронхиального эпителия вызывают долгосрочное нарушение функций легких, следствием которого могут быть бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, развивающиеся как отдаленные последствия РСВ [108,413].

РСВ содержит геном объемом 15,2 kb, представленный несегментированной RNA негативной полярности, и состоит из 10 генов, кодирующих 11 белков. В культуре клеток вирус может образовывать гигантские формы ($puc.\ 4,\ a$ — слева с характерным сетчатым рисунком на поверхности). Из 11 белков вируса восемь являются внутренними (см. $puc.\ 4,\ \delta$). Они образуют внутренний слой оболочки и включают, в частности, матричный белок (M), N — нуклеопротеин, покрывающий молекулу RNA, два неструктурных белка NS1 и NS2 (не показаны), фосфопротеин (P),





 $Puc.\ 4.$ Респираторно-синцитиальный вирус: a — электронная микроскопия (видна характерная сетчатая структура на поверхности вириона, справа — нормальные вирионы); δ — схема строения: (—)ssRNA — однонитевая RNA негативной полярности, L — RNA-полимераза, P — фосфопротеин, N — нуклеопротеин, M — матричный белок, SH — малый гидрофобный белок, G — связывающий белок, F — белок слияния, Lb — двухслойная липидная мембрана

связанный с RNA-зависимой полимеразой (L), и др. На поверхности вириона локализовано три белка: гидрофобный белок SH, образующий ионный канал; связывающий белок (G), который опосредует прикрепление вириона к клетке-мишени; белок слияния (F), обеспечивающий слияние оболочек вируса и клетки-мишени и последующее высвобождение вирусной RNA в клетку-мишень [112].

Генетическая изменчивость вируса не очень велика. Вирус существует в двух основных формах — A и B, которые, как правило, циркулируют одновременно. Антигенная изменчивость обусловлена гликопротеином G, однако она носит ограниченный характер, и гомология между антигенными вариантами может достигать 35% [295]. По этой причине серологическое типирование вариантов представляет, скорее, теоретический интерес, нежели практическое значение при диагностике инфекции. Вместе с тем, внутригрупповая антигенная изменчивость позволила идентифицировать 11 генотипов PCB-A и 23 генотипа — PCB-B. Считается, что генотипы PCB типа A более изменчивы, чем типа B, и некоторые из них характеризуются большей тяжестью течения [462]. Вместе с тем, это мнение разделяется далеко не всеми. Некото-

рые исследователи убеждены, что заболевание, вызванное РСВ типа *В*, протекает с большей тяжестью [267].

Риновирусы человека являются одной из наиболее частых причин ОРВИ, особенно в организованных коллективах, в частности у детей, посещающих детские дошкольные и школьные заведения, и обслуживающего их персонала, а также в воинских коллективах [345,460]. По некоторым данным, на их долю приходится до 50% от всех ОРВИ [376,426]. Источником инфекции является больной человек. Вирус передается воздушно-капельным и контактным путями, чаще всего через загрязненные вирусом руки, с которых вирус может попасть на конъюнктиву или слизистую оболочку носа. Риновирусная инфекция встречается в течение всего года с осенне-зимним максимумом, причем довольно часто она протекает без каких-либо клинических проявлений.

Риновирусы относятся к числу мелких безоболочечных вирусов диаметром около 30 нм. По таксономической характеристике они относятся к семейству пикорнавирусов. Морфологически это частичка в форме икосаэдра, образованного тремя видами протеинов: четыре белка VP1, VP2, VP3 и VP4 образуют вирусный капсид $(puc.\ 5)$. Во внутренней части капсида расположен белок Vpg, связанный с нефрагментированной линейной RNA позитивной полярности [135,500]. Важной структурой риновируса является поверхностный белок VP3, не только определяющий антигенное разнообразие виру-

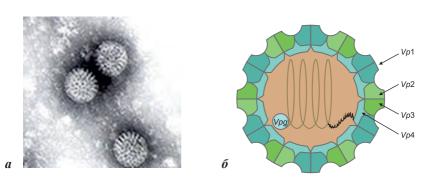


Рис. 5. Риновирус: а — электронная микроскопия; б — схема строения (свободная иллюстрация: https://viralzone.expasy.org/33?outline=all_by_species), пояснения в тексте

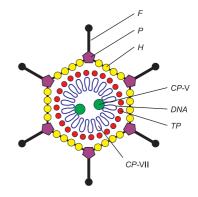
са [285], но и отвечающий за присоединение вириона к поверхности клетки-мишени. Для этой цели вирус чаще всего связывается с рецептором молекулы клеточной адгезии 1 (*ICAM*-1), реже — с липопротеиновым рецептором низкой плотности (*LDLR*) [423].

В настоящее время выделено три серотипа риновируса — A, B и C. В подгруппе A найдено 83 типа, в подгруппе B — 32 и в подгруппе C — не менее 55 типов, но существует вероятность, что это число может возрасти до 170 [347, 422]. Существует мнение, что инфекционный процесс, протекающий тяжелее, чаще сопряжен с риновирусами серотипа A и C.

Аденовирусы представляют собой обширное семейство возбудителей, которые могут вызывать респираторные, кишечные и глазные инфекции. Как правило, аденовирусы доминируют в структуре ОРВИ и могут составлять до 20% в среднегодовом исчислении, а в межэпидемический период, при отсутствии в циркуляции вирусов гриппа, их удельный вес может достигать 50—60% [65]. Дети более восприимчивы к аденовирусам, чем взрослые. В среде взрослых эпидемические вспышки чаще всего возникают у людей, прибывающих из разных областей и впервые контактирующих между собой, например в период призыва на срочную военную службу. Механизм передачи вируса — воздушно-капельный и кишечный. Первый имеет место преимущественно зимой, второй — в любое время года при нарушении санитарно-гигиенических правил.

Аденовирусы относятся к числу самых больших безоболочечных вирусов (puc.~6). Диаметр вируса, без расположенных на его поверхности белковых волокон, составляет около 950 Å. Геном аденовируса содержит большое количество белковых структур, обеспечивающих его проникновение в клетку-мишень и последующие репликацию и сборку. По форме аденовирусы представляют собой икосаэдрическую структуру (см. рис. $6, \delta$), центр которой заполнен геномом вируса длиной около $26 \ kb$, представленного двуспиральной DNA. Геном вируса кодирует около 40 различных белков, но только 12 из них являются составными частями вириона [468, 493]. Внутри вириона геном связан с тремя белками — V, VII и X (не показан), а 5'-конец DNA ковалентно связан с терминальным белком TP (см. рис. $6, \delta$). Внешняя часть вириона — капсид — образована семью белками.





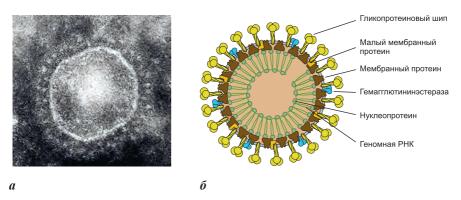
Puc.~6.~ Аденовирус человека: a — электронная микроскопия; b — схема строения: F — фибры — белковые волокнистые выступы на поверхности вириона, H — гексоны, P — пентонные основания, DNA — ДНК вируса, CP-VII — коровий белок VII, TP — терминальный белок, CP-V — коровий белок V

Внутри ядра вирусный геном связан с белками V, VII и X (или µ), а RNP ковалентно связан с TP. Окружает ядро капсид с икосаэдрической симметрией, созданный нековалентными взаимодействиями семи белков (II, III, IIIa, IV, VI, VIII и IX). Из них белок VI образует поверхностные выросты (фибриллы), белки III, IIIа и V образуют структуру пентона, а белки II, VI, VIII, IX образуют гексоны (см. рис. 6, а). Капсид состоит из двух видов капсомеров — гексонов, а вершины икосаэдра образованы пентонами, состоящими из основания и волоконных гликопротеиновых нитей, выполняющих функцию прикрепления вириона к поверхности клетки-мишени [400,493]. Каждый из перечисленных белков капсомера выполняет свою уникальную функцию поддержания структурной жесткости (белок III) фиксации на поверхности клеткимишени (белок IV) и др. [188, 268, 400, 468]. Существует не менее 53 серотипов аденовируса человека, которые связаны с ОРВИ, желудочно-кишечными и глазными болезнями. Для людей наиболее патогенными считаются 1–7-й и 14-й серотипы [447,555].

Коронавирусы представляют собой семейство вирусов диаметром 80–229 нм, включающее около 37 видов возбудителей в двух подсемействах, которые поражают человека, кошек, птиц, собак, крупный рогатый скот и свиней. Впервые вирус был выделен

в 1965 г. у пациента с острым ринитом. У человека известно четыре типа коронавирусов: 229E, OC43, NL63, HKU1, которые часто ассоциируются с легкой инфекцией верхних дыхательных путей. Известен также серотип SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome), вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, и MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome), вызывающий респираторный синдром на Ближнем Востоке [119]. В настоящее время считается, что коронавирусы вызывают от 3 до 20% всех случаев ОРВИ и проявляются, по большей части, поражением верхних дыхательных путей [181]. В последнее время отмечены коронавирусные гастроэнтериты, что существенно меняет представление о тропности этих вирусов [187].

Вирион коронавируса (рис. 7) представляет собой частицу преимущественно сферической формы, содержащую спиральную одноцепочечную RNA позитивной полярности размером около $32\,000$ нуклеотидов, ассоциированную с N-белком (см. рис. $7, \delta$). Комплекс RNA-белок N окружен липидной оболочкой, в которую встроены три структурных белка. Гликопротеин S, выступающий из поверхности капсида в виде шипа, выполняет функции прикрепления и слияния вириона с клеткой-мишенью, белок M управляет организацией вириона в ансамбле с небольшим белком E — сборкой вириона [403,535].



Puc. 7. Коронавирус: *a* — электронная микрофотография; *б* — схема (http://ruleof6ix.fieldofscience.com/2012/09/a-new-coronavirus-should-you-care.html)

Существует множество клинических проявлений коронавирусной инфекции, варьирующих от насморка до *SARS* и сходного с ним *MERS*. Как уже сказано выше, тяжесть заболевания в существенной степени зависит от серотипа вируса. В общем виде самыми типичными симптомами являются ринит, умеренная головная боль, кашель, чиханье, боль при глотании. *SARS* может развиться при заражении *SARS-CoV*, причем дети более восприимчивы, чем взрослые, если последние не страдают каким-либо иммунодефицитом. Средняя продолжительность заболевания в типичных случаях составляет 5–7 дней. Естественно, случаи *SARS* имеют существенно более тяжелое течение, нередко заканчивающееся гибелью больного [261,403,442]. При лечении коронавирусной инфекции обычно применяется симптоматическая терапия. Специфическое лечение и вакцинопрофилактика коронавирусной инфекции отсутствуют.

Кроме описанных в главе возбудителей ОРВИ, существуют и другие, например ротавирусы, вызывающие, наряду с гастроэнтеритом, и ОРВИ-подобный синдром [234, 442], метапневмовирусы [424], а также реовирусы — причина респираторно-кишечного синдрома [304, 417]. Мы рассматривать их не будем.

Клинические проявления и особенности течения ОРВИ

Грипп — острое заболевание с коротким инкубационным периодом, чаще всего не превышающим 3 дней. Заболевание начинается внезапно среди полного здоровья. Самыми первыми появляются симптомы интоксикации: умеренная головная боль в лобной части, повышение температуры, общая слабость. Температура тела в течение нескольких часов достигает 38 °С и выше и часто сочетается с ознобом. Обычно лихорадка продолжается 2−3 дня, но может затягиваться и до 5−7 дней. Затем температура тела снижается до нормальных значений укороченным лизисом. Вместе с тем, нередки случаи, когда температура тела не превышает субфебрильных значений и нормализуется спустя 2−4 дня. В последующем нередко присоединяется боль в мышцах, суставах и глазных яблоках. Слабость может усиливаться и в тяжелых случаях доходить до прострации.

Интоксикация всегда сопровождается изменениями в верхних дыхательных путях. Чаще всего отмечают признаки фарингита:

слизистая оболочка задней стенки глотки застойно гиперемирована, отечна и суховата. Слизистая оболочка носовых раковин в первые сутки болезни отечна, в последующем развивается ринорея в виде серозных, слизистых, а иногда и геморрагических выделений из носа. В тяжелых случаях на фоне перечисленных симптомов может развиться острый респираторный дистрессиндром [275].

По мере развития заболевания присоединяется трахеит или ларинготрахеит, что проявляется саднением или болью за грудиной по ходу трахеи, а также мучительным сухим кашлем. Трахеит нередко осложняется бронхитом, особенно у ослабленных больных. Как правило, катаральный синдром продолжается около 7–10 дней, причем дольше всего сохраняется кашель.

Клиническая картина гриппа не имеет особенных черт, которые можно было бы связать с серотипом вируса. Имеются только отдельные наблюдения, указывающие на то, что токсический компонент и летальность больше выражены при заболевании, вызванном вирусом A(H3N2), однако это, скорее, эпидемиологическая тенденция, чем диагностический признак. Особенностью гриппозной инфекции является высокая частота осложнений, по некоторым данным — у половины больных. Чаще всего наблюдают острую пневмонию (более 17%) и острый бронхит (более 15%), на третьем месте стоят осложнения со стороны ЛОР-органов (до 12%). Замечено, что имеющиеся на момент инфицирования хронические заболевания способствуют развитию осложнений, в том числе и внелегочных, самыми грозными из которых являются вирусный энцефалит и вирусный миокардит [484].

Резюмируя представленные данные, стоит отметить, что грипп, как острая инфекционная патология, локализующаяся преимущественно в верхних и нижних дыхательных путях, представляет собой полиморфное заболевание, этиологической причиной которого могут быть, в основном, три типа вируса, при этом наибольшее эпидемиологическое значение имеют вирусы типа A, способные к непрерывной реассортации. В зависимости от глубины антигенных изменений принято рассматривать дрейф-варианты, вызывающие так называемый сезонный грипп, или шифт-варианты — причины глобальных пандемий.

Парагрипп. Клинически инфекция начинается постепенно, протекает, как правило, легко в виде катарального воспаления верхних дыхательных путей и заканчивается чаще всего на 3–5-й день, но при тяжелом течении могут развиться явления бронхита и бронхиолита [112]. В этом случае заболевание продолжается значительно дольше и может завершиться формированием хронической обструктивной болезни легких [339]. Чаще всего тяжелые и осложненные формы заболевания развиваются при иммунодефицитных состояниях различного генеза, которые к тому же и наиболее сложны в терапии.

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ). Клиническая картина в решающей степени зависит от иммунной компетенции хозяина и адекватности проводимой терапии. РСВ ответствен за ежегодные эпидемии респираторных заболеваний, а у детей старшего возраста и у взрослых он вызывает рецидивы и часто относительно тяжелые острые поражения верхних дыхательных путей. Он способен провоцировать гиперчувствительность бронхов у нормальных субъектов, сохраняющуюся в течение нескольких недель, и является причиной обострения астмы у младенцев и детей младшего возраста. РВС остается основной причиной заболеваний нижних дыхательных путей в младенчестве. В частности, он ответствен за подавляющее большинство случаев острого бронхиолита. У детей в возрасте от 1 до 4 мес особенно велик риск тяжелого течения инфекции.

Как известно, РСВ не является цитопатическим, поскольку он реплицируется почти исключительно в высокодифференцированных апикальных реснитчатых клетках дыхательных путей человека, что, в основном, приводит к повреждению слизистой оболочки дыхательных путей. Это, однако, предрасполагает пациента к вторичным бактериальным инфекциям. В целом РСВ-инфекция клинически не отличается от других респираторных вирусов. Наблюдают и бессимптомное носительство, и нечто похожее на простуду, и острый респираторный дистресс-синдром. Бессимптомные инфекции редко встречаются у взрослых или пожилых людей (<5%). У большинства пациентов появляются признаки инфекции верхних дыхательных путей, такие как заложенность носа и ринорея (22–78%) или боль в горле (16–64%)

через 3–5 дней после заражения. Также могут встречаться другие неспецифические симптомы различной степени тяжести, такие как астения, анорексия и лихорадка (48–56%). По мере того, как вирус распространяется на нижние дыхательные пути, могут развиваться кашель (85–95%) и одышка (33–90%).

При распространении в нижние отделы респираторного тракта РСВ вызывает тяжелые поражения, включая пневмонию, острый бронхит и обострения хронической обструктивной болезни легких или астмы. Это может приводить к дыхательной недостаточности (8–13%) или смерти (2–5%). Скорость развития болезни также связана с определенными факторами риска, такими как употребление табака и лимфопения. Взрослые пациенты с бактериальной коинфекцией или суперинфекцией чаще демонстрируют более тяжелое течение заболевания и повышенную смертность.

К сожалению, успехи в терапии РСВ более чем скромные. Вакцины против РСВ пока не разработано. С целью терапии применяются моноклональные антитела, однако их эффективность остается предметом дискуссии, за исключением, пожалуй, препарата моноклональных антител против G и F белков. Препарат получил название Паливизумаб. Показано, что он сокращал на 55% связанную с РВС госпитализацию недоношенных детей с хронической бронхолегочной патологией [411,501]. Однако следует помнить, что терапия моноклональными антителами стоит очень дорого, кроме того, ей присущи те же недостатки, что и другим методам пассивной серотерапии, и при недостаточно квалифицированном применении может быть малоэффективной [371]. Более подробно лечение случаев РСВ рассмотрено в 5-й главе.

Риновирусная инфекция. Клиническая картина характеризуется кашлем, чиханьем, ринореей, заложенностью носа, болью в горле и общим недомоганием. Другими словами, симптомокомплекс при этой инфекции не имеет каких-то особенностей, которые отличали бы его от клинических проявлений при других ОРВИ [500]. Частым проявлением риновирусной инфекции является обострение астмы [95]. В тяжелых случаях, особенно у младенцев, риновирусная инфекция может привести к развитию пневмонии, бронхита, бронхиолита и хронической обструктив-

ной болезни легких [460,482,558]. При неосложненном течении заболевание, как правило, заканчивается самовыздоровлением без всякого специфического лечения, которое к тому же пока не разработано.

В случае необходимости могут применяться симптоматические средства сообразно клиническим проявлениям (см. главу 6). Проблеме вакцинопрофилактики этой инфекции посвящены общирные исследования, однако вследствие высокой антигенной изменчивости серотипов риновируса, вакцины, разрешенной к клиническому применению, пока не существует [425, 500]. У переболевших лиц развивается типоспецифический иммунитет, продолжительность которого пока точно неизвестна.

Аденовирусная инфекция. Чаще всего заболевание протекает по типу острого катарального воспаления верхних дыхательных путей, вирусной пневмонии, острого фарингита, острого конъюнктивита, фарингоконъюнктивальной лихорадки или поражения желудочно-кишечного тракта по типу гастроэнтероколита [164,216,358]. Стоит отметить, что все перечисленные клинические формы могут наблюдаться в одном эпидемическом очаге и зависят не только от вирулентности конкретного серотипа вируса, но и от иммунорезистентности хозяина. Интересно, что подобный полиморфизм не характерен для очагов гриппа. Причем аденовирусная инфекция развивается менее остро, чем грипп, и для нее в большей мере характерен местный катарально-экссудативный синдром с выраженным ринитом, характеризующимся обильными серозными выделениями [301]. Ларингит и трахеит встречаются нечасто, хотя и могут наблюдаться наряду с пневмонией как осложнение основной инфекции [358]. Иммунитет у переболевших типоспецифический и непродолжительный по времени. Вакцины против аденовирусной инфекции, разрешенной к клиническому применению, не существует. Лечение аденовирусной инфекции — симптоматическое. Специфическая терапия отсутствует.

Анализируя клинические проявления респираторных заболеваний, вызванных вирусами ОРВИ и гриппа, нельзя не заметить

их существенного сходства (*табл. 4*). Именно по этой причине основной принцип терапии этих инфекций — симптоматический. Иные методы уместны только при затяжном течении или развитии серьезных осложнений.

Таблица 4. Клинические признаки респираторных вирусных инфекций

Вирус	Входной рецептор	Общие симптомы	Клинические осложнения
Риновирус	ICAM-1 или LDL	Ринорея, насморк, чиханье, боль в горле, кашель	Бессимптомное, легкое и умеренное воспаление верхних дыхательных путей, бронхит
Коронавирус	Специфиче- ская дефор- мация	Лихорадка, ринорея,насморк, чиханье, боль в горле, кашель	Легкое и умеренное воспаление верхних дыхательных путей
Аденовирус	Специфи- ческий пентонный штамм	Лихорадка, ринорея, насморк, чиханье, боль в горле, кашель, гиперемия глаз, диарея, инфекции мочевого пузыря	Легкое и умеренное воспаление верхних дыхательных путей, круп, тонзиллит
Грипп	Сиаловые кислоты	Лихорадка, ринорея или заложенный нос, насморк, боль в горле, кашель, головная боль, миалгия	Легкое и умеренное воспаление верхних дыхательных путей, бронхит, круп
RSV	Нуклеолин	Лихорадка, ринорея, насморк, боль в горле, кашель, хрипы, одышка	Легкое и умеренное воспаление верхних дыхательных путей, бронхит, бронхиолит, круп
Энтеровирус D68	Сиаловые кислоты α 2–6	Ринорея, чиханье, ка- шель, волдыри, миал- гия; свистящее дыха- ние и одышка в более тяжелых случаях	Легкое и умеренное воспаление верхних дыхательных путей, бронхит

Каждая инфекция — конфликт между организмом человека и патогенным возбудителем, и каждый такой конфликт требует к себе самого пристального внимания в виде обязательного обращения к врачу, цель которого — своевременная постановка диагноза и назначение адекватного лечения. К сожалению, в отношении ОРВИ это достаточно сложная задача, прежде всего потому, что экспрессных методов постановки диагноза для ряда возбудителей не разработано либо они достаточно дороги. В какой-то мере решить эту проблему помогает стереотипность реакций организма на внедрение и размножение возбудителя. Воздействие на эти общие реакции и помогает в большинстве случаев успешно справиться с заболеванием.

В следующей главе мы рассмотрим эти стереотипные реакции на примере гриппа — наиболее актуальной инфекции респираторной группы. Вместе с тем, нельзя не отметить, что заболевание у человека протекает чаще всего в сравнительно легкой форме и, в принципе, организм способен справиться с инфекцией самостоятельно, вопрос только — какой ценой?

ГЛАВА 3 КРАТКИЙ ОЧЕРК ПАТОГЕНЕЗА ГРИППА

Повсеместное распространение гриппа и других возбудителей респираторной инфекции в значительной мере обусловлено особенностями их биологии и патогенеза. В этой главе мы рассмотрим некоторые процессы, развивающиеся при внедрении вируса в организм восприимчивого хозяина. При этом основное внимание будет уделено взаимодействию патогенного вируса с организмом человека. Подобный подход обусловлен, с одной стороны, повсеместным распространением вируса на всех территориях и континентах, с другой — быстрой изменчивостью самого вируса, что делает эту инфекцию трудно контролируемой, и, наконец, сравнительно высокой восприимчивостью человека к ортомиксовирусам [70].

Внедрение патогенного вируса гриппа начинается с проникновения вириона в дыхательные пути, где он встречается с первым барьером — слизью. Это смесь интактных и разрушенных клеток и полипептидов, удерживаемых муцинами (гликопротеины), которые секретируются бокаловидными клетками поверхностного эпителия [553,570]. Посредством ворсинок респираторного эпителия вирион, застрявший в слизи, достаточно быстро попадает в пищевод и затем в желудок, где инактивируется его кислым содержимым. Вирионы, способные разрушить слизь имеющейся у них нейраминидазой, проникают к апикальной поверхности респираторных эпителиальных клеток [412]. Возрастными различиями муцина объясняется большая восприимчивость детей к гриппу.

Известно, что муцин с высокой степенью сиализации (накоплением сиаловых кислот) характеризуется захватом воды, увеличивающей его вязкость и, соответственно, способность к удержанию вируса. А так как у детей меньше подслизистых желез и бокаловидных клеток, то и слой слизи у них тоньше и вирусу легче зафиксироваться на клетках респираторного эпителия [406].

В зависимости от дисперсности инфицированных частиц, например капелек слюны, вирус может проникнуть непосредственно в альвеолу, где муцина и слизи нет, поскольку это препятствовало бы газообмену. Однако для защиты стенок альвеол от вируса существуют лектины, способные гликозилировать *NA* и *HA*, что существенно снижает способность вирусов реплицироваться в дыхательных путях. Показано, что вирусы с негликозилированными поверхностными гликанами сохраняют способность к репликации [450].

Первичными клетками-мишенями для вируса гриппа являются клетки респираторного эпителия, где происходит репродукция вируса и одновременно формируется первичный противовирусный ответ после распознавания компонентов вируса паттерн-распознающими рецепторами. Вирусные РНК со свободным 5'-трифосфатом взаимодействуют с RIG-I, что приводит затем к связыванию с митохондриальным сигнальным белком MAVS, а также белками TRIM25, стимулятором промотора IFN- β и последующей индукции IFN 1-го и 3-го типа. Кроме того, распознавание вирусных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) индуцирует транслокацию фактора транскрипции NF-кB из цитоплазмы в ядро с последующей активацией проапоптозных, провоспалительных и противовирусных генных кластеров. Наконец, вирусные компоненты распознаются инфламмасомами NLRP3, а также эндосомальными Toll-подобными рецепторами TLR3 и TLR7. Здесь же при инфицировании активируется ответ на паттерны, связанные с повреждением клеток (DAMPs), опосредованный такими молекулами, как HMGB1, S100A9 и пуриновые метаболиты, каждая из которых вносит свой вклад в развитие заболевания.

Помимо эпителиальных клеток, линию противовирусной защиты представляют макрофаги, циркулирующие в легких, в ко-

торых также активируются процессы врожденных иммунных реакций после распознавания вирус-ассоциированных паттернов. Макрофаги поглощают вирусные частицы и инфицированные апоптозные клетки и служат основным источником *IFN* 1-го типа, а также других цитокинов и хемокинов. Макрофаги служат важным компонентом ранней противовирусной защиты, однако в то же время представляют угрозу для структуры тканей благодаря активации патологических или несбалансированных иммунных реакций гуморальной или клеточной природы [203, 589].

Ещё одной популяцией клеток, мигрирующих в альвеолы при инфицировании гриппом, являются нейтрофилы. Они также играют двоякую роль в патогенезе гриппозной инфекции. В эксперименте блокирование нейтрофилов при гриппе приводило к бесконтрольному распространению вируса и резкому утяжелению заболевания, сопровождающемуся повышением смертности [520]. С другой стороны, избыточное привлечение нейтрофилов, типичное для высокопатогенных штаммов вируса, таких как H1N1 и H5N1, вызывает повреждение тканей [396]. Во-первых, сама по себе интенсивная миграция нейтрофилов из кровотока в ткань требует повышения проницаемости капилляров, что провоцирует также миграцию в ткани эритроцитов и вызывает мультиорганные геморрагические проявления, развивающиеся далее в острый респираторный дистресс-синдром [588]. Во-вторых, серьезную угрозу целостности ткани представляет секреция нейтрофилами избыточных количеств провоспалительных цитокинов, протеаз, активных форм кислорода, а также выброс внеклеточного содержимого в составе «нейтрофильных внеклеточных ловушек» (Neutrophilic Extracellular Traps, NET), из которого наибольшее повреждающее воздействие оказывают внеклеточные гистоны [469].

В ответ на формирование провоспалительной ситуации в легких туда мигрируют моноциты, дифференцирующиеся затем в макрофаги и дендритные клетки. Первые из них напрямую связаны с повреждением тканей, индуцированным вирусами гриппа. Они выделяют большие количества провоспалительных цитокинов и медиаторов апоптоза, в том числе *TRAIL*, вызывающий апоптоз альвеолоцитов при взаимодействии со своим

рецептором DR5 («рецептором смерти») [461]. Блокирование любого из этих факторов приводит к ослаблению таких патогенетических реакций, как отек легких и разрушение структуры легочной ткани [435].

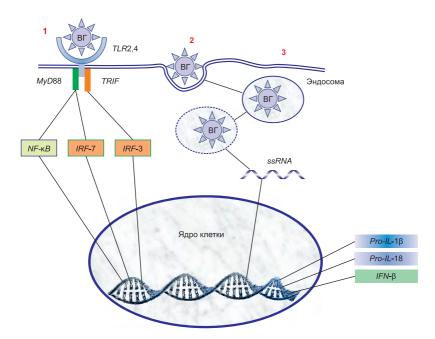
Дальнейшее формирование клеточного специфического иммунитета представляет собой комплексный процесс и зависит от многих факторов, включая сигнальные молекулы от эпителиальных клеток, нейтрофилов и дендритных клеток. Активированные CD8-лимфоциты лизируют инфицированные клетки эпителия с презентированным на поверхности вирусным антигеном и продуцируют TNF- α и TRAIL [273]. И хотя удаление инфицированных клеток способствует борьбе с вирусом, неспецифическая активность провоспалительных цитокинов, выделяемых активированными T-клетками, таких как TNF- α , CCL3 и CCL5, имеет дополнительное патогенное значение [434].

Иммунитет, опосредованный секреторными антителами, является третьим барьером защиты. Еще в 1984 г. А. Petrescu [436] показал, что местные секреторные антитела представляют собой первичный барьер иммунной защиты от респираторных вирусных инфекций. В более поздней работе Р. Brandtzaeg [146] установил, что «секреторный иммуноглобулин A (sIgA) может ингибировать начальную колонизацию патогенов, выполняя иммунное исключение как на поверхности слизистой оболочки, так и внутри инфицированных секреторных эпителиальных клеток, не вызывая повреждения тканей». Таким образом, применение лекарственных средств, стимулирующих выработку sIgA, может быть важным звеном местной защиты от возбудителей гриппа и других ОРВИ. Не случайно одним из перспективных направлений формирования местного иммунитета против гриппа считается интраназальная, или аэрозольная, иммунизация — подход, способствующий выработке большого количества специфического sIgA в респираторном тракте [185]. В целом этот метод является частным приложением глобального подхода к аэрозольной вакцинации, сформулированного В. А. Лебединским еще в 1971 г. [42].

Рассмотрим подробнее последовательность событий при развитии неспецифического ответа на гриппозную инфекцию. Как уже упоминалось, первоначальной мишенью вируса гриппа,

равно как и других респираторных вирусов, является эпителий респираторного тракта. Вирус гриппа посредством НА связывается с остатками сиаловой кислоты на поверхности эпителиальной клетки (рис. 8), запуская при этом процесс эндоцитоза. Показано, что в первичном распознавании поверхностных гликопротеинов вируса гриппа принимают участие Toll-подобные рецепторы 2 и 4 (TLR2, TLR4), которые затем активируют фактор 88 миелоидной дифференцировки (MyD88) и Toll-IL-1 рецепторный домен, содержащий адаптер, индуцирующий IFN-β (TRIF) [517]. В свою очередь, МуD88 через ряд промежуточных этапов либо активирует IRF-7, либо обеспечивает диссоциацию ферментного комплекса ІкВ-киназы, вследствие чего высвобождается ядерный фактор трансляции κB (NF- κB). Активация TRIF, в свою очередь, инициирует IRF-3, что вызывает продукцию IFN-β. Таким образом, уже на этапе первичного распознавания происходит формирование противовирусного ответа, приводящее к экспрессии и синтезу незрелых форм провоспалительных цитокинов и IFN 1-го типа [282]. Одновременно с этим происходит активация инфламмасомы, которая расщепляет прокаспазу-1 до функционально активной формы, которая, в свою очередь, расщепляет pro-IL-1β и pro-IL-18 до зрелых форм, секретирующихся в межклеточную среду.

Между тем, сформировавшаяся эндосома интернализуется в цитоплазму, где ее содержимое закисляется, при этом происходит диссоциация рибонуклеопротеинового комплекса, проникновение его в цитоплазму клетки и транспорт в ядро, где односпиральная RNA (ssRNA) строит парную цепь и превращается в двухспиральную RNA (dsRNA). Некоторыми авторами предполагается, что удвоение РНК происходит еще в эндосоме, где некоторое время одновременно может существовать два типа RNA (ssRNA и dsRNA) [175]. Вместе с тем, доминирующей является точка зрения, что RNA в эндосоме существует только в виде ssRNA, а ее удвоение происходит в ядре [260]. Согласно первой гипотезе, высвободившийся рибонуклеопротеид вируса взаимодействует с TLR3 и TLR7, которые распознают dsRNA и ssRNA соответственно [175]. Согласно уже цитированной схеме, RNA активируют TLR3 и TLR7, формирующие противовирусный ответ



Puc. 8. Упрощенная схема первичного распознавания вируса гриппа *TLR2* и *TLR4*.

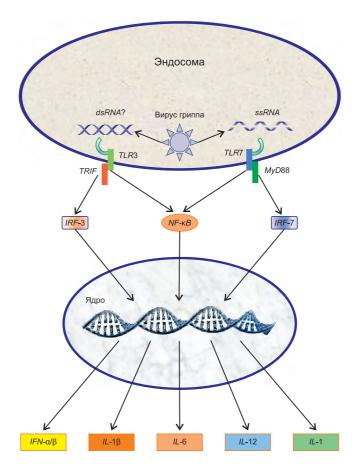
- 1 вирус гриппа (ВГ) связывается своими гликопротеинами с сиаловыми кислотами клетки; одновременно происходит распознавание вируса TLR2 и TLR4, способными идентифицировать односпиральную RNA (ssRNA); активированные TLR передают сигнал на две адаптерные молекулы MyD88 и TRIF, которые через несколько последовательно расположенных этапов внутриклеточного регуляторного каскада (не показано) активируют главные адаптерные молекулы: ядерный фактор трансляции NF-кB и интерферон-респонсивные факторы 3/7 (IRF-3/7); активированные адаптерные белки мигрируют в ядро и запускают синтез предшественников провоспалительных цитокинов pro-IL- 1β и pro-IL-18, а также IFN- β ;
- 2 фиксация вируса на цитоплазматической мембране, сопровождающаяся ее инвагинацией и процессом эндоцитоза вируса с последующим формированием эндосомы;
- 3 в эндосоме происходит переваривание оболочки вириона, высвобождение ssRNA, при этом активируется RdRp; с её помощью ssRNA строит позитивную цепь, превращаясь в dsRNA, которая высвобождается в цитоплазму и мигрирует в ядро; существует и иная точка зрения, что ssRNA мигрируют в ядро, где и происходит образование dsRNA с последующим образованием vRNA и структурных белков вируса

врожденной иммунной системы (см. рис. 8). Более подробно события, происходящие в процессе эндосомального распознавания вируса, приведены на puc. 9.

Активированные TLR3, 7/8 и 9 переносят сигнал через внутриклеточные регуляторные сигнальные пути, вызывают синтез IFN- α / β и провоспалительных цитокинов. Основная цель этих событий — быстрое формирование врожденного неспецифического противовирусного иммунитета. В ответ на эту реакцию вирус продуцирует ряд белков, подавляющих если не все, то основные защитные реакции, которые будут рассмотрены ниже.

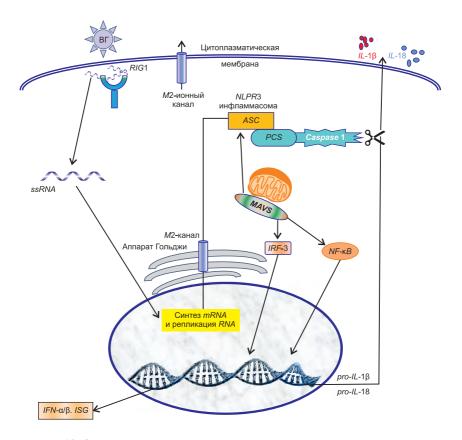
Кроме эндоцитоза, вирус может проникать в клетку и путем микропиноцитоза [260, 365]. Проникшая в цитоплазму любым из перечисленных путей ssRNA активирует еще одно семейство паттерн-распознающих рецепторов, а именно ген-1, индуцируемый ретиноидной кислотой (RIG-1), и ген 5, связанный с дифференцировкой меланомы (MDA-5). Образовавшаяся тем или иным путем, 5'-трифосфорилированная dsRNA активирует RIG-1, который в свою очередь взаимодействует с митохондриальным противовирусным сигнальным белком (MAVS). Это приводит к активации рецептора, подобного нуклеотид-связывающему белку, содержащему домен олигомеризации 2 (NLR2) [260,282]. Одновременно с этим NF-кВ индуцирует адаптивный белок, содержащий CARD — домен, рекрутирующий и активирующий каспазу (ASC), который взаимодействует с NOD-подобным рецептором (NLR), содержащим пириновый домен (NLRP3). В результате формируется NLRP3-инфламмасома, имеющая важное значение для созревания протоформ воспалительных цитокинов IL-18 и IL-18 (puc. 10).

Инфламмасома представляет собой мультипротеиновый комплекс, сборка которого индуцируется цитоплазматическими PRR после распознавания инфекции. При гриппозной инфекции активность инфламмасомы опосредуется вирусным протонным каналом M2 и MAVS. Последний через IRF-3 и NF-кB запускает на DNA клетки-мишени синтез IFN- α/β и провоспалительных цитокинов pro-IL-1 β и pro-IL-1 δ , которые мигрируют к NLRP3-инфламмасоме, где посредством каспазы 1 происходит их расщепление до зрелых IL-1 β и IL-18 [336,473].



Puc. 9. Схема распознавания вируса гриппа в эндосоме с помощью *TLR3/7* и последующего переноса сигнала.

После формирования эндосомы происходит ее подкисление, приводящее к выходу ssRNA в ее просвет. Вероятно (но не обязательно), часть ее образует плюс цепь, превращаясь в dsRNA. Соответственно, ssRNA активирует TLR7 и через нисходящий внутриклеточный сигналинг, начинающийся с MyD88, переносит активирующий сигнал на IRF-7 и активирует ядерный трансляционный фактор $NF-\kappa B$. С другой стороны, dsRNA активирует IRF и $NF-\kappa B$. Есть и альтернативный механизм, согласно которому dsRNS в эндосоме не образуется, а сразу мигрирует в ядро клетки, где и строит позитивную цепь RNS, формируя сначала dsRNA, а затем и vRNP. Все сигналы переносятся в ядро клетки посредством IRF-3 и IRF-7, вызывают экспрессию генов и синтез $IFN-\alpha/\beta$, а в ответ на $NF-\kappa B$ продуцируется набор провоспалительных цитокинов [175]



Puc. 10. Схема распознавания вируса гриппа внутриклеточными сигнальными механизмами, ассоциированными с *RIG*-1.

Свободная ssRNA вируса гриппа (ВГ) дуплицируется либо в эндосоме, либо (более вероятно) проходит в ядро, где происходит удвоение, синтез mRNA и репликация вирусной RNA. Одновременно ssRNA распознается RIG-1, который переносит сигнал на митохондриальный противовирусный сигнальный белок (MAVS). В это же время NLRP3, совместно с адаптивным белком ASC и прокаспазой 1, образуют NLRP3-инфламмасому, в формировании которой принимают участие вирусный протонный M2 канал и MAVS. Последний через IRF-3 и NF-кB соответственно запускает на DNA клетки-мишени синтез IFN- α/β и провоспалительные цитокины pro-IL-1 β и pro-IL-18, которые мигрируют к NLRP3-инфламмасоме, где посредством каспазы 1 происходит их расщепление до зрелых IL-1 β и IL-18. В свою очередь, зрелая vRNA мигрирует в цитоплазму (не показано), где из синтезированных вирусных белков и vRNP происходит сборка вирионов и их последующая экскреция в межклеточное пространство

Стоит отметить, что в ядре инфицированной клетки-мишени сигнальные белки запускают синтез предшественников провоспалительных цитокинов (pro-IL-1 и pro-IL-18). Для их активации необходимо расщепление этих протомолекул активированной каспазой 1. С другой стороны, перенос сигнала с MAVS на адаптер IFN-3 вызывает активный синтез IFN- α/β и соответствующих интерферон-стимулированных генов, участвующих в контроле патогенных инфекций.

При анализе молекулярных сигнальных цепей возникает вопрос, касающийся роли инфламмасомы. Трудно представить, что подобная сложная конструкция предназначена исключительно для расщепления предшественников провоспалительных цитокинов. На самом деле, роль *NLRP*3-инфламмасомы значительно шире.

Показано, что *NLRP3* необходима для выживания животных (мышей), зараженных смертельной дозой вируса гриппа типа A [574]. Потеря мышами одного из компонентов инфламмасомы приводит к снижению секреции IL-1 β и IL-1 δ и, соответственно, повышению чувствительности к инфекции [105,530]. Кроме того, инфламмасома участвует в пироптозном уничтожении инфицированных вирусом клеток, а также вызывает повреждение мембран инфицированных клеток-мишеней. Таким образом, инфламмасома является важным звеном врожденной защиты от инфекции.

С другой стороны, как и для многих других компонентов врожденного противовирусного иммунитета, роль инфламмасомы двояка. Инфламмасомные реакции играют протективную роль на ранних стадиях инфекции, однако становятся серьезными патогенетическими факторами на поздних. Так, в экспериментах с ингибитором инфламмасом *МСС*950 было выяснено, что их блокировка, начиная с 1-х суток после заражения вирусом гриппа, снижала выживаемость животных. Однако если вводить ингибитор на поздних стадиях инфекции (3–7-е сутки), выживаемость животных, напротив, не снижается, а достоверно возрастает. Это сопровождается улучшением патогенетического статуса животных по сравнению с контрольной группой: снижением содержания провоспалительных цитокинов *IL*-1β, *IL*-6, *TNF*, *CCL*2

и *CCL*5 в легких, а также уменьшением миграции воспалительных клеток в альвеолы [521].

Выше были рассмотрены защитные реакции врожденного иммунитета, реализуемые через систему паттерн-распознающих рецепторов (*PRR*) и обширную систему внутриклеточных сигнальных путей. Казалось бы, в этих условиях нет места манифестной инфекции, тем не менее, она существует и становится причиной большого количества смертей. Возникает вопрос о механизмах или молекулах, препятствующих развитию реакций врожденного иммунитета или снижающих их эффективность. Такие реакции и молекулы существуют и их принято называть факторами вирулентности вируса.

Говоря об этих факторах, следует понимать, что их основное предназначение — это обеспечение возбудителю максимально благоприятных условий агрессии и репликации. Знание видов и факторов патогенности позволяет исследователю целенаправленно искать или создавать лекарственные препараты, блокирующие или устраняющие эти факторы с последующей элиминацией возбудителя. Факторы вирулентности могут представлять собой структурный компонент патогена, как, например, NA вируса гриппа, способствующая проникновению vRNP в цитоплазму клетки-мишени и почкованию вирионов потомства. Применение на начальном этапе развития инфекции ингибиторов NA может способствовать предотвращению заражения вирусом клеток респираторного эпителия, ограничивая, таким образом, распространение инфекции [578].

Другим направлением является подавление комплекса RdRp. Основная его функция — активная репликация проникшей в клетку вирусной RNA и последующая сборка полноценных вирионов. RdRp играет критическую роль в упомянутых процессах, определяя скорость репродукции вируса в клетках, круг хозяев вируса, а также эффективность взаимодействия с клеточными механизмами транскрипции, трансляции и сигналинга. Эту роль RdRp в развитии гриппа неоднократно пытались с большим или меньшим успехом использовать в противовирусной терапии [195].

Существенное значение в патогенезе гриппа придается неструктурному белку NS1. Известно, что он способен ингибиро-

вать действие IFN и провоспалительных цитокинов. В основе патогенного действия NS1 лежит его способность подавлять распознавание вируса посредством RIG-1, а также связывать белковый активатор индуцированной интерфероном протеинкиназы, угнетая, таким образом, распознавание vRNA и, соответственно, снижая выработку IFN- α/β . Кроме того, NS1 может инициировать апоптоз эпителиальных клеток дыхательных путей человека через каспаза-зависимый механизм во время гриппа типа A [342]. Интересно, что геномная реассортация с девятью аминокислотными заменами в структуре NS1 сопровождалась повышением вирулентности, проявлявшимся в увеличении смертности птиц, зараженных рекомбинантным вирусом H5N1 [561].

Еще одним важным фактором вирулентности является белок M2, образующий протонный канал [91,374]. Показано, что M2-белок необходим для формирования инфламмасомы, роль которой была освещена выше (см. рис. 10). Кроме того, недавно было показано, что убиквитинирование M2 координирует сборку вирионов и срок гибели инфицированных вирусом клеток-мишеней [506]. M2 белок вируса гриппа был исследован особенно подробно, поскольку одними из первых противовирусных средств были как раз ингибиторы M2 протонного канала — адамантаны [113,114,156,390]. Более подробно некоторые аспекты противовирусной терапии будут представлены в главе 5.

Перечисленные факторы вирулентности являются важными, но не исключительными путями сопротивления вирусов гриппа и ряда других возбудителей ОРВИ защитному действию врожденного иммунитета. Ко многим из этих факторов вирулентности разработаны более или менее эффективные лекарственные препараты, способные предотвратить или снизить их негативное воздействие на систему врожденного иммунитета. Между тем, врожденный иммунитет является первым и важнейшим, но не единственным фактором защиты от инфекции.

Существует и второй аспект защиты от патогенного действия возбудителя, формирующийся в более поздний срок. Но в том случае, когда он тем или иным образом сформирован, он начинает действовать сразу после внедрения патогена. Этот аспект получил название приобретенного, или адаптивного, иммунитета.

В отличие от врожденного иммунитета, представляющего систему немедленного и неспецифического реагирования на внедрение возбудителя и состоящего из огромного количества рецепторов, адапторных и регуляторных белков, цитокинов и хемокинов, адаптивный иммунитет представлен в организме T и B антигенспецифическими клетками, в том числе клетками памяти и гуморальными факторами в виде циркулирующих антител, специфичных, в частности, к NA [152, 168]. Иначе говоря, адаптивный иммунитет формируется в ответ на контакт с патогеном; он специфичен к конкретному возбудителю и существует достаточно долго, а порой — пожизненно. Основная функция адаптивного иммунитета — немедленная мобилизация организма на элиминацию патогена при его повторном внедрении в организм. При этом антиген-специфические Т- и В-клетки захватывают и нейтрализуют возбудитель, тогда как антитела опсонизируют и вызывают антителозависимую цитотоксичность, связываясь с поверхностью инфицированных клеток-мишеней [168].

Известно, что в адаптивном противовирусном ответе участвует две основных субпопуляции T-клеток — $CD4^+$ и $CD8^+$. при этом пути их дифференцировки и выполняемые функции концептуально различны [223]. Кроме того, необходимо отметить, что в процессах созревания Т-клеток критическая роль принадлежит дендритным клеткам (DC) — основным антиген-презентирующим клеткам [584]. DC поглощают инфицированные вирусом клетки-мишени, в результате чего происходит превращение наивных форм в профессиональные антиген-презентирующие дендритные клетки (АРДС), являющиеся наиболее эффективными при перекрестной презентации вирусного антигена *Т*-клеткам совместно с молекулами I и II комплексов гистосовместимости [197, 198]. Сенсибилизированные подобным образом клетки дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), которые выполняют защитные противовирусные реакции посредством продукции цитокинов и ряда эффекторных молекул, предназначенных для ограничения и/или уничтожения инфицированных вирусом клеток [168, 483, 510]. Существенное участие в этих процессах принимают IFN- $\alpha/\bar{\beta}$, IFN- γ , IL-2 и IL-12 [168, 439, 567]. Кроме того, недавно было показано, что IFN- λ способен усиливать пролиферацию T-клеток в ответ на вакцинацию против гриппа [211].

Сформированные описанным образом *CTL* при контакте с патогенным вирусом продуцируют перфорин и гранзимы (GrA и GrB). При этом перфорин образует пору на инфицированной клетке-мишени, через которую в клетку диффундируют гранзимы, способные вызывать апоптоз мишени. Кроме того, GrA способен расщеплять вирусные белки, предотвращая таким образом репликацию вируса [168,404]. CTL способны вызвать апоптоз, экспрессируя *TNF*, связанный с *TNF*-лигандом, индуцирующим апоптоз (лиганд белка CD95-L и TRAIL). Основная функция этих факторов — активация рецепторов смерти в клетках, инфицированных вирусом гриппа [106]. Кроме того, в ответ на вирусную инфекцию организм отвечает цитокиновым штормом в виде массивной выработки широкого спектра цитокинов и хемокинов не только в клетках-мишенях респираторных путей, но и в нереспираторных тканях, таких как сердце, поджелудочная железа, селезенка, печень и тощая кишка. Иначе говоря, цитокиновый шторм приобретает системный характер и может существенно утяжелять течение гриппа [489]. Интересно отметить, что адаптивный иммунитет, включающий $CD8^+$, CTL и DC, сохраняется у мышей около 2 лет, после чего наблюдается снижение цитотоксичности $CD8^{+}$ клеток памяти [240].

Другой тип иммунных клеток, имеющий важнейшее значение для адаптивного иммунитета против вируса гриппа, — это $CD4^+$ T-лимфоциты, управляющие миграцией эпителиальных клеток, инфицированных вирусом гриппа, и способные индуцировать экспрессию молекул главной системы гистосовместимости II класса в эпителиальных клетках мышей [384]. Наивные $CD4^+T$ -клетки не способны защитить организм от вируса. Свой противовирусный потенциал они приобретают после их активации DC, инфицированными вирусом гриппа, которые мигрируют из легких в регионарные лимфатические узлы в область локализации $CD4^+T$ -лимфоцитов. В ответ на секретируемые DC и другими клетками стимулирующие молекулы и цитокины, наивные CD4+T-клетки дифференцируются в специфические T-лимфоциты-хелперы 1-го типа (Th1) [384, 428]. Дифференциро-

ванные Th1 клетки экспрессируют TNF- α , IFN- γ и IL-12. Последние два цитокина регулируют дифференцировку $CD8^+$ T-лимфоцитов на уничтожение вируса [471]. Вместе с тем, существует мнение, что первичный ответ $CD8^+$ T-клеток на инфекцию может развиваться и в отсутствие $CD4^+$ T-клеток, по крайней мере у мышей [339]. Кроме дифференцировки $CD8^+$ T-лимфоцитов, $CD4^+$ T-клетки могут также дифференцироваться в Th2, Th17 (T_{reg} -клетки), фолликулярные хелперные клетки и даже в NKT-клетки. Детально процесс дифференцировки $CD4^+$ T-лимфоцитов описан в работе J. Zhu и соавт. [593].

Таким образом, основная функция специфических СD4+ *Т*-клеток — дифференцировка *CD*8⁺*T*-клеток и оркестровка адаптивного иммунного ответа посредством выработки цитокинов и хемокинов, необходимых для формирования в организме противовирусного статуса с последующей элиминацией вируса и инфицированных вирусом эпителиальных и дендритных клеток. Вместе с тем, этими функциями роль примированных $CD4^{+}T$ -клеток не исчерпывается; в тандеме с B-клетками они незаменимы для защиты от инфекции, вызванной вирусами гриппа и других ОРВИ. Показано, что в сотрудничестве с Т-клетками памяти даже наивные В-клетки способны снижать заболеваемость. Кроме того, продуцируемые В-клетками нейтрализующие антитела ускоряют элиминацию вируса и облегчают экспансию $CD8^{+}T$ -клеток при гетеросубтипической инфекции [52,449]. Наряду с Т- и В-клетками, антитела (АТ) являются неотъемлемой частью адаптивного иммунитета. При этом существуют естественные АТ, которые присутствуют до встречи с антигеном (гетеросубтипические АТ), потенциально аффинные к любому возможному серотипу вируса гриппа, и специфические АТ, продуцируемые примированными В-клетками в ответ на внедрение в организм патогенного или аттенуированного вируса гриппа [52, 127, 168, 303]. В защитной гуморальной реакции адаптивного иммунитета против вируса гриппа участвует все три типа АТ — IgM, IgG и IgA, вместе с тем, каждый из субтипов играет свою определенную роль. Так, IgM чаще обнаруживали у молодых субъектов, впервые контактирующих с вирусом гриппа. Повышение уровня гемагглютинин-специфических *IgM* после первичного

инфицирования обнаруживали у 86–94% всех инфицированных пациентов, но только у 5% лиц, перенесших повторную инфекцию, в то время как IgG выявляли у 100 и 68%, а IgA — у 76–79 и 75% соответственно [350].

Таким образом, хотя частота повышенного содержания *Ig* при вторичном инфицировании снижалась, однако она не достигала таких минимальных уровней, как IgM. Совершенно очевидно, что функция IgM — первичный гуморальный ответ на внедрение вируса, тогда как уровень IgG отражает глубокую перестройку адаптивного иммунитета, ориентированного на быструю элиминацию вируса и предотвращение развития манифестной инфекции. При этом важно отметить, что в ответ на патогенную инфекцию или вакцинацию развивается два типа IgG — моноспецифические AT, специфичные к головке HA, и гетеросубтипические — к стеблю НА [574, 575]. Известно, что головка НА характеризуется выраженной изменчивостью, что делает вакцины, ориентированные на этот домен НА, высокоспецифичными. Иначе говоря, антигенный дрейф по НА может сделать вакцину неэффективной, что подразумевает ежегодное изменение спектра вакцинных штаммов, применяемых для глобальной профилактики. Белковая структура стебля или ствола HA значительно более консервативна, поэтому IgG к стеблю HAобладают способностью к гетеросубтипической нейтрализации вируса гриппа [245]. Интересно отметить, что генерация сильного ответа антитела против консервативных эпитопов стебля НА может обеспечить более широкую и надежную защиту от гриппа, обойдя зависимость от эпитопов, склонных к антигенному дрейфу [402]. Не случайно усилия по созданию универсальных противогриппозных вакцин предполагают их конструирование на основе консервативных эпитопов HA.

Третьим важным фактором гуморального врожденного иммунитета является IgA в сывороточном и, особенно, секреторном варианте (sIgA). Это обусловлено тем, что вирусы гриппа и многих ОРВИ поражают, прежде всего, верхние и нижние дыхательные пути, причем поражение нижних дыхательных путей чаще сопровождается развитием вирусной пневмонии, требующей искусственной вентиляции легких и нередко приводящей к леталь-

ному исходу. В этих условиях специфический ответ может быть эффективной защитой от респираторного поражения. Выше мы уже упоминали роль секреторных АТ в защите от гриппа, здесь мы попытаемся подробнее обосновать роль секреторного иммунитета в защите от инфекции. Показано, в частности, что полимерные формы IgA способны эффективно нейтрализовать вирус гриппа, перехватывая его в эпителиальных клетках [402, 508].

Секреторный иммунитет относится к числу ранних защитных механизмов. Так, HA-специфические IgA-АТ обнаруживаются в носовых смывах после интратрахеального введения у 50% свиней, причем содержание IgG в этих смывах было достоверно меньше [344]. Эти данные хорошо согласуются с существующим мнением о том, что секреторные АТ являются важнейшим фактором противовирусного иммунитета носоглотки человека и животных. Подтверждением этих данных является остроумный эксперимент, в котором пассивно вводимые моноклональные АТ против вируса гриппа защищают дыхательные пути от вируса. Причем иммунный ответ можно блокировать введением АТ против α -цепи, но не против γ - или μ -цепи. Это свидетельствует о том, что sIgA — основной медиатор защиты от вируса гриппа [455,456].

Мы рассмотрели патогенез ОРВИ только на примере вируса гриппа A, поскольку основные механизмы ответа врожденного и адаптивного иммунитета на другие респираторные вирусы во многом развиваются сходным образом. В основе взаимодействия вируса и организма лежит несколько общих этапов. Во-первых, это первичное неспецифическое распознавание вируса PRR, преимущественно TLR-4, TLR-7/8 и RIG-1. В дальнейшем, через систему внутриклеточного переноса сигнала, активируется множество адаптерных молекул, что сопровождается синтезом IFN-α/β и каскада провоспалительных цитокинов. В результате формируется сеть цитокиновых сигналов, представляющая собой защитную реакцию организма, направленную на ограничение внутриклеточного накопления вируса, который к этому времени уже находится в ядре клетки и активно реплицируется. Однако если вирусу удается миновать или блокировать эти начальные, быстрые и неспецифические этапы врожденного иммунитета, то

благодаря высокому уровню вирусной репродукции они приобретают форму цитокинового шторма и играют уже не защитную, а патогенную (повреждающую) роль.

Если системы врожденного иммунитета недостаточно для локализации и элиминации вируса, включается специфический, или адаптивный, иммунитет, представляющий собой совокупность клеточных и гуморальных реакций, также нацеленных на уничтожение вируса. В результате всех этих событий (если организму удается изолировать, локализовать, дезинтегрировать и элиминировать вирус) формируется след об атаке вируса в виде популяции клеток памяти, способных к более быстрой мобилизации в ответ на повторное заражение.

ГЛАВА 4 ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ГРИППА

Среди обширного арсенала средств борьбы против гриппа вакцинопрофилактика до сих пор остается одним из основных. Первый опыт иммунизации людей против гриппа был описан в октябре 1918 г. [346]. К сожалению, из текста статьи нельзя сделать однозначного вывода о том, что автор имел дело именно с гриппом. По приведенному им описанию клинической картины заболевания это могла быть гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*). В 1936 г. R. E. Shope [487] показал, что вирус гриппа свиней, пассированный через легкие хорьков, вызывает специфический иммунный ответ у свиней при подкожном введении. Автор отметил, что хорьки, получившие подкожные инъекции пассированного вируса, были устойчивы к интраназальному заражению этим вирусом.

В 1937 г. была проведена первая иммунизация людей против гриппа [111], однако уже спустя 2 года появились первые сведения, что способность вакцины защищать от вирулентного гриппа зависит от соответствия антигенных свойств вирулентных и вакцинных штаммов [110]. В 40-х гг. прошлого столетия этот тезис был убедительно подтвержден в США, где была проведена масштабная вакцинация инактивированной аллантоисной вакциной, в процессе которой было введено несколько миллионов доз без значимого эффекта. Причиной этой неудачи стали антигенные различия между вирусом гриппа A(H1N1), вызвавшим вспышку, и вакцинным штаммом A(H0N1). По мере изучения накапливались знания о сравнительно низкой эффективности вакцинации против гриппа

вследствие расширения антигенного разнообразия циркулирующих вирусов. Стремления каким-либо образом решить эту проблему чаще всего заканчивались неудачей. В НИИ гриппа РАМН СССР с 1959 по 1991 г. были проведены работы по оценке эффективности использования противогриппозных вакцин [25]. Индекс эффективности вакцинации составил 1,2—1,3 (рис. 11) [70].

Эффективность любой иммунизации (способность вакцины защитить от развития манифестной инфекции возможно большую часть изначально восприимчивых лиц) зависит от соответствия антигенной структуры возбудителя, вызвавшего вспышку или эпидемию, серотипу вакцинного штамма и от иммуногенности (качества) вакцины. Разумеется, речь может идти не об антигенности всех белков вируса, а преимущественно о тех из них, которые определяют фиксацию вируса на клетке-мишени и его проникновение в цитоплазму.

Третьим фактором, определяющим эффективность вакцинопрофилактики, является охват населения прививками, то есть объем иммунизированной прослойки. Считается, что предотвра-

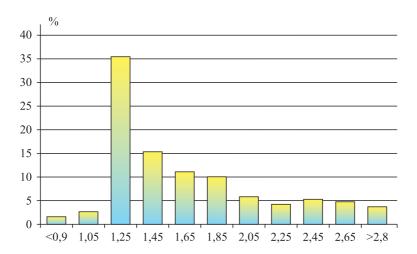


Рис. 11. Эффективность иммунизации гриппозными вакцинами: по оси ординат — частота воспроизводимости; по оси абсцисс — индекс эффективности вакцины — отношение заболеваемости у иммунизированных к заболеваемости невакцинированных (контрольная группа) [70]

щение вспышки возможно только при иммунизации не менее чем 70% от популяции [9,70]. К сожалению, достижение этих условий даже в новое время — задача практически невыполнимая. Например, анализ вакцинопрофилактики гриппа типа В в Австралии, Новой Зеландии, Южной Корее и на Тайване, где существуют правительственные программы вакцинации, охват прививками достигал 73; 67,5; 82,5 и 80% соответственно, но уже в Китае это всего лишь 25% детей и только 7,4% лиц от 60 лет [290]. Ситуация, близкая к китайской, отмечена и в других регионах. Так, средний охват вакцинацией против гриппа в Валенсии (Испания) в 2011–2014 гг. составил 27,2% [539]; в США в 2015/2016 гг. детей 7-17 лет — 49,43 % [532]. В Великобритании профилактические прививки получают 10-40% населения. В России в сезон 2017/2018 гг., несмотря на активную рекламную кампанию, достичь требуемого охвата вакцинами так и не удалось. Даже в Москве были привиты не более 50% горожан.

Для достоверного снижения уровня заболеваемости гриппом примерно в 1,5 раза необходимы следующие условия:

- 1) вакцина должна защитить не менее 70% иммунизированных лиц при не менее чем 70% охвате прививками (иначе говоря, вакцинация должна защищать не менее 50% от всего контингента иммунизируемых);
- 2) заболеваемость в пределах той территориальной общности, где учитывается эффект, должна составлять не менее 47%, а возбудитель по своей антигенной структуре должен соответствовать вакцинному варианту;
- 3) вакцина должна содержать 10^7 – 10^8 инфекционных доз вируса в 0,1 мл [70].

Естественно, что соблюдение всех этих условий, скорее всего, удел случайности, а не реально воспроизводимой закономерности. Существенными факторами могут стать, с одной стороны, степень антигенного соответствия вакцины циркулируемым штаммам, а с другой — эффективность и безопасность самих вакцин, при этом эффективность процесса вакцинации также во многом зависит от состояния иммунной системы вакцинируемых лиц, то есть способности к адекватному восприятию и ответу на антигенную нагрузку.

Первоначально применяли живые цельновирионные противогриппозные вакцины, полученные из аллантоисной жидкости развивающихся куриных эмбрионов (РКЭ), зараженных вакцинным штаммом. Однако вследствие контаминации вакцины белками РКЭ, она обладала существенной реактогенностью, в частности пирогенностью, особенно для детей [9]. По мере совершенствования методов очистки вакцин от контаминантных белков РКЭ, удалось существенно повысить безопасность и, соответственно, снизить реактогенность вакцины [102]. Следует отметить, что живые вакцины против гриппа с большим или меньшим успехом применяют до сих пор [162, 370, 544].

Относительно высокая реактогенность живых вакцин побудила исследователей к созданию препаратов, содержащих инактивированные вирусы. Такие вакцины получили широкое распространение в США, где первые опыты начались в 1940-х гг., когда было показано, что внутрибрюшинное введение мышам инактивированного ультрафиолетом вируса гриппа в высоких дозах создавало иммунитет, сопоставимый с ответом на живой вирус. Однако введение равноэквивалентных доз привело к стократному снижению иммуногенности [470].

В дальнейшем были получены неоднозначные результаты относительно сравнительной иммуногенности живых и инактивированных вакцин. Так, эффективность трехвалентных живых аттенуированных и инактивированных вакцин против гриппа у детей 2–17 лет составила 90 и 74% соответственно (p=0,004). Отмечено, что живая аттенуированная вакцина была достоверно эффективнее инактивированной во всех возрастных группах [259]. Напротив, проведенное в сезон эпидемии гриппа 2015/2016 гг. сравнительное исследование живой квадривалентной и инактивированных тривалентной и квадривалентной вакцин показало определенно более высокую, хотя и недостоверно, эффективность инактивированных препаратов [441].

Высказывались опасения относительно способности живых вакцин к реассортации в организме привитого при одновременной циркуляции в организме вакцинного и патогенного штаммов вируса, которая могла бы привести к селекции нового штамма с еще более высоким патогенным потенциалом. Однако подтвержден-

ных случаев реассортации до сих пор не получено, и вероятность подобного исхода, по-видимому, исчезающе мала [316]. Тем не менее, Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) не рекомендовал использовать живую аттенуированную противогриппозную вакцину (LAIV) в сезон в 2017/2018 гг. по причине, как указано, меньшей эффективности живой аттенуированной вакцины по сравнению с инактивированной [242].

Существенной проблемой, влияющей на эффективность вакцинопрофилактики при гриппе, является высокая антигенная изменчивость возбудителя при одновременной циркуляции нескольких штаммов вируса, имеющих более или менее значимые антигенные различия. Принято считать, что основные различия связаны с заменами аминокислот на внешней поверхности мономеров HA1, аналогичных антигенным сайтам H1, H3 и B. Эти замены приводят к появлению иных антигенных специфичностей HA и NA, что сопровождается появлением нового штамма вируса, более или менее значимо отличающегося по аффинности и/или авидности от антител (AT), циркулирующих в организме после предыдущей инфекции или вакцинации [502]. АТ к этим сайтам HA, наряду с AT к активному сайту NA, являются основной защитой от гриппа, и мутации в этих сайтах могут отменять или уменьшать связывание вируса с клеткой-мишенью.

Из сказанного следует, что важнейшей задачей вакцинопрофилактики является преодоление полных или частичных антигенных различий между вакциной и циркулирующим патогенным вирусом. Задача еще более усложняется вследствие того, что в процессе эволюции вируса в окружающей среде могут одновременно циркулировать три и более антигенно-различных штамма. В идеале, задача успешной вакцинопрофилактики решается созданием многовалентных вакцин, способных защитить от всех циркулирующих серотипов вируса, или последовательным применением вакцин с разным антигенным составом, которые создаются непосредственно перед началом эпидемического сезона и моделируют весь пейзаж циркулирующих возбудителей. Но эта задача, даже при возможности ее технической реализации, трудно разрешима с точки зрения современного законодательства по регистрации лекарственных средств и биологических препаратов. К тому же,

на практике это может приводить к снижению уровня специфического адаптивного иммунитета и развитию нежелательной иммунореактивности за счет избыточных поливалентных антигенных нагрузок.

В настоящее время в разных странах существуют три- и квадривалентные вакцины. Первые включают по одному штамму серотипов H1, H3 и В. Несколько большее распространение получили квадривалентные вакцины, содержащие по одному штамму типов H1N1, H2N2 и два штамма типа B (линии Виктория и Ямагата). Целесообразность такого состава обусловлена несколькими соображениями. Во-первых, все штаммы вируса гриппа типа A обладают, хотя и частичной, гетеросубтипичностью, в соответствии с которой вакцины типа H1N1 создают более или менее выраженный перекрестный иммунитет против циркулирующих дрейфвариантов вируса типа H1N1. Разумеется, любой шифT-вариант может оказаться в антигенном отношении полностью отличным от вакцинного штамма, однако такие шиф Т-варианты появляются нечасто, в среднем не чаще одного раза в 10 лет. С другой стороны, у людей циркулирует только два упомянутых выше варианта вируса гриппа типа B, что и вызывает необходимость включения в состав вакцины обоих серотипов вируса [480].

Преимущества квадривалентных вакцин, по сравнению с тривалентными, подтверждаются результатами эпидемиологических исследований, и все большее число программ вакцинации против гриппа использует именно этот тип вакцин [533]. Тем не менее, оба вида вакцин требуют ежегодного пересмотра штаммового состава, причем их эффективность не гарантируется, поскольку она зависит от соответствия прогнозируемых штаммов вакцин и фактически циркулирующих патогенных штаммов, пейзаж которых перед началом эписезона прогнозируется весьма приблизительно.

Говоря об эффективности вакцин, следует иметь в виду также их качество. К сожалению, технология получения высококонцентрированных препаратов весьма сложна и не гарантирует требуемый конечный результат. Неслучайно фармакопейная статья на живую вакцину предусматривает верхний порог концентрации вирусных частиц на уровне 10^6 ЭИД₅₀ в 0,1 мл для вируса типа A и $10^{5,5}$ ЭИД₅₀ — для вируса B. Однако проведенная в 1981 г. экс-

пертиза готовых вакцин показала, что они фактически содержали $10^{3,5}$ – $10^{4,5}$ ЭИД $_{50}$ в 0,1 мл [14]. Несмотря на значительный прогресс, контроль качества производимых вакцин по-прежнему находится в центре внимания контролирующих органов Европы [329]. При этом никто не отрицает полезность и целесообразность вакцинопрофилактики гриппа даже в условиях пандемии, типа имевшей место в 2009 г. [199,222], которая в этих условиях может способствовать более легкому течению заболевания и снижению количества осложнений и летальных исходов у пациентов групп риска (дети и пожилые люди).

Существует две основных технологии производства гриппозных вакцин: первая — культивирование вируса в РКЭ, другая — выращивание вируса в биореакторах на культурах клеток. Вакцины, производимые в РКЭ, более эффективны, но имеют ряд ограничений [147]. Технология выращивания вируса в РКЭ требует огромного количества куриных яиц, поскольку для производства одной дозы вакцины требуется два яйца, и процесс этот достаточно медленный. Первичная вирусная суспензия нуждается в дополнительной очистке для снижения возможных аллергических реакций на остаточные количества куриных антигенов, кроме того, вирус, выращенный на РКЭ, обладает слабой гетеросубтипичностью [294]. Последнее обстоятельство представляется весьма существенным в тех случаях, когда между вакцинным и циркулирующим штаммом имеются значительные антигенные различия.

Вакцины, производимые в суспензионных культурах клеток млекопитающего, позволяют стандартизировать и существенно автоматизировать процесс производства, без необходимости значительного предварительного планирования. Применение биореакторов большого объема (до 1 000 л) позволяет в короткие сроки получить требуемый объем высококонцентрированной вакцины, сделать ее экономически значительно более выгодной в производстве [371,432,536]. Ограничением технологии приготовления вакцин на клеточных линиях являются получение новых высокопроизводительных культур клеток, применение дорогостоящего оборудования, необходимость поиска и тестирования новых кандидатных вакцин.

Подводя итог истории создания живых и инактивированных вакцин против гриппа, нельзя упустить существенную деталь: изменение иммунореактивности населения обусловлено как экологическими, так социально-экономическими факторами.

Исследования поствакцинальной восприимчивости к вирусу гриппа у людей, привитых убитой вакциной, с использованием экспериментального инфицирования их реактогенными тесТштаммами показали, что из общего числа изначально восприимчивых первично прививаемых лиц около 70,7% приобретают высокий титр АТ, но только 51,4% из них остаются невосприимчивыми к живому вирусу. У 5,5% вакцинированных при инфицировании появляются клинические признаки заболевания и дополнительное нарастание титра антител, 6,2% привитых дают только специфическую гуморальную реакцию без клинических проявлений, а 7,6% — клиническую реакцию без изменения уровня специфических АТ. У остальных 29,3% первично прививаемых лиц не выявлено достоверно регистрируемого специфического иммунного ответа на вакцинацию. Из них при введении живого вируса 0,9% дают клиническую реакцию и нарастание титра АТ, 13,3 % не дают ни клинической, ни иммунной реакции, у 5,3% отмечается только нарастание титров АТ без клинической реакции, а 9,8% дают клиническую реакцию без увеличения уровня АТ [70].

Таким образом, около 13,3% людей можно отнести к числу толерантных к вирусу гриппа, а 9,8% слабореактивных реагируют только на патогенный вирус, но не на вакцинный штамм.

Убитая вакцина создает слабую защиту еще у 6,2% лиц. В общем виде, после вакцинации не будут участвовать в эпидемическом процессе до 64,7% лиц, включая толерантных. Истинную защиту после вакцинации за счет прироста АТ убитая вакцина создает у 51,4% привитых, а 23,8% приобретут её за счет бессимптомного течения инфекции [70]. Другие исследователи считают, что иммунизация против гриппа снижает риск смертности от гриппа в среднем на 49%. При этом в группе однократно вакцинированных смертность снизилась на 9%, в то время как в группе пациентов, получавших вакцину ранее, — на 75% [99, 270].

Высказано мнение о целесообразности широкого охвата прививками пациентов группы потенциального риска, в частности

лиц, страдающих хроническими заболеваниями. К этой же группе относятся лица старше 65 лет, вакцинация которых с 45–58% охватом позволила снизить смертность во время эпидемии гриппа на 39-54% [252, 367]. Вместе с тем, существует хорошо аргументированное мнение о том, что вакцинация против гриппа может оказаться малоэффективной для старшего поколения, уже имевшего анамнестический контакт с вирусом-прародителем нового пандемического ши ϕT -варианта, а также необязательно будет эффективной у детей и подростков, не имевших предварительного контакта с антигенно-родственными вариантами пандемического вируса. В этой ситуации вакцинация не изменит показателей смертности от гриппа, но может снизить тяжесть заболевания [452]. Таким образом, накопленный опыт применения живых и инактивированных вакцин остается, в известной мере, противоречивым. Не отрицая эффективности вакцин в контроле гриппа, следует подчеркнуть, что существует, с одной стороны, риск развития постпрививочных реакций, с другой — недостаточный охват населения профилактическими прививками, не позволяющий прервать эпидемический процесс.

Наконец, нельзя не отметить ограниченный характер эффективности вакцин против гриппа, формирующих эффективную защиту только тогда, когда существует антигенное сходство между выбранными штаммами вакцины и циркулирующими изолятами вируса гриппа, что требует практически ежегодного изменения спектра штаммов вируса, включаемых в вакцину [237]. Известно, что в основе этого феномена лежит изменение аминокислотных последовательностей гипервариабельных сайтов НА и NA [502]. В этой связи все большее внимание привлекает идея создания рекомбинантных вакцин, включающих консервативные области HA и NA и некоторые вирионные белки, такие как NP, M1, M2e. Считается, что этот путь может привести к созданию универсальных вакцин против вируса гриппа как такового, безотносительно уникальной антигенной специфичности конкретного штамма [311,477]. Работы в этом направлении ведутся достаточно интенсивно и достигнуты определенные успехи, которые, однако, пока не завершились созданием единой универсальной вакцины [569].

Наибольший интерес в этом направлении вызвали попытки использовать иммуногенность стеблевых доменов HA. Как уже было отмечено выше, глобулярные структуры головных доменов HA обладают максимальной изменчивостью, тогда как аминокислотные последовательности стеблевых доменов более консервативны. Казалось бы, вакцина должна содержать или быть обогащена аминокислотными последовательностями стеблевого домена HA. Тем не менее, можно полагать, что максимальной нейтрализующей способностью обладают АТ все-таки к наиболее изменчивым головным, но не консервативным стеблевым доменам.

В качестве другого кандидата на универсальную вакцину рассматривается второй поверхностный гликопротеин — NA [311]. Напомним, что NA представляет собой тетрамерный гликопротеин, присутствующий, наряду с НА, на поверхности вируса гриппа. Его основные функции — разрушение слизи при первичном внедрении и участие в процессах слияния вирусной и клеточной мембран, а также облегчение процесса шеддинга (слущивания) вновь образованных зрелых вирионов. Как известно, NA содержит цитоплазматический, трансмембранный, гипервариабельный и глобулярный головной домены, в составе которых находится небольшая универсальная консервативная аминокислотная последовательность — *ILRTQESEC* [571]. Группой Т. М. Doyle и соавт. [206] были получены моноклональные АТ (mAb) к этой консервативной последовательности, которые, как показано, способны *in vitro* ингибировать вирусы типа B как из линии Виктория, так из линии Ямагата, а также нейтрализовать лекарственно-устойчивые мутанты вируса гриппа В. В других исследованиях было показано, что анти-NA*mAb*, не будучи нейтрализующими, могут изменять перечисленные выше функции NA в патогенезе вирусной инфекции. И хотя они, вероятно, не предотвращают проникновение вируса в клетку, тем не менее, могут участвовать в элиминации вируса посредством антителозависимой клеточно-опосредованной и/или комплементзависимой цитотоксичности [571]. Кроме того, показано, что конструирование вакцины против гриппа, содержащей одновременно стволовой домен HA и консервативную область NA, демонстрирует аддитивное действие компонентов, усиливающее иммуногенность подобного конструкта [335,571].

Консервативные структурные белки вируса гриппа также могут рассматриваться в качестве платформ для универсальной вакцины против гриппа [335]. Так, например, матричные белки M1 и M2 представляют собой родственные белки, кодируемые генами вируса с частично перекрывающимися рамками считывания [527]. Как известно, М1 представляет собой составную часть вирусных капсидов, а M2 функционирует как протонный канал в вирусной оболочке и активирующий инфламмасому при участии аппарата Гольджи. Исследования показали, что аминокислотная последовательность внеклеточного домена M2(M2e)достаточно консервативна и по этой причине может быть кандидатом для разработки универсальной вакцины против гриппа [339]. AT, вырабатываемые в ответ на белок M2, обеспечивают уничтожение вируса гриппа с помощью антителозависимой клеточной цитотоксичности, а также гибели инфицированных вирусом клеток-мишеней посредством активации комплементзависимой клеточной цитотоксичности или через систему клеточного киллинга. Эти АТ способны блокировать шеддинг зрелых вирионов путем связывания с поверхностью клетки и последующего фагоцитоза инфицированных клеток-мишеней [209, 218, 593].

Структурные вирусные белки NP и M1 нацелены на $CD8^+$ цитотоксические T-лимфоциты, а поскольку оба белка высококонсервативны по подтипам вируса гриппа, то они могут рассматриваться как потенциальные агенты для универсальной вакцины [262]. Показано, что векторная вакцина, содержащая в качестве вектора вирус осповакцины и экспрессирующая белки NP и M1, достоверно повышала ответ T-клеток, а также снижала клинические проявления заболевания и репликацию вирусов при интраназальной вакцинации [356]. В настоящее время вакцина на основе NP, M1 и M2 (BiondVax), содержащая NP, M1 и HA пептиды, стимулирующая T- и B-клеточные ответы, проходит вторую фазу клинических испытаний [116, 128, 477].

Упомянутая выше векторная вакцина на основе вируса осповакцины и структурных белков вируса гриппа является еще одним перспективным направлением создания новых универсальных вакцин. В составе подобных вакцин используются вирусные векторы на основе двухцепочечной *DNA*, например аденовируса,

вируса вакцины [265,266,328], или одноцепочечной RNA альфавируса, или вируса парагриппа 5 [389,581,582], и один или несколько пептидов вируса гриппа, в том числе HA и NA. Подобная векторная вакцина способна индуцировать как гуморальный, так и клеточный иммунитет, а если в качестве антигенов выбраны консервативные белки вируса, то она обладает, к тому же, широкой гетеросубтипичностью и может рассматриваться как своего рода универсальная вирусная вакцина, обладающая приемлемой иммуногенностью и эффективная сразу к нескольким или ко многим штаммам вируса гриппа [582]. Вакцинопрофилактика, сохраняющая значение как один из основных методов контроля гриппа, имеет ряд недостатков, побуждающих исследователей предпринимать дальнейшие усилия по ее совершенствованию. Один из основных недостатков состоит в том, что вакцинные препараты разработаны, по существу, только для гриппа типа A и B.

некоторые итоги вакцинопрофилактики гриппа Подводя и ОРВИ, подчеркнем, что разрешенные вакцины для большинства других возбудителей ОРВИ отсутствуют или находятся на разных стадиях разработки [239,357,507,579]. Проблематичной является также высокая антигенная изменчивость вируса гриппа типа А, требующая ежегодного обновления штаммового состава вакцины. Результаты разработки универсальной вакцины против гриппа хотя и представляются многообещающими, однако до завершающего этапа еще далеко. Немаловажно и то, что вакцины, как средства профилактического применения, эффективны только в том случае, если они применяются не менее чем за 3 нед до вероятного заражения. Кроме того, даже в случае использования самых эффективных вакцин против гриппа всегда остается существенная доля лиц, рефрактерных к вакцинации, да и добиться хотя бы 70% охвата, необходимого для предупреждения вспышки, удается только в отдельных случаях, преимущественно в организованных коллективах [70]. Этих недостатков в значительной степени лишены химиопрепараты, эффективные почти при любых антигенных изменениях возбудителя, поскольку механизм их действия ориентирован на консервативные структуры вируса [323].

Представленный в главе обзор состояния проблемы вакцинопрофилактики гриппа ни в коем случае не может считаться исчер-

пывающим. Основная цель состояла в том, чтобы дать читателю самое общее представление о проблеме. Вакцинопрофилактика существует уже около 100 лет и по-прежнему считается одним из самых эффективных методов борьбы с распространением гриппа. Точно подобранный состав вакцины, соответствующий циркулирующему вирусу, способен предотвратить эпидемическое распространение и сохранить тысячи жизней. Вместе с тем, высокая антигенная изменчивость вируса заставляет ежегодно корректировать антигенный состав вакцины. В этой связи заслуживают серьезного внимания усилия по созданию универсальных вакцин на основе консервативных полипептидов. Накопленный в этом направлении позитивный опыт позволяет надеяться на успешное решение данной проблемы. Вместе с тем, вакцинация, в любом случае, — дело непростое и недешевое, в связи с чем проблема борьбы с гриппом фармакологическими средствами сохраняет свою актуальность.

ГЛАВА 5

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА

В настоящее время арсенал химиопрепаратов, направленных на профилактику и лечение гриппа и ОРВИ, включает как специфические, так и симптоматические средства.

Препараты, используемые в терапии гриппа и ОРВИ, можно разделить на четыре группы по мишеням и механизму действия. Эти факторы обусловливают их место и роль в комплексной терапии заболевания, а также должны учитываться практическими врачами при назначении того или иного препарата. Не секрет, что фармакологические компании, заинтересованные в расширении рынка для своих продуктов, зачастую стимулируют врачей к их назначению, поэтому для повышения эффективности лечения и в интересах пациента врачу (а в идеале и пациенту) необходимо иметь как общее представление о механизме действия препаратов различных групп, так и конкретные знания об особенностях использования каждого из них.

Имея в виду последовательность развития вирусной инфекции, первую группу представляют те препараты, которые препятствуют самым ранним этапам инфекции, т.е. предотвращают ее развитие во входных воротах и затрудняют вирусу реализацию самых ранних стадий его цикла. Такие препараты в подавляющем большинстве представлены интерферонами и их индукторами. О них речь пойдет отдельно, сейчас лишь упомянем, что применяться они должны как средства профилактики — сразу по-

сле, а лучше до заражения, чтобы к моменту заражения вирусом в клетках уже существовал первичный неспецифический барьер, блокирующий вирус. В качестве же не превентивного, а терапевтического средства интерфероны и их индукторы должны сочетаться с препаратами других групп.

Препараты второй группы направлены на вирус-специфические мишени. Это этиотропные средства, или средства прямого противовирусного действия. Их мишенями являются вирусные белки, которых нет в клетке. Эти препараты, разумеется при адекватном назначении, должны быть и являются ведущими и основными средствами противовирусной терапии, поскольку снижают уровень вирусной репродукции, т.е. ликвидируют саму причину заболевания [271]. Тем не менее, при всей очевидности и привлекательности разработки препаратов в рамках этой группы, следует отметить их общий недостаток — рано или поздно вирус вырабатывает к ним устойчивость, и этот аспект необходимо учитывать как в клинической практике, так и в научных разработках.

Отдельно в рамках этой группы следует рассматривать соединения, мишенью которых являются клеточные белки, необходимые вирусу. Такие препараты снижают уровень вирусной продукции, котя и не связываются непосредственно с компонентами вируса. Сюда можно отнести, например, ингибиторы сериновых протеаз [343,486] или производные хлоралеилкетонов [233]. Выделяются также антивирусные пептиды, антисмысловые нуклеотиды, интерфероны и их индукторы, а также патогенетические и симптоматические средства [33]. Вместе с тем, из этой группы пока зарегистрированы единичные препараты для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ, если не считать симптоматических [165].

Третья группа — лекарства патогенетического действия. Они направлены на блокировку ключевых процессов патогенеза гриппа и ОРВИ. Такие процессы индуцируются вирусом, но реализуются механизмами хозяина. К ним следует отнести такие явления, как гипертермию, раздражение верхних дыхательных путей, отек трахеи и легких, синдром инфекционной интоксикации, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, клеточную воспалительную инфильтрацию, геморрагический синдром и т.п. Таким образом, препараты этой группы, не оказывая прямого влияния на вирусную

репродукцию, могут существенно облегчить или даже купировать ключевые проявления инфекционного процесса [65]. Конечный результат такого подхода — снижение тяжести и продолжительности воспалительной реакции, а также ускорение регенерации поврежденных тканей и предотвращение осложнений.

Наконец, препараты четвертой группы представлены средствами симптоматической терапии. Эти препараты не снижают уровень вирусной репродукции и не влияют на степень проявления реактивных процессов, а лишь купируют отдельные симптомы заболевания, что, впрочем, зачастую также оправдано, особенно у детей. Исходя из механизма и мишени их действия, понятно, что их применение не является основной стратегией лечения и должно сочетаться с другими, этиотропными и патогенетическими препаратами.

В поиске и изучении препаратов с прямой противовирусной активностью к настоящему времени достигнут существенный прогресс. Исторически, первыми этиотропными препаратами против гриппа были производные адамантана – амантадин (1-аминоадамантан) и ремантадин (1-(адамантан-1-ил)этанамин).

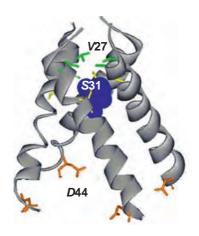
Амантадин (в США и Западной Европе) и Ремантадин — в бывшем Советском Союзе и Восточной Европе — первые препараты прямого противовирусного действия, разрешенные для применения в клинической практике (рис. 12) [192]. Лидером в разработке и внедрении производных адамантана был НИИ гриппа, возглавлявшийся академиком А. А. Смородинцевым [33].

Кристаллографический анализ комплекса трансмембранного домена M2 с амантадином показывает, что молекула последнего связывается с участком поры протонного канала, образованного



Рис. 12. Структурная формула производных адамантана

четырьмя спиральными цепями и окружённого аминокислотами V27, A30, S31 и G34 (puc. I3) [157,463]. Существует второй, менее аффинный, сайт связывания адамантанов, расположенный в наружной части M2 [478,207]. В этом случае ремантадин связывается с M2 со стороны липидного бислоя в кармане, образованном W41, I42 и R45 одной спирали и L40, L43 и D44 соседней [463]. Значение этого сайта связывания, однако, является спорным и, скорее всего, он не имеет фармакологической важности.



Puc. 13. Локализация молекулы амантадина (синего цвета) в просвете протонного канала, изображенного в виде четырех спиральных цепей.

Буквами с цифрами обозначены ключевые аминокислоты, замены в которых приводят к ремантадин-устойчивому фенотипу вируса [463]

Первоначально на препарат возлагались большие надежды, было синтезировано большое количество производных адамантана [24,334,596]. В 70–80-е гг. Ремантадин стал основным химиотерапевтическим средством лечения гриппа, однако уже в начале 80-х гг. были опубликованы первые сведения о приобретении вирусами гриппа устойчивости к ремантадину, вызванной мутациями в трансмембранном фрагменте белка *М*2 (*табл.* 5).

Аминокислотные замены L26F, V27A, S31N и D44A приводят к утрате ремантадином способности перекрывать поток протонов. В результате, мутантные вирусы утрачивают чувствительность к препарату. Дальнейшим следствием этого является акти-

Таблица 5. Сравнительная последовательность аминокислот в трансмембранном домене M2

Штамм вируса	Чувствитель- ность к Ремантадину	Аминокислотная последовательность с 25-й по 45-ю позицию
H1N1 A/USSR/90/77	Чувствителен	PL VVAASIIGILHLIL WILDRL
H1N1 A/Udorn/72	Чувствителен	PL VVAASIIGILHLIL WILDRL
H1N1 A Puerto-Rico/8/34	Резистентен	PL <u>T</u> IAA <u>N</u> IIGILHL <u>T</u> L WILDRL
H2N2 A/Singapore/1/57	Чувствителен	PL VVAASIIGILHLIL WILDRL
H2N2 A/Singapore/1/57	Резистентен	PL <u>A</u> VAA <u>N</u> IIGILHLIL WILDRL

Примечание. Выделены аминокислотные замены, произошедшие в результате мутаций [32, 113, 114].

вация инфламмасом и последующий синтез провоспалительных цитокинов (см. рис. 10). В настоящее время наблюдается лавинообразное накопление мутаций, в результате которых практически до 100% вирусов резистентны к адамантанам, и считается, что применять их для профилактики и, особенно, лечения гриппа в настоящее время нецелесообразно [281].

Несмотря на низкую прямую противовирусную активность, ремантадин все же применяется в клинической практике благодаря не столько вирус-ингибирующим, сколько антитоксическим свойствам. Так, в комбинации с альгинатом натрия он входит в состав препарата «Орвирем-сироп». Комбинированный препарат не повысил противовирусную активность ремантадина, но при этом сохранилось его антитоксическое, а также иммуномодулирующее действие, вероятно за счет полисахаридной матрицы [33]. В результате, существенно повысилась безопасность препарата и сейчас его разрешено применять детям в возрасте от 1 года. В настоящее время Ремантадин выпускается в виде монопрепарата в таблетках по 50 мг, капсулах по 100 мг и в виде препарата «Орвирем-сироп» для детей. Он также входит в состав комбинированных лекарственных средств, например препарата «Анвимакс», содержащего в одной дозе 50 мг ремантадина,

а также парацетамол, аскорбиновую кислоту, глюконат кальция, рутозид и лоратадин. Стоит отметить, что и в настоящее время продолжаются поиски новых производных адамантана, которые могли бы противостоять развитию резистентности вируса гриппа к препаратам этой группы [208, 337, 458, 576].

Суммируя имеющиеся данные, следует заключить, что на сегодняшний день практически не описано ни одного соединения, проявляющего активность в сходных концентрациях как против M2 дикого типа, так и против мутанта S31N. В более общем плане можно предполагать, что, по-видимому, разработка единого ингибитора, способного в равной степени угнетать все три типа M2 — канал дикого типа и оба мутанта V27A и S31N, маловероятна.

Ингибиторы нейраминидазы (ИНА) — второе поколение противогриппозных средств, одобренных во всем мире в качестве препаратов первой линии лечения сезонного и пандемического гриппа (*puc. 14*) [340]. В немалой степени это связано с тем, что ИНА активны против всех серотипов гриппа *A* и двух основных

Рис. 14. Структурные формулы основных ингибиторов нейраминидазы вируса гриппа [94, 340]

линий серотипа В. Именно по этой причине они признаны основными противовирусными препаратами с доказанной эффективностью лечения сезонных и пандемических типов вируса гриппа. Исходным соединением для всех ИНА была 2,3-дидегидро-2-дезокси-N-ацетилнейраминовая кислота (DANA). Это соединение не стало лекарственным препаратом, но в результате ряда химических модификаций было получено четыре деривата: осельтамивир (Тамифлю), занамивир (Реленза), перамивир (Рапиваб) и ланинамивир (пролекарство СS8958, Инавир) [472]. Наиболее широко признаны и рекомендованы ВОЗ два препарата — осельтамивир и занамивир [94]. Два других — перамивир и ланинамивир — зарегистрированы и разрешены к применению только в некоторых странах [472].

Для реализации жизненного цикла вируса необходима сорбция вирионов на поверхности клетки, что осуществляется при связывании вирусного гемагглютинина с клеточным рецептором, содержащим N-ацетилнейраминовую кислоту (Neu5Ac). На поздних стадиях цикла, после формирования вирионов потомства, они остаются связанными с клеткой хозяина, поскольку, как и родительские вирионы, несут на поверхности гемагглютинин, также связанный с рецептором. На этой стадии нейраминидаза отщепляет от рецептора остаток Neu5Ac, что позволяет вирионам потомства отпочковаться от клетки и инфицировать новые клетки. ИНА блокируют этот процесс, благодаря чему вирионы остаются связанными с клеткой, теряя способность к заражению [340]. Таким образом, ингибиторы NA подавляют ее ферментативную активность, что предотвращает генерацию новых поколений вируса и снижает его патогенность [383, 472].

Появление на фармакологическом рынке ИНА вызвало большой энтузиазм и надежды, однако все оказалось не так просто. Уже в 2007 г. появилась информация о формировании резистентности некоторых штаммов вируса гриппа типа A к ИНА [451]. В основе резистентности лежали аминокислотные замены в каталитическом сайте NA или вблизи него. Так, например, мутация H274Y обеспечивает осельтамивир-устойчивость вирусов, несущих нейраминидазу подтипа N1, тогда как мутации E119V и R292K определяют резистентность подтипа N2 [383]. Эти му-

тации ослабляли связывание NA с ингибитором, что снижало его эффективность. В лабораторных тестах такие вирусы демонстрировали значения IC50 для осельтамивира, на порядки превосходящие таковые для обычных, осельтамивир-чувствительных штаммов. В целом, по данным *CDC*, распространенность вирусов, резистентных к осельтамивиру, в США в период, предшествовавший пандемии, оставалась на низком уровне и не превышала 1%, а в 2008-2009 гг. уровень резистентности к осельтамивиру вырос до 12%, после чего число резистентных штаммов начало постепенно сокращаться [416]. Понять динамику данного процесса помогла глобальная оценка пейзажа циркулирующих штаммов вируса гриппа. Так, в пределах сезонных вирусов гриппа подтипа H1N1 уровень осельтамивир-резистентности кратковременно достигал практически 100% во всех регионах Земли, тогда как среди изолятов подтипа H3N2 процент резистентных вирусов был низок. Однако появившийся в марте 2009 г. пандемический вирус H1N1pdm09, как всякий штамм-родоначальник пандемии, вытеснил все ранее циркулирующие штаммы вируса. При этом пандемический штамм гриппа оказался осельтамивир-чувствительным. Поэтому на протяжении и после завершения пандемии 2009 г. распространенность штаммов, резистентных к осельтамивиру, снизилась и в настоящее время она не превышает 1-2%.

Осельтамивир в виде препарата «Тамифлю» и, в меньшей степени, занамивир в виде препарата «Реленза» остаются единственными рекомендованными средствами для лечения гриппа типа A и B. Занамивир в гораздо меньшей степени вызывает формирование вирусной резистентности, чем осельтамивир, и эффективен в отношении осельтамивир-устойчивых вирусов. Однако низкая биодоступность ограничивает его применение местным способом введения в виде ингаляций. Остальные ИНА на территории РФ не разрешены. В России осельтамивир производится как «воспроизведенное лекарственное средство» (дженерик). В целом препараты достаточно хорошо переносятся и обладают приемлемой эффективностью, если применяются в первые 48 ч после заражения. Осложнения, хотя и нечасто, но встречаются. Описаны случаи развития психических осложнений, квалифицируемых, согласно МКБ-10, как аномальное поведение, перцептив-

ные нарушения и бред [291,378,534]. Эти осложнения чаще всего развиваются у детей до 16 лет, что послужило основанием для японских специалистов высказаться против применения осельтамивира у этой целевой категории пациентов [379,534]. Кроме того, при применении осельтамивира могут наблюдаться почечные расстройства, увеличение интервала *QT*, сокращение производства АТ, гипергликемия. В процессе клинических наблюдений было показано, что осельтамивир почти полностью подавляет провоспалительные цитокины, в том числе *IFN*-а и *IL*-6. Описаны случаи внезапной смерти больных на фоне применения препарата [247]. Считается, что занамивир (Реленза) в этом отношении менее токсичен [246]. Как написал в этой связи S. R. Maxwell еще в 2007 г., при лечении данными препаратами «... рекомендуется соблюдать осторожность» [379].

Ингибиторы полимеразного комплекса. Недостаточная эффективность вышеупомянутых препаратов заставляет вести интенсивные поиски прямых противовирусных средств, мишенью которых являются иные, более консервативные структуры вируса гриппа. Такой структурой, в частности, является RdRp — универсальная ферментная система К-содержащих вирусов, которая необходима для процессов транскрипции и репликации RNA вируса [548]. Хотя структура у RdRp разных RNA-содержащих вирусов имеет определенные отличия, основные структурные особенности сохраняются. Эта структура, как показано, напоминает очертание правой руки и состоит из доменов пальцев, ладони и домена большого пальца [548]. Способность RdRp вступать в комплекс с субстратами, ингибиторами и ионами металлов делают эту структуру удобным объектом для создания направленных противовирусных препаратов. Одним из таких соединений является 6-фтор-3-гидрокси-2-пиразинкарбоксамид, известный под шифром Т-705 (рис. 15) и названием Фавипиравир [226].

Рис. 15. Структурная формула Т-705 (Фавипиравира)

Показано, что он ингибирует репликацию *in vitro* всех подтипов вирусов гриппа, в том числе устойчивых к действию адамантанов и ИНА. Экспериментальные исследования, выполненные группой Ү. Furuta [226, 228, 229], показали, что Фавипиравир действует только на этапы вирусной репликации и не участвует в процессе адсорбции и выхода возбудителя из клетки. Это неизбежно приводит к снижению репликативной активности вируса, снижая его титр. Этой же группой японских исследователей показано, что Фавипиравир является пролекарством, которое преобразуется клеточными киназами внутри клетки в рибозилмонофосфатную (*RMP*), а затем в активную трифосфатную (*RTP*) формы Фавипиравира (*puc. 16*).

Получившееся в результате биотрансформации противовирусное соединение T-705 в виде рибозилтрифосфата подавляет активность RdRp, а также, будучи включено в дочерние цепи RNA, индуцирует летальный мутагенез в вирионном геноме. В прямых экспериментах *in vitro* на клетках MDCK показано, что Фавипиравир подавляет репликацию вируса гриппа типа A, B и C на 50% (EC_{50}) в дозе 0,014—0,55 мг/л. Препарат был эффективен не только против сезонных штаммов гриппа, но и против H1N1pdm09,

Рис. 16. Механизм трансформации Фавипиравира [226, 229]

свиного H1N1, птичьих H5N1, H7N2 и др. Ингибирующая активность препарата не зависит от устойчивости вируса к адамантанам, рибавирину, осельтамивиру или занамивиру [227].

Препарат разрешен для применения в Японии в 2014 г. под брендом «Авиган» (Avigan) для лечения сезонного и пандемического гриппа в качестве резервного средства [457]. Рекомендованная доза для перорального приема составляет 1 200 мг/сут курсом продолжительностью 5 дней. Считается, что Фавипиравир в целом достаточно безопасный препарат, при применении которого наблюдаются только отдельные цитотоксические эффекты [454]. Вместе с тем, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Япония) не рекомендует планировать зачатие в период приема препарата и, по меньшей мере, в течение недели после окончания курса из-за возможной генотоксичности [457]. Немаловажным фактором является сравнительно высокая доза препарата (600 мг на прием, курсовая доза около 6 г), что может служить дополнительным неблагоприятным фактором лечения. Авиган пока зарегистрирован только в Японии, да и то в качестве «резервного средства» на случай развития пандемии. В других странах, в том числе и в РФ, Фавипиравир не зарегистрирован.

Одной из функций полимеразного комплекса вируса гриппа является отщепление коротких фрагментов клеточных преmRNA, которые далее используются в качестве праймеров для синтеза вирусных мРНК. Для нормальной трансляции mRNA на их 5'-конце необходим остаток 7-метилгуанозина (${}^{7}mG$, кэп), для синтеза которого в вирусном геноме нет ферментов, поэтому он использует эти структуры, отщепляя их от mRNA клетки хозяина. Связывание 7mG осуществляется субъединицей РВ2 вирусного полимеразного комплекса, и блокировка сайта связывания является одной из стратегий разработки противовирусных препаратов. Наиболее перспективным препаратом из группы ненуклеозидных ингибиторов полимеразы оказалось соединение JNJ63623872, известное также как VX787, или пимодивир (рис. 17). На сегодняшний день препарат прошёл фазы 2a и 2b двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового клинического испытания в виде монопрепарата и в комбинации с осельтамивиром. Исследования финансировались компанией Janssen Pharmaceuticals. Оптимальные терапевтические характеристики были получены при одновременном использовании пимодивира (600 мг/сут) с осельтамивиром (75 мг/сут) [219, 323, 537].

Методами рентгеноструктурного анализа и изотермического титрования было показано, что пимодивир связывается с PB2, конкурируя с 7mG за сайт связывания. При тестировании *in vitro* препарат показал высокую ингибирующую активность против сезонных штаммов вируса типа H1N1, H3N2, H5N1, а также пандемических штаммов H1N1 A/California/07/2009 и A/Texas/48/2009. Ингибирующая активность соединения не зависела от резистентности к адамантанам и осельтамивиру [155].

Puc. 17. Структурная формула *JNJ*63623872 (Пимодивира)

После связывания кэп-структуры вирусная полимераза, как уже упоминалось, отщепляет короткие 5'-концевые участки клеточных mRNA. Для этого необходима эндонуклеазная активность, локализованная в субъединице PA. Ингибитором этой активности является балоксавир (S-033447, puc. 18, a). Для оптимизации фармакологических свойств был синтезирован его предшественник балоксавир марбоксил (S-033188, см. рис. 18, δ) с замещённой гидроксильной группой, что позволило улучшить всасывание препарата при пероральном приёме. Значения его IC_{50} составляют от десятых долей до десятков наномоль в зависимости от штамма вируса (что примерно на три порядка ниже, чем для Фавипиравира) [409]. Активность S-033188 превосходит показатели Тамифлю: при 100% смертности животных в контроле Тамифлю (50 мг/кг в сут) обеспечивал защиту порядка 50% животных, тогда как S-033188 (15 мг/кг в сут)

полностью предотвращал гибель животных. На сегодня завершена третья фаза клинических испытаний препарата при монотерапии (код исследования NCT02954354) и в комбинации с осельтамивиром (NCT02949011). В октябре 2018 г. балоксавир марбоксил получил одобрение FDA и в настоящее время выпускается как противогриппозный препарат под коммерческим названием «Ксофлюза» (Xofluza) [251].

Рис. 18. Структура балоксавира (a) и его предшественника — балоксавира марбоксила (δ).

Модификация предшественника выделена красным цветом

Анализируя набор препаратов против гриппа и ОРВИ, необходимо упомянуть и те из них, которые изначально были разработаны учеными России. К этой группе относятся Арбидол, Ингавирин и Триазавирин. Все они отличаются как по химической структуре, так и по механизму действия. В разное время их относили то к иммуномодуляторам, то к индукторам интерферонов, но в последнее время достаточно убедительно показано, что это прямые противовирусные средства [7, 33, 62, 299].

Арбидол, или умифеновир, — этиловый эфир 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометилиндол-3-карбоновой кислоты (рис. 19). До недавнего времени механизм действия его оставался невыясненным и считалось, что он иммуномодулятор [7]. Однако R. U. Kadam и I.A. Wilson [299] показали, что Арбидол связывается с N-концом цепей HA1 и HA2, образующих консервативную область стебля HA, и вызывает су-

Рис. 19. Арбидол (Умифеновир)

щественные конформационные изменения внутренней гидрофобной сердцевины HA2, препятствуя таким образом слиянию вируса с мембраной клетки-мишени.

В результате первоначальных экспериментов и клинических наблюдений было высказано предположение, что Арбидол обладает способностью индуцировать IFN 1-го типа [7], но в то же время он ингибирует транскрипцию IFN- β дозозависимым способом, в частности при вирусном гепатите C [142]. Опыт клинического применения препарата показал, что он не только снижает интоксикацию и тяжесть воспалительного процесса при остром манифестном состоянии, но и уменьшает частоту обострений хронических инфекций после гриппа как у взрослых, так и у детей [11,38,91].

В работах Q. Liu и соавт. [361, 362] приведены интересные данные о влиянии Арбидола на проявления цитокинового шторма, развивающегося при тяжелом течении гриппа. Авторы показали, что лечение Арбидолом сопровождалось дозозависимым снижением экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов у мышей. В частности, показано, что назначение Арбидола в дозе 180 мг/кг сопровождалось достоверным снижением экспрессии *IL*-1β и *TNF*-α на 1-е и 5-е сутки; *IL*-6 и *IL*-8 — на 3-и сутки. Напротив, экспрессия *IL*-10 достоверно возрастала на 3-и и оставалась достоверно повышенной на 5-е сутки. В отличие от ранее полученных данных об интерфероногенных свойствах Арбидола, в рассматриваемой работе авторы не установили какого-то существенного его влияния в дозах 45-180 мг/кг на динамику IFN-α и IFN-ү в течение 5 сут развития заболевания у мышей. Напротив, показано достоверное увеличение экспрессии *IFN*-β у контрольных животных, зараженных вирусом гриппа

A/FM/1/47 (H1N1) в дозе $10\ LD_{50}$, в то время как экспрессия цитокина в ответ на применение Арбидола не только не увеличивалась, но даже снижалась на 5-е сутки заболевания. Эти данные убедительно свидетельствуют об отсутствии IFN-индуцирующей активности у препарата и хорошо коррелируют с данными других авторов [142]. Стоит отметить, что Арбидол также не увеличивал экспрессию IL-12p40. Эти данные свидетельствуют об ограниченном потенциале профилактической активности препарата при его применении в предэпидемическом периоде. Указанное положение подтверждают исследования А. Л. Беляева и соавт. [5], не установивших пролонгированного защитного действия Арбидола по меньшей мере в течение 30 дней (срок наблюдения).

В настоящее время Арбидол разрешен к применению взрослым и детям в России и Китае. В США начаты клинические испытания препарата. В странах Европы Арбидол пока не разрешен из-за недостаточного объема имеющихся доказательств. Иммуномодулирующие свойства Арбидола и способность индуцировать эндогенный интерферон пока остаются в области гипотез. Не получили подтверждения профилактические свойства Арбидола [5]. Вероятно, применение препарата оправдано при наличии заражения организма вирусом гриппа, т.е. в продромальном периоде, или при начальных проявлениях заболевания. Применять Арбидол с профилактической целью здоровому человеку вряд ли целесообразно. Остается также открытым вопрос о вероятности появления резистентности вируса гриппа к Арбидолу [133]. В лабораторных условиях такие штаммы были выведены [348,349], однако среди циркулирующих штаммов не было обнаружено ни одного резистентного, даже если они были выделены у пациентов, проходящих терапию Арбидолом [348]. Среди противовирусных средств Арбидол является одним из немногих, разработанных в России и получивших некоторое признание на международном уровне.

Ингавирин представляет собой синтетический аналог природного соединения, выделенного из ткани морского моллюска *Aplysia californica* [63]. По химической структуре это 5-[2-(1*H*-имидазол-4-ил)этиламино]-5-оксо-пентановая кислота (рис. 20).



б

Puc. 20. Голожаберный моллюск *Aplysia californica* (*a*) и структура Ингавирина — аналога выделенного из него аминопептида (*б*)

Экспериментальные исследования препарата, проведённые под руководством В. В. Зарубаева, показали, что это низкомолекулярное соединение обладает активностью в отношении широкого круга респираторных вирусов [20], в том числе вирусов гриппа [16-18], вируса парагриппа человека [21] и аденовируса [19,20]. Исследования in vitro показали, что Ингавирин уменьшал цитопатическое действие вируса гриппа B примерно на 50-80% [47]. При экспериментальной инфекции у мышей, вызванной вирусом A/California/07/09, введение Ингавирина сопровождалось снижением смертности животных, сопоставимым с таковым при введении осельтамивира. Стоит отметить, что Арбидол, исследовавшийся в этом опыте в качестве препарата сравнения, показал наименьшую активность по сравнению с Ингавирином и осельтамивиром. Кроме того, на фоне применения Ингавирина было отмечено снижение инфекционной активности вируса гриппа в легких мышей. Достигнутый эффект был также сопоставим с эффектом осельтамивира, но превышал активность Арбидола. Близкие результаты получены и при тестировании Ингавирина в сравнении с Арбидолом при заражении мышей вирусом гриппа А и В [16–18].

Большой вклад в понимание механизма активности Ингавирина был сделан группой ученых под руководством А. Ю. Егорова. Полученные ими результаты свидетельствуют о том, что Ингавирин повышает чувствительность клеток к сигналам IFN 1-го типа. Таким образом, Ингавирин усиливает ослабленную вирусом передачу сигнала IFN внутри клетки, что приводит к повышению

способности клеток распознавать вирусную инфекцию на самых ранних стадиях и формировать антивирусный статус, что ведет к ограничению распространения вируса во время инкубационного периода. Важно, что усиление *IFN* сигналинга происходит только в клетках, зараженных вирусом [4].

Ингавирин подробно исследован в клинических условиях [40]. Лечение препаратом тяжелого пандемического гриппа сопровождалось снижением продолжительности лихорадки, достоверным сокращением продолжительности кашля, трахеита и ринита относительно аналогичных показателей у больных, получавших только симптоматическую терапию. Отметим, что результаты лечения пациентов Ингавирином были аналогичны или близки тем, которые получены у пациентов, получавших осельтамивир. Л. В. Колобухина и соавт. [39] получили убедительные данные о клинической эффективности Ингавирина, однако ни в одном из исследований пока не получено убедительных доказательств его прямого противовирусного действия. Отсутствуют также данные о мишенях соединения. Стоит отметить, что Ингавирин зарегистрирован только в России и пока нет сведений о его исследовании в США, Европе или Японии.

Резюмируя накопленные данные, следует отметить несомненную клиническую эффективность Ингавирина при респираторных инфекциях при отсутствии каких-либо доказательств его прямого противовирусного действия. В этой связи Ингавирин правомерно пока отнести к препаратам с патогенетическим или комплексным механизмом действия, что, впрочем, не отменяет целесообразности его использования в клинической практике при гриппе и ОРВИ.

Триазавирин позиционирован как прямой противовирусный препарат, представляющий в химическом отношении натриевую соль 2-метилтио-6-нитро-1,2,4 триазоло[5,1-с]1,2,4 триазин-7-она дигидрата (рис. 21). Этот препарат разработан в ходе реализации обширной программы совместных исследований Уральского политехнического института (ныне Уральский федеральный университет) под руководством О. Н. Чупахина и НИИ гриппа под руководством О. И. Киселева [10, 59, 88].

В экспериментах на клетках *MDCK* и на хорион-аллантоисных мембранах показано, что Триазавирин ингибирует репликацию ви-

Рис. 21. Структурная формула Триазавирина [59, 88]

руса гриппа штаммов A/Victoria/35/72 (H3N2); A/Vietnam/1194/2004 (H5N1); A/Duck/Potsdam/1402-6/86 (H5N2); A/Mallard/NT/12/02 (H7N3); A/Гонконг/1073/99 (H9N2), причем сокращение титров вирусов в культуре MDCK было сопоставимо с таковым на фоне применения Ремантадина, к которому тестируемые вирусы были чувствительны [306].

Кроме того, Триазавирин уменьшал титры вируса В/Самара/253/99, на который Ремантадин не действовал. При сравнительном исследовании влияния Триазавирина и Ремантадина на мышей, зараженных вирусами A/Aichi/2/68 (H3N2) и B/Lee/40, показано, что Триазавирин в дозах 100 и 150 мг/кг защищал 70–75% мышей, зараженных вирусом типа А, тогда как Ремантадин в дозах 50 и 100 мг/кг защищал соответственно 80 и 85% животных от летальной инфекции. При заражении вирусом гриппа В Триазавирин в указанных дозах защищал 65%, тогда как Ремантадин — только 15–20%. Таким образом, авторы показали, что Триазавирин снижает вирусную нагрузку, но при этом не привели данных о механизме его действия. В связи с чем неясно, вызвано ли это снижение непосредственным влиянием на процессы проникновения, репликации или почкования вируса или оно обусловлено влиянием на какие-то патогенетические реакции организма хозяина. Вместе с тем, независимо от молекулярных механизмов, Триазавирин оказался эффективным в доклинических испытаниях на животных, инфицированных вирусами *H5N*1 [46, 48].

В клинических испытаниях II фазы показано, что Триазавирин снижает повышенную температуру тела у 50% больных уже на 1-е сутки при приеме препарата по 250 мг 3 р/сут. Кроме того, к исходу 3-го дня интенсивность большинства клинических про-

явлений манифестной инфекции либо уменьшалась, либо исчезала совсем [46]. Таким образом, было показано, что Триазавирин обладает определенной терапевтической эффективностью, проявляющейся в более быстром снижении температурной реакции и редукции основных клинических проявлений заболевания [33,79]. Вместе с тем, отсутствие убедительных сведений о молекулярных механизмах действия не позволяет пока однозначно отнести его к препаратам прямого противовирусного действия.

Паливизумаб (Синагис). Исходя из экономических соображений и связанных с этим некоторых аспектов здравоохранения, разработка противовирусных препаратов ведется преимущественно в отношении наиболее опасных и социально значимых патогенов. Из группы ОРВИ это, конечно, грипп, поражающий наиболее широкие слои населения и приводящий к наибольшему количеству осложнений, госпитализаций и летальных исходов. На втором месте по тяжести последствий и социальной значимости в этой группе стоит респираторно-синцитиальный вирус (РСВ). В разработке специфических препаратов против РСВ также достигнут существенный успех. На сегодняшний день для профилактического применения одобрен препарат паливизумаб («Синагис»), представляющий собой моноклональные антитела против РСВ и снижающий частоту госпитализаций на 82 % [565]. Его применение ограничено детьми из групп высокого риска изза высокой стоимости, порядка \$5000 на сезон профилактики. Несмотря на это, продажи в 2013 г. составили 1,1 млрд долларов, что говорит о высокой востребованности препаратов этой группы. В России паливизумаб одобрен для профилактического применения в 2010 г.

Кроме того, для ингаляционного применения при РСВинфекции применяется Рибавирин — нуклеозидный аналог широкого спектра противовирусной активности. Однако его применение ограничивается невысокой эффективностью и большим количеством побочных эффектов, в первую очередь со стороны системы кроветворения [177].

Из новых препаратов, находящихся в разработке, на сегодняшний день ни один не прошел клинических исследований дальше, чем до Пb стадии клинических исследований. Так, для

предложенного компанией Gilead Sciences ингибитора белка слияния препарата GS-5806 пресатовир (рис. 22) были показаны хорошая переносимость и фармакокинетический профиль. В опытах с инфицированием здоровых волонтеров РСВ было отмечено, что пресатовир способен снижать вирусную нагрузку и выраженность симптомов заболевания [201]. В дальнейшем пресатовир был тестирован на уязвимых группах пациентов, таких как реципиенты костного мозга и легких, а также взрослых пациентах, госпитализированных с РСВ-инфекцией. В этих опытах лечение тестированным препаратом достоверно не влияло ни на клинические, ни на вирусологические показатели. Тем не менее, на основании замеченной тенденции к их снижению исследования планируется продолжить в рамках расширенной ІІІ фазы клинических исследований.

Разработка компании ReViral Ltd. препарат **RV521** (см. рис. 22), также блокирующий белок слияния F, прошел I фазу

$$_{N}$$
 $_{N}$ $_{N}$

Puc. 22. Структурные формулы ингибиторов респираторносинцитиального вируса, находящиеся на стадии клинических испытаний

клинических испытаний и в настоящее время находится на II стадии с инфицированием здоровых добровольцев [202]. Было показано, что он снижает вирусную нагрузку и значительно уменьшает продукцию слизи в бронхах. Эти показатели были сопоставимы с соответствующими результатами для пресатовира. В настоящее время для RV521 планируются расширенные клинические испытания, в том числе с участием детей, поскольку он полностью удовлетворяет соответствующим требованиям безопасности [201].

Лумицитабин — ингибитор вирусной полимеразы — см. рис. 22 (Alios Bio Pharma/Johnson & Johnson) — хорошо проявил себя на стадии токсикологических испытаний и клинических исследований І фазы. В ходе Па фазы (инфицирование здоровых добровольцев) было показано, что он способен быстро снижать вирусную нагрузку и клинические проявления заболевания. Препарат также хорошо переносился госпитализированными детьми с острой РСВ-инфекцией, и на основании этих данных в настоящее время планируются расширенные клинические испытания, в том числе с участием детей [177, 220].

Таким образом, кандидаты в лекарства против РСВ-инфекции находятся на разных стадиях клинических испытаний, и с учетом интенсификации процесса клинических исследований можно ожидать достаточно скорого их применения в клинической практике. Однако существует одна сложность, состоящая в том, что в практической медицине до сих пор не существует валидной системы диагностики РСВ-инфекции, равно как нет и принятых в клинической практике систем экспресс-диагностики возбудителя ОРВИ. В то же время, ряд препаратов имеет высокое сродство с возбудителем респираторной инфекции. Исходя из установившейся практики, можно предполагать, что новые препараты, направленные преимущественно только на РСВ, найдут ограниченное применение, преимущественно в случаях тяжелого или угрожающего жизни течения вызванного этим вирусом. В остальных ситуациях врач, скорее всего, использует препараты симптоматической направленности.

Представленный обзор свидетельствует о том, что в разработке находится целая группа перспективных соединений,

которые, вероятно, могут стать новыми высокоэффективными противовирусными препаратами [121]. Однако отсутствие системы экспресс-диагностики этиологической причины респираторной инфекции, очевидно, усложнит практическое внедрение специфических противовирусных средств. Другим направлением профилактики и лечения гриппа и ОРВИ может быть применение *IFN* и их индукторов.

ГЛАВА 6 ИНТЕРФЕРОНЫ И ИХ ИНДУКТОРЫ

Пациенты с инфекционными заболеваниями часто демонстрируют их гетерогенное клиническое течение с рядом связанных осложнений и разным уровнем смертности. Это зависит от совокупности факторов, охватывающих сложные аспекты взаимодействия хозяина и патогена [305,538]. Одним из ведущих факторов врожденной защиты от инфекций, определяющих течение и исход множества инфекционных заболеваний, являются особые белковые молекулы — интерфероны (*IFN*), представляющие собой плеойтропные цитокины, участвующие в регуляции множества разнообразных функций. Наиболее важной из них является противовирусная защита организма, включающая множество разнообразных эффектов, обусловленных экспрессией сотен *IFN*-стимулированных генов [440].

По своей структуре все IFN принято подразделять на три типа. К 1-му типу относятся IFN- α , - β , - ω , - τ , - δ , - κ и - ε , из которых наибольшее значение имеют IFN- α и IFN- β [314, 322, 354, 398], 2-й тип содержит только один IFN- γ , а 3-й тип — IFN- λ , открытый лишь в 2003 г., включает четыре разновидности (подтипа): - λ 1, - λ 2, - λ 3, - λ 4 [326,414]. В основе разделения IFN по типам лежит не только их структурная организация, но и функциональные особенности. Так, IFN 1-го и 3-го типа участвуют преимущественно в обеспечении противовирусной защиты, тогда как IFN 2-го типа отвечает, в основном, за противоопухолевую защиту.

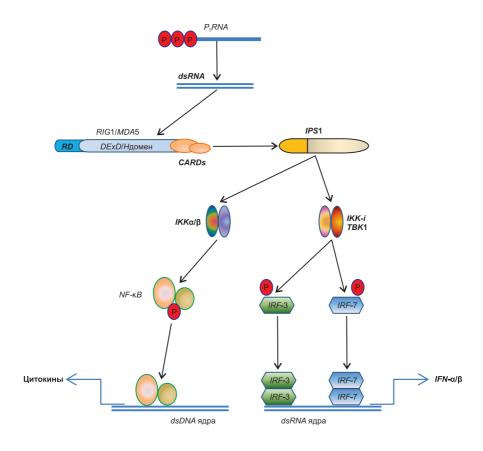
Как и другие цитокины, *IFN* образуются посредством мобилизации внутриклеточных регуляторных механизмов¹. Аналогичным образом реализуется и активность *IFN* при внедрении вируса в клетку-мишень. Известно, что ответы на вирус инициируются в результате его взаимодействия с конкретным клеточным рецептором, который имеет два домена: внеклеточный лигандсвязывающий и внутриклеточный киназный, который активируется после димеризации, индуцированной связанным лигандом.

Существует, по крайней мере, два основных пути индукции IFN— цитоплазматический и рецепторный. Первый путь реализуется через взаимодействие с цитоплазматическими рецепторами RIG-1 и MDA5, второй — через взаимодействие с Toll-подобными рецепторами (TLR). Цитоплазматический путь является филогенетически более древним.

Процесс экспрессии генов, кодирующих соответствующие цитокины, начинается с распознавания вирусной *RNA*. Последняя представляет собой, чаще всего, одно- или двухцепочечную молекулу, которая продуцируется вирусами в процессе репликации. Собственно, сама система распознавания «чужих» молекул развилась так, чтобы различать особенности организации клеточных и вирусных нуклеиновых кислот. В качестве чужеродных распознаются структуры, представляющие собой:

- длинные двухцепочечные РНК (это может быть только вирусный интермедиат, так как все клеточные РНК одноцепочечные или имеют очень короткие и высоко структурированные двухцепочечные участки типа «шпилек»);
- одноцепочечные РНК с 5'-концевым фосфатом (все клеточные мРНК несут на 5'-конце структуру кэпа 7-метилгуанозин);
- свободную ДНК в цитоплазме (вся ДНК клетки находится либо в ядре, либо в митохондриях); и ряд других структур, не типичных для клетки.

¹ Более подробные сведения о месте и роли интерферонов в иммунной реактивности изложены в превосходной монографии Ф.И. Ершова и О.И. Киселева «Интерфероны и их индукторы» [13].



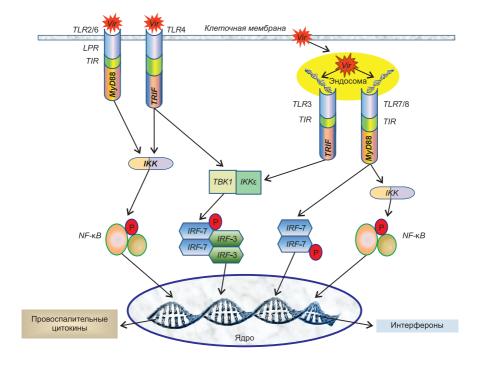
Puc. 23. Схема цитоплазматического цитокинового сигнального пути.

Односпиральная RNA вируса, фосфорилированная тремя фосфатами с 5'-конца (P3), дуплицируется и вступает во взаимодействие с рецепторами RIG-1 и/или MDA5, которые, в свою очередь, рекрутируют IFN- β промоторный стимулятор-1 (IPS1). Последний участвует в фосфорилировании и активации IFN-регулирующих факторов -3 и -7 (IRF-3/IRF-7) при участии IKK-i и серин-протеиновой-1 (TBK1) киназ. Фосфорилированные IRF-3 и IRF-7, в свою очередь, запускают экспрессию генов и синтез IFN 1-го типа. Одновременно происходит фосфорилирование и последующая диссоциация $I\kappa$ -B с высвобождением трансляционного комплекса NF- κ B, запускающего экспрессию генов и секрецию провоспалительных цитокинов. Для упрощения схемы ряд адаптерных молекул опущен

Такие структуры распознаются двумя цитоплазматическими рецепторами RIG-1 и MDA5, содержащими концевой RNA-хеликазный домен DExD/H, а также домены активации и рекрутирования каспаз (CARD). DExD/H вступает во взаимодействие с RNA, вызывая её переход в репликативное состояние, одновременно способствуя конформационным изменениям других молекул — RIG-1 и MDA5 с последующим продвижением CARD по эфферентным регуляторным путям (puc. 23).

По данным О. Такеиchi и S. Аkira, RIG-1 участвует в распознавании одноцепочечной РНК негативной полярности парамиксовирусов, ортомиксовирусов (вирусов гриппа) и рабдовирусов; MDA5 распознает одноцепочечную РНК позитивной полярности пикорнавирусов, а РНК флавивирусов и реовирусов может распознаваться как RIG-1, так и MDA5 [513]. Вместе с тем, цитоплазматический тип распознавания — не единственный в клетке, существует другой путь, реализуемый через TLR, при этом сравнительный анализ путей распознавания свидетельствует о том, что TLR-путь индукции гена IFN 1-го типа встречается значительно чаще ($puc.\ 24$) [401,513].

Считается, что *TLR*-зависимый путь эволюционно является более поздним, чем цитоплазматический. Тем не менее, оба пути активации клеток важны для распознавания возбудителей инфекции и формирования адекватного ответа, особенно если «раздевание» вируса происходит в эндосоме, где нет RIG-1 и MDA5, но присутствует четыре типа *TLR* — 3-й, 7-й, 8-й, 9-й [513]. Этот тип распознавания типичен также и для плазмоцитоподобных дендритных клеток, что свидетельствует о существовании в организме многоуровневой системы распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (РАМРs) [280,319,516]. Отметим, что если цитоплазматический путь характерен в большей мере для вирусов, то TLR-распознавание реализуется как для вирусов, так и для бактерий, при этом вирус может взаимодействовать как с поверхностными мембранными рецепторами, так и с внутриклеточными паттерн-распознающими рецепторами (PRRs). TLR состоят из двух доменов: трансмембранного (LRR — Leucine-rich repeat) и цитоплазматического (TIR — Toll-interleukin-1 receptor). Все они по локализации делятся на две подгруппы. TLR 1-й под-



Puc. 24. Схема TLR-зависимого пути распознавания вирусов.

Для упрощения схемы на ней не отображены механизмы созревания и секреции провоспалительных цитокинов (см. рис. 9, 10), а также не представлены точки приложения ингибиторов синтеза IFN белками вируса гриппа (Vir). Вирус может быть распознан непосредственно на внешней поверхности клеточной мембраны трансмембранным LRR доменом TLR, в данном примере TLR2/6 или TLR4. Сигнал транслируется на цитоплазматический TIR-домен, который, в свою очередь, активирует адаптерный белок МуD88. Затем, двигаясь по нисходящим путям, сигнал, в конце концов, фосфорилирует фактор трансляции NF-кB, который транслоцируется в ядро, где вызывает экспрессию генов провоспалительных цитокинов. Их дальнейший путь приведен на рис. 10. Кроме того, TLR4 может активировать комплекс киназ TBK1- $IKK\varepsilon$, которые фосфорилируют IFN-респонсивные факторы IRF-3 и IRF-7. В результате активации и фосфорилирования происходит их удвоение; комплекс мигрирует в ядро, где вызывает экспрессию и секрецию IFN 1-го типа. Вирус, захваченный эндосомой, ждет похожая судьба. В эндосоме происходит высвобождение и репликация RNA вируса, которая распознается TLR3 и/или TLR7/8, сходными путями переносится в ядро, где осуществляется экспрессия и секреция провоспалительных цитокинов и *IFN* [319,513]

группы локализованы на цитоплазматической мембране — TLR1, 2, 4, 5, 6, 10, а TLR 2-й группы (TLR3, 7, 8, 9) локализованы в цитоплазматических везикулах — эндосомах и эндоплазматической сети. Часть этих рецепторов, например TLR2, 4 и 5, распознают преимущественно продукты бактериальных клеток, тогда как TLR2 и 4 могут участвовать и в распознавании вирусных продуктов на поверхности клетки (см. рис. 24), а цитоплазматические TLR3, 7, 8 и 9 участвуют во внутриэндосомальном распознавании dsRNA, ssRNA и DNA с CpG-мотивом [125, 319]. Показано также, что TLR7/8 могут распознавать синтетические соединения, в частности обладающий выраженной противовирусной активностью препарат «Вартоцид» (имихимод) [68].

Активация TLR начинается со взаимодействия с PAMPs, каковыми могут быть вирусные продукты, например ssRNA с 5'-концевым фосфатом или dsRNA. В зависимости от типа TLR, для последующей передачи сигнала может использоваться белок MyD88, состоящий из N-концевого домена смерти (DD) и С-терминального домена (TIR), либо другой адаптер TRIF. В последующем при участии семейства киназ и адаптерных белков происходит диссоциация комплекса ІкВ, приводящая к высвобождению фактора трансляции NF-кВ и его транслокации в ядро. В последнем происходит переход DNA клетки-мишени в трансляционно активную форму с последующей экспрессией и секрецией незрелых форм провоспалительных цитокинов, созревающих уже с участием каспазы-1 (см. рис. 10). С другой стороны, TRIF рекрутирует семейство регуляторных факторов IFN — IRF-3 и IRF-7, которые подвергаются фосфорилированию, образуя трансляционные комплексы, мигрирующие в ядро, где они активируют DNA клетки-мишени на экспрессию и последующую секрецию IFN 1-го типа (см. рис. 24). Мы намеренно акцентируем внимание только на ключевых моментах, не детализируя все этапы нисходящего сигнального пути, чтобы не усложнять изложение процесса переноса сигнала от распознавания клеткой PRR до активации ядерной DNA.

Обсуждая роль IFN 1-го типа во врожденном иммунитете против вирусных инфекций, следует упомянуть еще один большой класс регуляторных противовирусных белков, получивших

название *IFN* 3-го типа, или *IFN*- λ [414]. В настоящее время выявлено и относительно хорошо изучено три вида *IFN*- λ — 1, 2 и 3. Недавно была открыта четвертая разновидность *IFN*- λ 4, однако его структура и функции еще не выяснены [586]. Синтез эндогенных *IFN* 1-го и 3-го типа индуцируется по похожим схемам, так как данные цитокины обладают сходными свойствами в регуляторных аспектах и биологических функциях. Различия состоят, прежде всего, в воспринимающих сигнал клеточных рецепторных белках. Так, сигнал с *IFN*- α / β передается через рецептор *IFN* λ R1, который состоит из двух цепей — *IL*-28 $R\alpha$ и *IL*-10 $R\beta$ [325].

Так же как и при взаимодействии с клеточными рецепторами IFN 1-го типа, лигирование IFNLR сопровождается активированием семейства тирозин-киназ — Янус-киназы 1 (JAK1) и нерецепторной тирозин-протеинкиназы 2 (Tyk2), образующих каскад. Последний приводит к фосфорилированию семейства STAT-1, -2, -3, которые затем связываются с IRF-9, образуя комплекс, названный индуцированным IFN-генным фактором 3 (ISGF3). Этот фактор после ряда преобразований транслоцируется в ядро, где связывается с ISRE (элемент, стимулированный IFN), при этом активируются гены, отвечающие за синтез IFN (puc. 25) [252,254,509].

Как можно видеть из приведенной схемы, отображающей только узловые точки регуляторного каскада, в процессах экспрессии и сигналинга IFN 1-го и 3-го типа имеется много общего, с связи с чем возникает вопрос о специфических отличиях этих цитокинов и их рецепторов. Иными словами, почему в организме существует две системы врожденной противовирусной защиты? Существенное различие этих рецепторов состоит, прежде всего, в том, что IFNAR является более универсальным и экспрессируется практически во всех типах клеток, тогда как IFN— в основном на эпителии слизистой оболочки кишечника и в меньшей степени — в нейтрофилах DC и эпителии бронхолегочных путей [224,433,586].

Экспрессия и секреция IFN- $\alpha\beta$ сопровождается выработкой семейства провоспалительных цитокинов TNF, IL- 1β и IL-6, или хемокинов, таких как CCL2 и CXCL1, тогда как IFN- λ не обла-

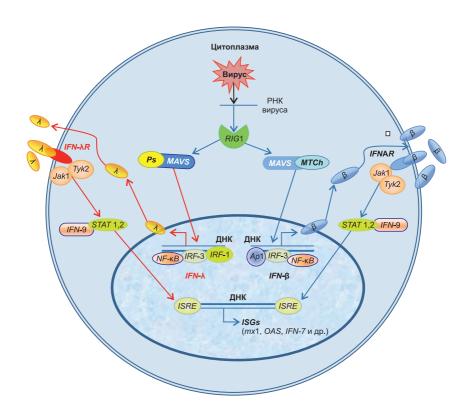


Рис. 25. Некоторые функциональные различия действия IFN-αβ и IFN-λ.

Вирус (например, вирус гриппа), проникнув в клетку, высвобождает РНК, которая распознается соответствующим PRR (RIG1, TLR и др). Затем сигнал транслируется на MAVS пероксисомы (PS) или митохондрии (MTCh), далее он транслоцируется в ядро, где происходит экспрессия и синтез либо IFN- λ (сигнал с пероксисомного MAVS), либо IFN- $\alpha\beta$ (сигнал с митохондриального MAVS). В первом случае в экспрессии IFN- λ участвуют IRF-1, IRF-3 и NFкB, во втором — AP1, IRF-3 и NFкB. Секретированный IFN- λ примирует IFN- $\alpha\beta$ взаимодействуют с сигнальными молекулами JAK1 и Tyk2, фосфорилируют STAT-1 и -2, которые, взаимодействуя с IRF-9, образуют комплекс ISGF3. В свою очередь, ISGF3 запускает ISRE, результатом чего является экспрессия множества ISG, в том числе mx1, OAS, IFN-7 и др. [адаптировано по 204, 324, 414, 440, 509, 586]

дает подобной способностью [586]. Было показано, что мыши, нокаутные по IFNAR, сохраняли способность контролировать репликацию ротавируса в кишечнике без выраженной провоспалительной реакции. В случае же отсутствия экспрессии IL-28Ra у животных эффективный противовирусный ответ не развивался. Показано, что системное введение IFN- λ (но не IFN- β) также способствовало подавлению репликации ротавируса в кишечнике [443]. При этом было отмечено, что эпителиальные клетки кишечника и печени в ответ на внедрение вирусов продуцируют большее количество IFN-\(\lambda\) по сравнению с IFN 1-го типа [368, 475]. Таким образом, функция IFN-х имеет преимущественно противовоспалительную направленность и ингибирует репликацию вируса другим путем, отличным от *IFN*-αβ. Кроме того, этот цитокин способен регулировать нетрансляционный сигнальный путь в нейтрофилах кишечника, который уменьшает продукцию реактивных форм кислорода (ROS) и их (нейтрофилов) дегрануляцию, в ответ на провоспалительный стимул или фагоцитоз [149].

Как уже отмечено выше, наибольшая противовирусная активность IFN-х наблюдается не только в кишечном эпителии, но в не меньшей степени и в эпителии дыхательных путей [391]. В этой связи вполне логично считать, что этот тип *IFN* играет неизбыточную роль в защите организма от заболеваний, вызванных вирусами гриппа и другими возбудителями респираторных инфекций [191, 292, 391, 559]. Исследования N.A. Jewell и соавт. [292] показали, что в ответ на вирус гриппа организм продуцирует не только IFN- α/β , но и IFN- λ . Так, в частности, было установлено, что в ответ на интраназальное заражение мышей вирусом гриппа A/WSN/33 (H1N1) в дозе 10 PFU/мл, содержание IFN-λ в бронхоальвеолярном лаваже на несколько порядков превышало содержание IFN-а при их определении в динамике через каждые 24 ч в течение 4 сут. Эти данные позволили авторам сделать заключение о том, что «только IFN-х может защитить мышей от инфекции вируса гриппа А, даже если используются вирулентные адаптированные мышиные штаммы» [292]. Было также показано, что IFN-х появляются уже в ранней фазе гриппа и подавляют первоначальное распространение вируса, но без активации воспаления [231]. Последнее особенно важно, поскольку неконтролируемая воспалительная реакция может стать причиной летального исхода. Интересно, что *IFN*-аβ появляются позднее и не только усиливают противовирусное действие, но и формируют провоспалительную реакцию, которая может послужить одной из причин развития постинфекционных осложнений [191].

Цитированные данные согласуются с ранее установленным фактом, что уровень IFN- λ в бронхоальвеолярном лаваже коррелировал и с защитой мышей, в том числе при летальной инфекции [310]. Эти данные согласуются также с другими исследованиями, свидетельствующими о том, что именно IFN- λ 1 (но не IFN- β) преимущественно определяет защиту животных от вируса гриппа [318,557]. На наш взгляд, выявленные закономерности и оценка роли IFN- λ позволяют несколько иначе взглянуть на терапевтические свойства лекарственных средств для заместительной терапии, содержащих в своем составе IFN- α / β .

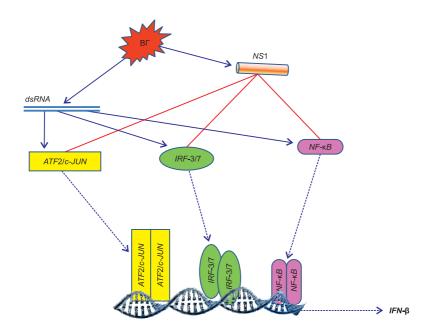
Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что *IFN* 1-го и 3-го типа реализуют свои регуляторные возможности при помощи сходных, но не идентичных регуляторных путей, имеющих определенные и весьма значимые различия их биологических свойств. Таковы в самых общих чертах нисходящие сигнальные пути регуляции интерферонов, лежащие в основе ответа организма на внедрение патогенного возбудителя. Как можно видеть, организм использует два пути защиты — синтез IFN-λ, обладающего противовирусной активностью, IFN-α/β, который, наряду с противовирусным, обладает еще и провоспалительным свойством, проявляющимся выработкой семейства провоспалительных цитокинов. С другой стороны, IFN обоих типов способны активировать такие противовирусные агенты, как RNAактивированная протеинкиназа (РКR), подавляющая трансляцию посредством фосфорилирования фактора инициации синтеза белка eIF-2α, Mx-белки, ингибирующие синтез RNA, семейства 2'-олигоаденилат синтетазы-1 (OAS) и RNA азы L, которые опосредуют деградацию RNA, продукцию 25-гидроксихолестерина, обеспечивающего повышенную ригидность клеточных мембран, что сопровождается аутофагией и апоптозом клеток.

IFN активирует также многочисленные апоптотические пути, приводящие к гибели зараженных вирусами клеток. Кроме того, он предотвращает образование вирионов и почкование вирусов. Все эти механизмы, взятые вместе, ингибируют синтез вирусных (и организменных) белков и снижают репликационную активность вирусных RNA [122, 186, 315, 433]. Однако подобная защита является достаточно жесткой и в отношении собственного организма, практически инициируя блокаду синтетической активности и клеточного метаболизма. К счастью, система регуляции иммунного ответа устроена так, что продолжительность выработки эндогенных IFN при вирусных инфекциях весьма невелика (часы или сутки). Но о потенциально негативном и даже опасном воздействии IFN на организм необходимо помнить при назначении заместительной интерферонотерапии.

Система IFN представляет собой эффективный способ защиты, позволяющий локализовать и даже уничтожить вирус. Однако вирусы в процессе эволюции выработали способы, позволяющие если не полностью подавить, то существенно снизить эффективность интерфероновой защиты [118, 333]. Ранние исследования показали, что IFN-α/β активно секретируются в ответ на введение инактивированного вируса [279]. Однако позже было установлено, что живой полноценный вирус индуцировал синтез только небольшого количества *IFN*-α/β [278]. Стало понятно, что вирус гриппа обладает какими-то факторами, подавляющими способность организма защищаться от вторжения вируса, включая выработку *IFN*. Позднее было установлено, что таким фактором является неструктурный белок вируса — NS1 [118, 333]. Известно, что вирус гриппа является слабым индуктором IFN-В вследствие того, что он способен подавлять IFN этого типа посредством блокирования активности адаптерного белка IRF-3 [514]. Этот вывод был подтвержден методом инфицирования клеток линии НЕС-1b вирусом гриппа, не содержащим NS1 (delNS1). В результате инокуляции в культуру клеток delNS1 наблюдали активную секрецию IFN-α/β в высокой концентрации, сопровождавшуюся ингибированием репликации дефектного вируса [514]. Установлено, что в основе ингибирующей активности возбудителя гриппа лежит связывание белком NS1 вирусной двухспиральной RNA, что затрудняет её распознавание внутриклеточными PRR или иными «датчиками» регуляторного каскада, в частности уже упоминавшимся IRF-3 [333].

Как видно из приведенной схемы (рис. 26), NS1 играет центральную роль в защите вируса гриппа от действия системы врожденного иммунитета хозяина, реализуемой, в первую очередь, через систему IFN. Как указано выше, транскрипционный фактор NF-кВ экспрессируется в ответ на заражение вирусом гриппа, причем избыточное накопление вирусных белков, таких как NP, M и HA, сопровождается более активным высвобождением NF-кB за счет фосфорилирования ингибитора IкB киназным комплексом *IKK*, который, в свою очередь, активируется *PKR* [139]. В этих условиях NS1, связываясь с dsRNA, может предотвращать активацию PRK и, соответственно, блокировать последующие этапы сигналинга, включая диссоциацию ІкВ [559]. С другой стороны, транскрипционный компонент ATF2/cJUN представляет собой полифункциональный протеин, запускающий множество регуляторных комплексов, определяющих противовоспалительный ответ системы врожденного иммунитета. Наконец, факторы IRF-3 и IRF-7 непосредственно регулируют экспрессию генов IFN 1-го типа [153]. Исследования показали, что NS1 блокирует активность перечисленных трансляционных факторов и подавляет зависимую от фосфорилирования их миграцию в ядро клетки с последующим ингибированием эффективных механизмов цитокинового ответа (см. рис. 26).

Предполагается, что NS1, наряду с другими вирусными продуктами, может непосредственно служить отражением патогенности вируса. Чем сильнее антагонистическая активность NS1, тем глубже депрессия продукции IFN- α/β . Более того, накопление NS1 в клетках-мишенях может быть связано с регуляцией и подавлением экспрессии многих провоспалительных цитокинов и молекул активации дендритных клеток, что неизбежно сопровождается утяжелением клинического течения вирусной инфекции. Так, например, NS1 высокопатогенных штаммов птичьего гриппа H5N1 способен усиливать провоспалительный ответ инфицированных макрофагов, что, как представляется, может способство-



Puc. 26. Схема ингибирования синтеза *IFN* неструктурным белком *NS1* вируса гриппа.

В инфицированной клетке-мишени вирус реплицируется, образуя при этом dsRNA, которая активирует транскрипционные факторы ATF2/cJUN, IRF-3/7 и NF-кB. Это сопровождается синтезом IFN- β . NS1, также секретирующийся вирусом в процессе репликации, связывается с указанными выше транскрипционными факторами и блокирует их, вследствие чего нарушается или ингибируется экспрессия генов и синтез белка IFN- β . Синими стрелками показаны проходящие сигналы, красными линиями — блокирующие сигналы, штриховыми синими стрелками — блокированные пути передачи сигнала или синтеза белка [по 559]

вать высокой летальности от инфекции [171,485]. Не случайно в настоящее время ведутся активные поиски препаратов, специфически блокирующих *NS*1, что в перспективе сводится к получению универсального лекарственного препарата против всех типов вируса гриппа [214].

Одним из таких соединений, способных блокировать активность NS1, является эпигаллокатехин галлат и его производные [172]. Это группа соединений, содержащихся в зеленом чае,

которая в настоящее время активно тестируется в отношении противоопухолевой и противовирусной активности. Надо отметить, что, наряду с NS1, в качестве мишени для эпигаллокатехина галлата предлагались также вирусный гемагглютинин [302,497] и полимеразный комплекс [338]. Так что на сегодняшний день однозначно установлен лишь сам факт наличия у него вирус-ингибирующей активности, а вопрос о конкретной мишени (или мишенях) остается открытым.

Как уже говорилось, вирус гриппа, не содержащий NS1, активирует синтез IFN- α/β , но его интерфероногенная активность значительно усиливается при дополнительной УФинактивации вируса. Это свидетельствует о том, что, кроме неструктурного белка, в вирионе существуют и другие ингибиторы выработки IFN [374]. Одним из таких кандидатов может быть RdRp и, в частности, один компонент из этого семейства белков РВ1-F2 — небольшой белок, содержащий около 90 аминокислотных остатков и кодируемый альтернативной открытой рамкой считывания RNA PB1 [542]. С помощью проточной цитометрии авторы смогли установить, что PB1-F2 ингибирует MAVS-опосредованный синтез IFN- α/β , уменьшая при этом потенциал митохондриальной мембраны, компоненты которой — митохондриальный аденин-нуклеотидный транслокатор 3 (ANT3) и зависящий от напряжения анион-канал 1 (VDCA1) — играют важную роль в процессах апоптоза зараженной клетки-мишени [511]. Интересно отметить, что вирус гриппа, не содержащий PB1-F2, демонстрировал меньшую летальность, чем дикий штамм [167].

Таким образом, продукт альтернативного сплайсинга гена PB1-F2, как и неструктурный белок NS1, способен ингибировать экспрессию и выработку IFN- α/β , что может иметь существенное значение для определения тяжести пандемического гриппа и послужить предпосылкой для конструирования новых и совершенствования существующих противовирусных препаратов. В качестве терапевтического подхода для ингибирования PB1-F2 С. Cheng и соавт. [169] предложили использовать небольшую интерферирующую RNA для таргетирования перекрывающихся генов PB1 и PB1-F2. Показано, что применение этого подхо-

да позволило заметно снизить уровень апоптоза в клетках A549, а также получить отчетливое снижение титра вируса при культивировании в РКЭ.

Резюмируя представленные данные, можно сделать вывод о ведущей роли системы *IFN* в формировании врожденного иммунитета к вирусу гриппа. С другой стороны, выработанные вирусом в процессе эволюции способы ингибирования интерфероногенеза и «ускользания» от противовирусного действия этих белков могут оказывать влияние на течение и исход инфекционного процесса, особенно в случае заражения хозяина (человека, животного, птицы) пандемическим штаммом. Не случайно одним из направлений противовирусной терапии стало применение экзогенного *IFN*, преимущественно α и β субтипов, для подавления репликации вируса. Той же цели служат и интенсивно разрабатываемые, преимущественно в России, индукторы IFN, которые в идеале могли бы послужить если не адекватным, то, как минимум, значимым фактором оптимизации клеточных реакций, направленных на преодоление интерферон-ингибирующего действия вирусных белков (табл. 6).

Первоначально в качестве источника экзогенного IFN применяли препарат, полученный из крови человека, выпускающийся до сих пор под названием «Интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий». Как указано в официальной инструкции, препарат предназначен «для профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций путем распыления или закапывания водного раствора». Его рекомендуют применять в дозе 0,25 мл (250–1000 Ед) 5–6 р/сут. Этот препарат применялся, в основном, в СССР, хотя имеются отдельные исследования других авторов. По информации J. Imanishi и соавт. [276], для профилактики гриппа и ОРВИ применяли экзогенный лейкоцитарный IFN интраназально в каплях 1 р/сут с начала декабря 1977 г. до конца марта 1978 г. При этом не было обнаружено существенного влияния на титр антител к гемагглютинину, хотя повышение титров антител к вирусу парагриппа 2-го типа было меньше в группе пациентов, получавших IFN. Лихорадка была отмечена только в группе плацебо, субъективные жалобы достоверно чаще регистрировали

Таблица 6. Препараты рекомбинантного интерферона, допущенные к обращению на территории РФ [13]

Название	Состав	Лекарственная форма	Показания к применению
Берофор	Человеческий рекомбинантный IFN - $lpha$ 2 c	Флаконы, содержащие 2,5 и 5,0 млн МЕ; ампулы, содержащие 1,5 млн МЕ	Гепатит B , опоясывающий лишай, генитальные бородавки, ювенильный папилломатоз гортани
Бетаферон	Рекомбинантный <i>IFN</i> -β	Лиофилизат активностью 6 и 9 мл МЕ/флакон	Заболевания вирусной этиологии (герпес, гепатиты, грипп), некоторые онкологические заболевания, рассеянный склероз
Виферон- мазь	Человеческий рекомбинантный <i>IFN</i> -α2	Мазь, содержащая человеческий рекомбинантный IFN - α в дозе $40000ME/r$, α -токоферол ацетат	Герпетические поражения кожи и слизистой оболочки
Виферон	Человеческий рекомбинантный IFN-α2	Свечи, содержащие 150 000 МЕ/г (виферон-1), 500 000 МЕ/г (виферон-2), 1 000 000 МЕ/г (виферон-3) и 3 000 000 МЕ/г (виферон-4), α-гокоферол ацетат и масло какао	Грипп и ОРВИ, вирусная, бактериальная и хламидийная пневмония, менингит, сепсис, внутриутробная инфекция, вирусные гепатиты B , C и D у детей, хронический вирусный гепатит, цирроз печени у взрослых
Гриппферон	Человеческий рекомбинантный <i>IFN</i> -α2	Раствор, 10 000 МЕ/мл — 5 мл поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и трилон Б	Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у детей и взрослых на ранних стадиях заболевания

Инрек	Человеческий рекомбинантный IFN-α2	Флаконы, содержащие 3 млн МЕ, для приготовления глазных капель (650 000 МЕ/мл) и аэрозоля (250 000 МЕ/мл), крем (20 000 МЕ/г) на гидрофильной основе	Острый и хронический гепатит <i>B</i> , герпетические поражения кожи, глаз и половых органов, респираторные инфекции, корь, паротит, лихорадка Денге, подошвенные и ладонные бородавки, папилломатоз гортани
Интераль	Человеческий рекомбинантный <i>IFN</i> -α2	Лиофилизат в ампулах Острый лимфобластный лейко: по 500 000, 1, 3, 5 млн МЕ, в период ремиссии (в составе стабилизированного человеческим комплексной терапии), острый донорским альбумином 5 мг/мл донорским альбумином 5 мг/мл хронический гепатит В и D, ви кератит, конъюнктивит, рак почятокные опухоли кожи Капоши, миелолейкоз, рассеянного склероз	Острый лимфобластный лейкоз в период ремиссии (в составе комплексной терапии), острый и затяжной вирусный гепатит B , хронический гепатит B и D , вирусный кератит, конъюнктивит, рак почки, злокачественные опухоли кожи, саркома Капоши, миелолейкоз, рассеянный склероз
Интерген	Человеческий рекомбинантный IFN-α2	Мазь, содержащая 20 000 ME/г	Герпетические поражения кожи и слизистой оболочки, опоясывающий лишай, везикулярный стоматит, грипп, ОРВИ
Интрон А	Человеческий рекомбинантный IFN - α 2 b	Лиофилизат во флаконах по 1, 3, 5, 10 и 30 млн МЕ	Вирусный гепатит $B, C, D,$ герпетические поражения глаз и половых органов, папилломавирусная инфекция, СПИД

Окончание табл. 6

Название	Состав	Лекарственная форма	Показания к применению
Инфагель	Человеческий рекомбинантный <i>IFN-α2b</i>	Гель (10000 МЕ/г) на основе гидроксида алюминия	Грипп, ОРВИ, герпес; обладает противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью
Кипферон	Человеческий рекомбинантный <i>IFN-</i> α2	Свечи, содержащие смесь IgM , IgG , IgA из плазмы крови человека и IFN	Свечи, содержащие смесь IgM , IgG , IgA из плазмы крови человека в том числе с явлениями дисбактериоза и IFN влагалища, вульвовагинит, цервицит и эрозия шейки матки
Липинт	Человеческий рекомбинантный IFN - α 2 в форме липосом	Липосомальный лиофилизат рекомбинантного человеческого IFN - α 2 (500000 ME) и витамины E (10 мг) и C (1,5 мг) во флаконе	Острый и хронический гепатит B , в том числе осложненный гломерулонефритом
Петинтрон	Человеческий рекомбинантный IFN - α 2, конъюгированный с монометоксиполи- этилентликолем	Лиофилизат, по 50, 80, 100, 120, 150 мкг во флаконах	Гепатит <i>С</i>
Риальдирон	Человеческий рекомбинантный <i>IFN-α2b</i>	Лиофилизат, содержащий 1, 3, 6, 9, 18 млн МЕ <i>IFN</i>	Лиофилизат, содержащий 1, 3, 6, 9, клещевой энцефалит, волосатоклеточный лейкоз, хронический миелолейкоз, СПИД-ассоциированная саркома Капоши, кожная <i>T</i> -клеточная лимфома, злокачественная меланома

Реаферон	Человеческий рекомбинантный <i>IFN-</i> α2b	Лиофилизат, содержащий 5 тыс., 1, Острый и хронический активный 3, 5 млн МЕ/ампулу кератоконъюнктивит, кератоувеит кератоконъюнктивит, кератоувеит новенильный папилломатоз гортан	Острый и хронический активный гепатит B , менингоэнцефалит, кератит, кератоконьюнктивит, кератоувеит, ювенильный папилломатоз гортани
Реаферон-ЕС	Реаферон-ЕС Человеческий рекомбинантный IFN - $\alpha 2b$	Лиофилизат в ампулах по 500 тыс., Детям: лимфобластный лейкоз на 1, 3, 5 млн МЕ тапилломатоз гортани; взрослым: острый вирусный тепатит В и С, хронический активный гепатит В, С и D, грипп, инфекции, вызвання аденовирусами, лаграмиксовирус микоплазменные менингоэнцефал	Детям: лимфобластный лейкоз на 4—5-м месяце ремиссии, ювенильный папилломатоз гортани; взрослым: острый вирусный гепатит В и С, хронический активный гепатит В, С и D, грипп, инфекции, вызванные аденовирусами, энтеровирусами, герпес-вирусами, парамиксовирусами, микоплазменные менингоэнцефалиты
Роферон-А	Человеческий рекомбинантный IFN-α2 <i>а</i>	Лиофилизат во флаконах, содержащий 3, 9, 18 млн МЕ, шприц-тюбик, содержащий 3, 4, 5, 6 или 9 млн МЕ; шприц-ручка, содержащая 18 млн МЕ	Вирусные гепатиты, герпес глаз и половых органов, папилломавирусные инфекции, новообразования лимфатической и кроветворной систем, солидные опухоли, СПИД

в группе плацебо, чем у пациентов, получавших *IFN*. Автор посчитал, что профилактическое введение человеческого лей-коцитарного *IFN* может способствовать снижению заболеваемости респираторными инфекциями.

Эффективность рекомбинантного и нативного IFN также оценивали на макаках циномолгусах при заражении вирусом птичьего гриппа H5N1. IFN применяли перорально в дозе 62,6 мкг/кг массы тела. Наибольшие изменения при использовании нативного препарата были выявлены в легочной ткани при осложненном течении заболевания. На фоне проводимой терапии наблюдали существенное снижение альвеолярного интерстициального отеков, ктох этом было при выявлено снижения вирусной нагрузки в тканях легких [503]. Предполагалось, что экзогенные *IFN*s могут найти применение при тяжелых формах гриппа (в том числе птичьего) в случаях, когда вирус резистентен к прямым противовирусным средствам и/или при отсутствии соответствующей противогриппозной вакцины.

Вместе с тем, следует иметь в виду, что терапия рекомбинантными IFN 1-го типа сопряжена с различными нарушениями иммунорегуляции, поскольку кратность и дозы введения IFN никак не «синхронизируются» с эндогенной выработкой цитокинов. По существу, экзогенное введение *IFN*s, образно говоря, поддерживает организм в болезненном состоянии. Именно провоспалительная гиперцитокинемия в настоящее время называется в качестве ведущей причины развития синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. Крайним проявлением неконтролируемой гиперцитокинемии является «цитокиновый шторм», нередко сопровождающий тяжелые формы гриппа [196, 489, 590]. В этой ситуации применение экзогенных IFN 1-го типа не только не ослабит, но, напротив, может усугубить течение инфекции. Это правило справедливо и при воспалительных процессах другого генеза. Поэтому IFN противопоказаны при беременности, психических заболеваниях, в том числе эпилепсии (возможно их обострение), тяжелых формах аллергических заболеваний, патологиях сердца, печени, почек. С другой стороны, снижение дозы препаратов рекомбинантных *IFN* в попытке снизить риск побочных явлений существенно уменьшает их терапевтическую эффективность [13,293,300,364]. Не исключено также иммунное отторжение экзогенных *IFN* вследствие формирования нейтрализующих антител к вводимому рекомбинантному препарату [503]. Все эти обстоятельства послужили предпосылкой для разработки препаратов-индукторов эндогенного *IFN*, которые, как предполагалось, окажутся более безопасными и не будут вызывать нежелательных явлений.

Согласно Регистру лекарственных средств России (https://www.rlsnet.ru), разрешены к клиническому применению индукторы синтеза эндогенного IFN, содержащие пять субстанций, выпускаемых под 17 торговыми наименованиями (maбn. 7).

Кагоцел. По химической структуре препарат представляет собой сополимер госсипола, весьма токсичного полисахарида хлопчатника, и карбоксиметилцеллюлозы (см. табл. 7). В базе данных https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ приведено 20 статей, опубликованных только в русскоязычных журналах. Разработчики позиционируют его как эффективный и безопасный индуктор эндогенного *IFN*-α. Считается, что полисахарид госсипол присутствует в виде компонента, сополимеризованного через ковалентные связи с относительно нейтральным носителем карбоксиметилцеллюлозой. Количество госсипола в сополимере, по данным производителя, составляет около 3 %.

Экспериментальные исследования, выполненные компанией-производителем в рамках доклинических исследований, показали, что препарат индуцировал выработку эндогенного IFN 1-го типа через 12 ч после его внесения в культуру клеток L929 и M-19, при этом было достигнуто существенное увеличение максимальных титров IFN, достигавшее соответственно 2 048 и 2 560 мкг/мл (в норме до 8 мкг/мл). Максимальные титры IFN (1 280 мкг/мл) в сыворотке крови у мышей отмечены после внутрибрющинного введения препарата в дозе 100 мг/кг массы тела. Несколько неожиданными оказались данные, что такое же количество IFN 1-го типа вырабатывалось при пероральном применении Кагоцела в десятикратно меньшей дозе (10 мг/кг). К сожалению, авторы никак не комментируют эти данные [29, 56].

Таблица 7. Индукторы IFN, разрешенные к применению для терапии ОРВИ на территории РФ (по данным регистра лекарственных средств России https://www.rlsnet.ru)

Наимено- вание	Химическое название или формула	Торговые названия	Механизм действия и показания
Кагоцел	Сополимер госсипола с карбоксиметил-целлюлозой	Кагоцел, Мегосин-мазь	Неизвестен; профилактика гриппа и ОРВИ
Меглюмина акридон- ацетат	_	Циклоферон	Неизвестен; в составе комплекс- ной терапии гриппа и ОРВИ
Оксодигидро- акридинил- ацетат натрия	_	Неовир	То же
Рибонуклеат натрия	Натрия рибонуклеат	Акавия, Натриевая соль двухспиральной рибонуклеиновой кислоты, Ридостин, Ларифан	Идукция выработки IFN по неизвестному механизму, стимурирует фагоцитоз; профилактика и лечение гриппа, ОРВИ, герпеса, в том числе генитального
Тилорон	2,7-бис [2- (диэ- тиламино) эток- си] флуорен-9-он дигидрохлорид	Актавирон, Амиксин, ОРВИС-иммуно, Лавомакс тилаксин, Тилорам, Тилорон-СЗ, Тилорона дигидрохлорид	Индукция выработки IFN 1-го и 2-го типа, обладает противоопухолевым и противовоспалительным свойствами; профилактика и лечение гриппа и ОРВИ, гепатита A, B, C, герпетической инфекции, вирусного энцефаломиелита, хламидиоза

Наимено- вание	Химическое название или формула	Торговые названия	Механизм действия и показания
Деринат	Дезоксирибону-клеат натрия	Деринат	Активация Toll- подобных рецепторов; профилактика и лечение ОРВИ, воспалительные и дистрофические процессы при офтальмологической патологии, воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта, комплексная терапия острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, грибковые, бактериальные и другие инфекции слизистой оболочки в гинекологии

Кроме индукции IFN 1-го класса, Кагоцел активировал секрецию IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18 в клетках линии MT-4 либо ингибировал синтез IFN- γ , IL-2, IL-6 и IL-10 [26]. Эти данные вполне согласуются с представлением о провоспалительном потенциале индуцируемого Кагоцелом IFN 1-го типа, в частности при неосложненном гриппе на 5-е сутки и особенно при выздоровлении. Одновременно с этим снижалась длительность основных клинических симптомов (по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо) в среднем на 1-2 дня. Это позволило утверждать, что Кагоцел является явным индуктором экзогенного IFN 1-го типа [29,31]. К сожалению, не удалось найти корректных убедительных данных относительно эффективности применения Кагоцела при лечении осложненных форм гриппа.

Кроме того, известно, что входящий в препарат госсипол, даже в низкой концентрации, обладает сперматотоксичностью, вследствие чего его одно время предлагалось применять в качестве мужского противозачаточного средства (что, кстати, и практиковалось в стародавние времена во многих странах Азии для снижения рождаемости). Показано, в частности, что даже низкая доза госсипола угнетает активность сперматозоидов в придатках яичка и семенной жидкости, а также негативно влияет на тестикулярные сперматиды [363]. Сперматотоксичная доза для крыс составляет 15–30 мг/кг в день [556] — доза, разумеется, большая, но не невозможная. Показано, что при введении госсипола в дозе 8 мг/кг в день быкам наблюдали только обратимые изменения сперматогенеза, хотя отдаленные результаты авторы не приводят [250].

В процессе доклинических исследований были изучены токсические свойства содержащего госсипол лекарственного средства «Кагоцел» на крысах. Препарат вводили в терапевтических и десятикратных им дозах в течение цикла сперматогенеза (48 сут). Было установлено, что препарат не влиял на способность спаривания, не подавлял сперматогенез и не оказывал неблагоприятного влияния на потомство. Однако нелишне заметить, что авторы не исследовали возможных неблагоприятных реакций в отдаленном периоде и исследования выполнены без учета спермального цикла (в среднем 72 дня). Подчеркнем, что все исследования выполнены на крысах без привлечения необходимых в таких случаях более адекватных моделей и нескольких видов животных [29].

Можно предполагать, что возможные токсические эффекты Кагоцела являются сдерживающим фактором к более широкому применению препарата за пределами России и стран СНГ. Ограничивает внедрение Кагоцела в медицинскую практику недостаточное количество качественных клинических исследований эффективности и безопасности препарата для людей. В целом Кагоцел представляется достаточно эффективным препаратом (если главной переменной является уровень индукции синтеза эндогенного *IFN* 1-го типа), однако для окончательной оценки баланса польза—риск необходимы дополнительные, в том чис-

ле рандомизированные двойные слепые, испытания по оценке влияния на мужскую репродуктивную функцию, в том числе на фоне достаточно распространенной на сегодняшний день патологии сперматогенеза. Препарат зарегистрирован и выпускается только в $P\Phi$ и, по данным мониторинга, вызывает неоднозначную реакцию у потребителей.

Меглумина акридонацетат. В 1976 г. М. J. Кгатег и соавт. [327] опубликовали данные, касающиеся противовирусных свойств натриевой соли 10-карбоксиметил-9-акриданона (КМА), согласно которым внутрибрюшинное введение препарата защищало не менее 50% мышей, инфицированных вирусами лихорадки леса Семлики, коксаки В1, западного энцефаломиелита лошадей, простого герпеса и оспы. Защитный эффект против вирусов гриппа А/Азия/J305 (H2N2) и коксаки А21 был меньше, но оставался статистически значимым. Подкожное и пероральное введение при инфекции коксаки А1 и вирусов простого герпеса было менее эффективно, но все равно статистически значимо в сравнении с контрольной группой животных.

Четырьмя годами позже другая группа исследователей подтвердила высокие индуцирующие свойства КМА в отношении эндогенного синтеза IFN [524]. Это соединение способствовало повышению концентрации IFN до $400\,000$ ед/мл у мышей через 2-3 ч после внутрибрюшинного введения. При пероральном введении индуцирующая активность соединения была заметно ниже, но, тем не менее, содержание IFN в сыворотке достигало $6\,400$ ед/мл плазмы. В 1985 г. А. D. Inglot и соавт. [277] сообщили о том, что несколько модифицированное соединение — 9-оксо-10-акридинуксусная кислота — оказалось очень мощным индуктором IFN у взрослых мышей линии Balb/c.

В 1993 г. Л.Е. Алексеевой и соавт. был получен патент № 3026198 «*N*-метил-n-(d-глюкопиранозил) аммония-2-(акридон-9-он-10-ил)ацетат (циклоферон), обладающий интерфероногенной, противовирусной, в том числе анти-ВИЧ, антипаразитарной, аптипротозойной и радиопротекторной активностью» (приоритетная справка от 01.04.1993). С этого момента начинается история циклоферона — одного из наиболее активно

продвигаемых индукторов синтеза эндогенного IFN, причем абсолютное большинство работ выполнено отечественными исследователями.

Препарат прошел доклинические испытания при моделировании широкого спектра вирусных и бактериальных инфекций [3,37,77], в том числе при гриппе и ОРВИ [28]. Уже в первых работах была показана способность циклоферона, вводимого мышам в дозе 100–800 мг/кг, индуцировать выработку *IFN*, концентрация которого в сыворотке экспериментальных животных доходила до 400 000 МЕ/мл [36]. При введении циклоферона мышам, инфицированным вирусом гриппа, препарат вызывал экспрессию и синтез эндогенного *IFN*, снижал смертность и подавлял инфекционную активность вируса, при этом не было обнаружено влияния на частоту развития хронических поражений легких [82].

В мультицентровом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании оценивали эффективность применения таблетированной формы циклоферона с результатами приема симптоматических средств для профилактики и лечения на фоне сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ. Циклоферон применяли для лечения и профилактики (т. н. экстренная профилактика при появлении в семье заболевшего ОРВИ) в дозе 10 мг/кг 2080 пациентам (основная группа). Другая группа пациентов (1637 чел.) с той же целью получала поливитаминно-минеральный комплекс (группа сравнения). У больных основной группы температура 38,5°C была отмечена в 77,2% случаев и только у 22,8% температура превышала 38,6°C. В группе сравнения температура более 38,6°C была отмечена у 51,5% пациентов (различие достоверно). Частота осложнений у больных основной группы составила 2,2%, контрольной группы — 21,4%. Авторы сделали вывод о том, что применение циклоферона снижает тяжесть течения респираторной инфекции и способствует достоверному уменьшению числа осложнений [78]. Аналогичные или близкие результаты были получены и в других клинических наблюдениях, в том числе у детей [3,27,28,58].

Циклоферон показан взрослым и детям с 4 лет в комплексной терапии ВИЧ-инфекции, гриппа и ОРВИ, вирусного гепатита *A*,

B и C, герпетической инфекции и некоторых других вирусных инфекциях. Препарат включен в российский список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

По состоянию на 2018 г., препарат не разрешен к клиническому применению в США, Канаде, Европе, странах Южной Америки и Австралии. В США препараты на основе акридонуксусной кислоты не прошли всего комплекса клинических исследований из-за достаточно высокой токсичности и неудовлетворительного профиля безопасности. Исследования, выполненные в Бразилии, также не дошли до фазы регистрации препарата. Возможно, это связано, в том числе, и с политикой производителя, не ставившего задачу выведения препарата на западный рынок, или с какими-то иными причинами.

Неовир (оксодигидроакридинилацетат натрия) — еще один препарат из группы акридонацетатов. По своим свойствам близок к циклоферону и может применяться по тем же показаниям [22].

Препараты акридонуксусной кислоты получили широкое распространение на российском рынке. К сожалению, вероятно в силу объективных обстоятельств (собственная система регистрационных действий, принятая в СССР и России в 80–90-е гг. прошлого века, не гармонизированная с аналогичными процедурами в других странах), они (как, впрочем, и многие другие препараты) не были исследованы в сравнительных испытаниях надлежащего качества, что в настоящее время несколько ограничивает доверие к ним со стороны специалистов по доказательной медицине.

Рибонуклеат натрия (Акавия, натриевая соль двухспиральной рибонуклеиновой кислоты, Ридостин, Ларифан). Хотя Регистр лекарственных средств России позиционирует натриевую соль рибонуклеиновой кислоты в качестве стимулятора фагоцитоза и средства повышения устойчивости организма к инфекциям, в том числе индуктора синтеза эндогенного *IFN*, нам удалось найти только одну статью, имеющую отношение к проблеме профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Т. М. Соколова и соавт. [76] утверждают, что рибонуклеат натрия, представляющий собой смесь *ssRNA* и *dsDNA* дрожжей, обладает про-

тивовирусным и иммуномодулирующим свойствами, а также усиливает эффективность убитых вакцин в экспериментах на животных. Указано также, что препарат способен активировать гены и ферменты системы IFN in vitro. Авторами заявлено, что в экспериментах рибонуклеат натрия активировал экспрессию генов TLR3 и B2M, а также вызывал продукцию IFN- α , IFN- γ , TNF- α и IL-10 и усиливал адаптивный иммунитет при введении инактивированных противогриппозных вакцин совместно с данным лекарственным препаратом. Нам не удалось найти публикаций, в которых была бы дана независимая оценка этих сведений, поэтому пока нет достаточных оснований для применения рибонуклеата натрия в клинической практике для профилактики и лечения OPBИ и гриппа.

Тилорон (Амиксин) представляет собой 2,7-бис [2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-он дигидрохлорид (патент США № 3592819 1968 г.). В 1970 г. R. F. Krueger и G. D. Мауег представили информацию о действии тилорона *in vivo* на вирус лихорадки леса Семлики [331]. В том же году было установлено, что противовирусный фактор, индуцируемый тилороном, является интерфероном [332,380]. В продолжение этих исследований была подтверждена эффективность перорального приема тилорона гидрохлорида в дозе 250 мг/кг при экспериментальном заражении мышей вирусами леса Семлики, вируса везикулярного стоматита, вируса гриппа A, A2, B, вируса герпеса. По данным авторов, максимальное противовирусное действие наблюдали при введении тилорона за 24 ч до заражения, то есть на пике индукции IFN [331].

Приблизительно в то же время D. J. Giron и соавт. [235] обратили внимание на отсутствие корреляции уровня противовирусной защиты и выработки IFN. Согласно полученным ими данным, при применении тилорона в дозах 0,15 и 1,5 мг/кг эффекты противовирусной защиты фиксировались достаточно стабильно, тогда как выработку IFN не удавалось обнаружить при дозах препарата меньше 150 мг/кг. Тем не менее, в литературе доминировали взгляды клиницистов и ученых на данный препарат как на индуктор IFN. В 1973 г. 3. В. Ермольева и соавт. [12] опубликовали первую в отечественной литературе работу, в которой подтвер-

дили способность препарата повышать выработку IFN. Показано, что при внутрибрюшинном введении тилорона в дозах 5, 10 или 20 мг/кг IFN определялся в сыворотке мышей через 6 ч в концентрации 10–20 МЕ/мл, а через 24 ч его концентрация достигала максимума (60–70 МЕ/мл) и снижалась через 72–96 ч. При пероральном введении тилорона, IFN выявлялся уже через 3 ч, достигая максимума через 6–24 ч.

У обезьян в ответ на пероральное введение препарата пиковые значения IFN были выявлены через 24 ч. В десятках работ, выполненных независимыми исследователями, тилорон однозначно характеризовался как индуктор IFN. Вместе с тем, постепенно начали накапливаться сведения о некоторых побочных эффектах и нежелательных явлениях при использовании препарата. R. D. Terry и соавт. была отмечена эмбриотоксичность тилорона даже при однократном введении беременным самкам крыс в дозах 200-400 мг/кг [526]. Кроме того, тилорон вызывал липидно-дистрофические изменения в клетках ганглия после 8 нед применения и отчетливые электроретинографические изменения в сетчатке у спонтанно гипертензивных крыс [148]. Было показано также, что тилорон индуцирует генерализованный мукополисахаридоз и липидоз у интактных крыс [253]. Наконец, выявлена индуцированная тилороном выраженная отечная дегенерация в сосудистом сплетении и дистальных извитых канальцах почек [528]. Эти и другие факты, указывающие на нейро- и ренотоксичность тилорона и его способность к ингибированию некоторых реакций клеточного иммунитета, отвечающие за распознавание и дезинтеграцию внутриклеточных паразитов [178], вероятно, послужили основанием для прекращения регистрации лекарственного препарата в США на этапе доклинических исследований. В СССР исследования тилорона были продолжены. В 1975 г. Л.А. Литвинова и соавт. [44] синтезировали лекарственную субстанцию тилорона. Препарат под названиями «Амиксин», «Лавомакс», «Тимаксин» разрешен к клиническому применению в Российской Федерации, на Украине, в Казахстане, Армении, Узбекистане, Грузии, Киргизии, Молдавии. В других странах применение тилорона не разрешено.

Е.П. Селькова и соавт. [61] пришли к заключению, что тилорон (Амиксин) высокоэффективен для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ и не обладает какой-либо реактогенностью. По данным V.G. Zinkovsky и соавт. [595], Амиксин быстро и относительно равномерно распределяется по всему организму без каких-либо выраженных органоспецифических особенностей, достигая максимальной концентрации в тканях через 10 ч после введения и сохраняется на этом уровне примерно до 25 ч. Исходя из этого, Амиксин назначается 1 р/сут детям в дозе 60 мг, взрослым — 125 мг с лечебной целью на 1-й, 2-й и 4-й дни лечения, с профилактической — 1 р/нед в дозе 125 мг в течение 6 нед. В процессе регистрации лекарственного средства было проведено несколько клинических исследований разного качества, показавших отчетливый потенциал препарата как индуктора эндогенного IFN, при отсутствии серьезных нежелательных явлений. Вместе с тем, имеющиеся в литературе данные о побочных явлениях тилорона (Амиксина) требуют осмотрительности и оценки соотношения риск-польза.

Деринат (дезоксирибонуклеат натрия) представляет собой высокоочищенную ДНК лососевых рыб, разведенную в физиологическом растворе. Благодаря особенностям гуанин-цитозинового состава, он активирует TLR и, как следствие, вызывает активацию макрофагов и дендритных клеток, нормализует продукцию таких цитокинов, как *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-12*, *TNF-*α. Это дает противовоспалительный эффект, снижает степень цитодеструкции и ускоряет репаративные и репродуктивные процессы [577]. Деринат в виде 0,25% раствора применяется для профилактики и лечения ОРВИ, в том числе осложненных бактериальными инфекциями, а также для реабилитации ослабленных и часто болеющих пациентов. Доказана клиническая эффективность интраназального применения Дерината для лечения и профилактики (также и экстренной) гриппа и ОРВИ во всех возрастных группах пациентов, включая беременных женщин, а также детей с 1-го дня жизни. Деринат в виде раствора 15 мг/мл, вводимый парентерально, успешно используется у пациентов с тяжелым течением ОРВИ и гриппа, а также при осложнениях после перенесенного «простудного» заболевания,

таких как пневмония, бронхиты, ларингиты, отиты и т.д., эффективен для купирования симптомов астении после заболевания [83].

Подводя итоги, следует еще раз подчеркнуть, что применение экзогенных *IFN* и их индукторов при гриппе и OPBИ имеет хотя и важное, но все же вспомогательное значение, так как сами возбудители респираторных инфекций являются мощными индукторами синтеза эндогенных *IFN*. Таким образом, основная область применения препаратов данных групп — профилактика и/или лечение гриппа и OPBИ в тех случаях, когда специфические противовирусные препараты неэффективны или их применение по тем или иным причинам невозможно или затруднительно (например, повышенная чувствительность или непереносимость противовирусного средства). Как и прямые противовирусные препараты, они наиболее эффективны в первые часы или дни заболевания.

Исследования индукторов IFN, проведенные в разное время и на разных моделях, свидетельствуют о том, что все известные индукторы вызывают синтез главным образом IFN 1-го типа, который, как показано выше, обладает провоспалительной активностью и на поздних стадиях инфекционного процессе может вызвать иммунопатологические процессы [191]. В этой связи особое значение приобретает схема профилактического и/или терапевтического применения как самих IFN 1-го типа, так и их индукторов.

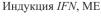
Не следует забывать, что вирус гриппа и сам по себе является мощнейшим индуктором *IFN*. На момент появления симптомов гриппа — а это 1–2-е сутки после инфицирования — в организме проходит минимум три цикла вирусной репродукции, и вся система индукции *IFN* уже находится в состоянии максимальной активности. Можно полагать, что оптимальным может быть применение этих препаратов либо в продромальном периоде (экстренная профилактика), либо в начале периода манифестации (первые 24 ч — ранее лечение). В этом смысле *IFN* и их индукторы могут рассматривать-

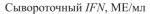
ся как возможная замена противовирусных средств (например, осельтамивира или занамивира) при плановой и экстренной профилактике гриппа и ОРВИ, когда вируса в организме еще нет или вирус уже проник в организм, но репродукция его еще не началась.

В позднем периоде инфекции, когда иммунный ответ на возбудителя уже сформировался, все перечисленные выше препараты оказываются малоэффективны и даже нежелательны, так как, во-первых, нарушают регуляцию иммунного ответа, а во-вторых, блокируют пластические процессы, вызывая весьма серьезные нарушения в быстро регенерирующих тканях, таких, например, как слизистая оболочка толстой кишки. В этой ситуации показаны симптоматические средства, направленные на устранение или облегчение конкретного признака или клинического проявления заболевания (кашля, насморка, головной боли и др.).

Говоря о клиническом применении индукторов *IFN*, нельзя не упомянуть ещё один принципиально важный момент, от которого зависит эффективность терапии и исход заболевания. Для реализации терапевтического потенциала индукторов необходимо адекватное состояние иммунной системы пациента. Иными словами, чтобы индуктор *IFN* подействовал, нужно чтобы иммунная система организма смогла *IFN* продуцировать. При всей очевидности этого постулата практикующие врачи учитывают его далеко не всегда. Ранее были проведены исследования интерферонового статуса пациентов в зависимости от предшествующего анамнеза и текущей патологии. В исследовании оценивали концентрацию сывороточного *IFN* и способность лейкоцитов к продукции дополнительного *IFN* в ответ на стандартный индуктор *in vitro*. Результаты сложились в весьма интересную картину (*puc. 27*).

Как можно легко убедиться, лишь одна группа пациентов оказалась способной адекватно реагировать на индукторы *IFN* (синяя колонка). В этой связи необходимо ещё раз подчеркнуть, что назначение этих препаратов должно быть обосновано, как минимум, анализом анамнеза (а правильнее — отдельным анализом интерферонового статуса, в особенности способности





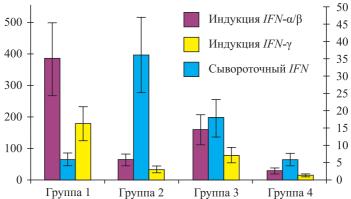


Рис. 27. Варианты интерферонового статуса пациентов.

Группа 1 — **норма** — представлена здоровыми людьми без патологии, в том числе без иммунопатологии. Количество интерферона в сыворотке невелико, поскольку пациенты клинически здоровы. Однако способность лейкоцитов крови к его индукции велика, и после стимуляции *in vitro* они отвечают продукцией высоких титров интерферонов — как IFN- α/β , так и IFN- γ .

Группа 2 — выраженная реакция. Это, что называется, «здоровые больные», т. е. пациенты с острыми заболеваниями, в том числе с ОРВИ. В их сыворотке содержатся высокие количества IFN, причём все потенции лейкоцитов исчерпаны — способность к продукции IFN после стимуляции IFN после стимуляции IFN бессмысленно — их иммунная система не способна отвечать на дополнительную стимуляцию, помимо той, что обусловлена самим заболеванием.

Группа 3 — слабая реакция — представлена пациентами с вяло текущими, хроническими и нечётко выраженными заболеваниями. Анализ их интерферонового статуса показывает, что уровень сывороточного IFN превышает, хотя и ненамного, показатели у здоровых людей. Однако потенции иммунной системы таких пациентов реализованы не полностью, поскольку их лейкоциты способны достаточно активно отвечать на индукцию IFN in vitro. Именно эти пациенты представляют наиболее перспективную целевую группу для назначения индукторов IFN в качестве терапевтического средства.

Группа 4 — **депрессия.** Это люди с тяжёлыми расстройствами иммунитета — онкологические больные, реципиенты органов, ВИЧ-инфицированные и т.п. Такие пациенты не способны продуцировать *IFN* и назначать им индукторы также бессмысленно

к индукции). При наличии средств этиотропной терапии индукторы *IFN* ни в коем случае не должны заменять их, а лишь сопровождать, и то в правильные временные рамки — на самых ранних сроках болезни (а лучше — сразу после возможного инфицирования как средство экстренной профилактики) и в период после исчезновения симптомов острого заболевания, для профилактики эффекта «открытого окна» — состояния, когда в организме превалируют факторы, подавляющие реакцию на патоген, и на этом фоне возможно присоединение вторичной инфекции.

ГЛАВА 7 СРЕДСТВА СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА И ОРВИ

Клинические проявления гриппа и ОРВИ во многом однотипны и сводятся к симптомам, характерным для острого воспалительного процесса в верхних и нижних дыхательных путях, и синдрому острой интоксикации. Как правило, заболевание начинается с быстро нарастающих симптомов интоксикации. Первым подобным симптомом может быть подъем температуры до субфебрильных или даже фебрильных значений в первые 3-4 ч. Эта гипертермическая реакция может сопровождаться сильным ознобом, слабостью, сильной головной болью, слезотечением и светобоязнью. Одновременно с этим формируется респираторный симптомокомплекс в виде боли в горле, сухого, часто почти непрерывного кашля, обильного насморка с сильной заложенностью носа. Высокая температура может сохраняться в течение нескольких дней, плохо реагируя на жаропонижающие препараты. В легких или средней тяжести случаях этой симптоматикой все может и ограничиться. Средняя длительность заболевания у таких больных составляет в среднем 7-10 дней. При прогрессировании или осложненном течении заболевания появляются хрипы в легких, нередко затрудненное дыхание вследствие симптомов обструкции. В тяжелых случаях легочная симптоматика стремительно нарастает, больному может потребоваться искусственная вентиляция легких, появляются рентгенологические признаки тяжелой пневмонии, что нередко заканчивается смертельным исходом.

В тактике лечения гриппа и ОРВИ решающее значение имеет своевременное применение прямых противовирусных средств при самых первых признаках инфекции или профилактических препаратов в виде индукторов IFN в латентном или продромальном периоде, если имеется достаточно оснований считать, что произошел контакт с вирусом [13, 26, 549]. Поскольку инкубационный период при гриппе может продолжается до 7 дней, то точно установить время заражения в большинстве случаев не представляется возможным, в связи с чем адекватный расчет времени начала интерферонотерапии (индукторы и экзогенные *IFN*), а равно как и ее эффективность, могут быть весьма сомнительными. С другой стороны, применение лекарств типа адамантана может оказаться неэффективным из-за установленного факта почти повсеместной резистентности вирусов гриппа к этой линейке препаратов [33,554]. Менее вероятно встретиться с возбудителем, резистентным к нейраминидазе, но полностью исключать это нельзя. В любом случае, если противовирусные средства при лечении конкретного пациента не применялись или оказались недостаточно эффективными, наступает черед симптоматической терапии.

Арсенал симптоматических средств очень широк и включает как монопрепараты, так и комплексные смеси. Представляется целесообразным первоначально рассмотреть основные группы симптоматических монопрепаратов, а затем уже некоторые комбинированные фармацевтические смеси и галеновые средства. Такой подход оправдан тем, что многие фармацевтические смеси содержат в своем составе один или несколько монопрепаратов.

Монопрепараты 1

В первую очередь применяют антипиретики, такие как амидопирин, анальгин, ацетилсалициловая кислота (аспирин), ибупрофен, парацетамол, салициламид. Необходимо отметить, что амидопирин, аспирин, анальгин, салициламид не применяют у детей

¹ Основные сведения взяты с сайта https://www.rlsnet.ru/ и представляют собой официальную информацию Министерства здравоохранения РФ.

прежде всего из-за высокого риска развития апластических состояний.

Амидопирин. Относится к группе анальгетиков-антипиретиков. В виде монопрепарата исключен из обращения, но широко применяется в составе комбинированных смесей.

Анальгин (метамизол натрия) относится к группе пиразолонов. Механизм его действия связан с угнетением простагландинов, в связи с чем он имеет обезболивающее, жаропонижающее и слабое противовоспалительное действие, которое развивается через 20–40 мин после приема и достигает максимума через 2 ч.

Считается, что длительное применение анальгина может вызвать угнетение гранулоцитарного ростка кроветворения, в связи с чем его применение в Европе ограничено. В России и странах СНГ препарат применяется как в чистом виде, так и в лекарственных смесях, взрослым по 0,5 г 2–3 р/сут, детям — по 5–10 мг/кг 3–4 р/сут. Анальгин не следует применять в качестве жаропонижающего средства более 3 дней и 5 дней — как анальгетик.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) относится к фармакологической группе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — производных салициловой кислоты, которые оказывают анальгетическое противовоспалительное и жаропонижающее действие и применяются при лечении широкого круга так называемых простудных заболеваний [210]. Как и другие НПВП, аспирин ингибирует циклооксигеназу-1 и -2, необратимо тормозит циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты и, соответственно, синтез простагландинов и тромбоксана. Ингибирует подкорковые центры терморегуляции и болевой чувствительности, хотя и не так выраженно, как другие НПВП. За счет подавления синтеза простагландинов приводит к понижению температуры и увеличению потоотделения.

Ацетилсалициловую кислоту широко применяют у взрослых не только как анальгетик-антипиретик, но и для антикоагулянтной терапии, и как средство профилактики некоторых форм рака [200, 531]. Важно также, что ацетилсалициловая кислота усиливает выведение мочевой кислоты, дополнительно оказывая детоксицирующее действие. Препарат накапливается в организме

в течение 2 ч после приема. Аспирин применяют в дозах 0,1—0,5 г 3 р/сут непременно во время или после еды не более 3 дней в качестве жаропонижающего средства и не более 7 дней — в качестве обезболивающего. Препарат абсолютно противопоказан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при беременности, «аспириновой астме», геморрагическом диатезе. Ацетилсалициловую кислоту широко применяют как в виде монопрепарата, так и в фармацевтических смесях.

Ибупрофен относится к НПВП — производным пропионовой кислоты, обладает противоспалительным, жаропонижающим и аналгезирующим свойствами. В качестве монопрепарата чаще всего применяется, как и другие НПВП, при болевом синдроме различной этиологии, при ревматических заболеваниях и пр. При гриппе и ОРВИ в чистом виде используется редко (практически только при выраженной лихорадке у детей в форме ректальных суппозиториев), а чаще в составе фармацевтических смесей. В большом рандомизированном многоцентровом сравнительном исследовании диклофенака и ибупрофена на фоне гриппоподобных симптомов была показана удовлетворительная эффективность сравниваемых препаратов. Оба средства хорошо снимали явления лихорадки, способствовали уменьшению головной боли и болей в мышцах [241]. В виде монопрепарата ибупрофен обычно выпускается в таблетках с пленочным покрытием по 200 или 400 мг. Препарат, как и другие НПВП, принимают после еды для уменьшения негативного влияния на слизистую оболочку желудка.

Парацетамол (аминофенон) относится к числу самых популярных и чаще всего применяемых анальгетиков/антипиретиков в мире. Его используют как в виде монопрепарата, так и в составе многокомпонентных смесей, отпускаемых чаще всего без рецепта. Парацетамол рекомендуют в качестве препаратов первой линии лечения боли, особенно у людей, имеющих противопоказания к применению НПВП, например при бронхиальной астме, язвенной болезни, непереносимости салицилатов, у детей до 12 лет, беременных и кормящих женщин [298]. В основе механизма действия парацетамола лежат как периферические (ингибирование циклооксигеназы), так и центральные (серотонинэр-

гический нисходящий нейрональный путь, L-аргинин/NO путь, каннабиоидная система) механизмы [132, 143, 298, 317].

Парацетамол относится к числу препаратов с хорошим профилем безопасности и переносимости, не вызывает значительных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем, в последнее время появляются сообщения об индуцированной парацетамолом гепатотоксичности, сопровождающейся повышением уровня аминотрансфераз [150]. Причиной этой нежелательной реакции, как считается, может быть широкое использование препарата и безрецептурный отпуск, которые могут сопровождаться передозировкой в результате длительного приема высоких доз парацетамола при болевом синдроме, особенно у людей пожилого возраста (после 60 лет) [97,180].

При кратковременном приеме в терапевтических дозах парацетамол является хорошо переносимым препаратом, практически не вызывающим побочных эффектов, в том числе и со стороны печени [150]. Парацетамол — один из немногих препаратов в своей группе, который разрешен для лечения у детей [190]. Препарат чаще всего применяют при болях слабой и умеренной интенсивности, например при зубной или головной, а также в качестве жаропонижающего средства при простудных заболеваниях разной этиологии.

Парацетамол не следует применять при заболеваниях печени и почек, алкоголизме. Что касается взаимодействия с другими лекарственными средствами, то следует помнить, что он усиливает действие непрямых антикоагулянтов и препаратов, обладающих гепатотоксическими свойствами. При продолжительном применении в высоких дозах существует риск передозировки с последующим развитием агранулоцитоза, интерстициального гломерулонефрита, аллергических реакций. Однако при кратковременном (3–5 дней) приеме парацетамола в терапевтических дозах он вполне безопасен, хотя до сих пор нет убедительных данных, подтверждающих его эффективность при простудных заболеваниях [210, 353]. Препарат назначают взрослым по 350–500 мг 3 р/сут через 1,5 ч после еды. Детям назначают в зависимости от возраста от 60 мг до 500 мг 3 р/сут после еды. Максимальный курс лечения составляет 7 дней. Следует помнить, что парацета-

мол не действует на вирус, а оказывает только умеренное симптоматическое (жаропонижающее, аналгезирующее) действие.

Салициламид. Является амидированным производным салициловой кислоты. Обладает аналгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим свойствами. По своему действию и фармакологическим свойствам очень близок к другому салицилату — ацетилсалициловой кислоте. Он также блокирует циклооксигеназу, снижает количество простагландинов, подавляет воспалительную реакцию, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает проницаемость капилляров и др. Довольно старый препарат и в настоящее время для лечения простудных заболеваний (common cold) применяется весьма редко. Если все же салициламид применяют при простудных заболеваниях, то его назначают по 0,25-0,5 г 2-3 р/сут после еды. Детям назначают 0,4-0,5 г/сут на 1 год жизни. Противопоказания для назначения салициламида те же, что и для ацетилсалициловой кислоты. В ряде работ исследуются производные салициламида, которые, по сведениям авторов, могут блокировать HA и ингибировать процесс слияния клетки с вирионами гриппа типа A [179, 518, 585]. К сожалению, нам не удалось найти более поздних публикаций, поэтому дать оценку полученным результатам не представляется возможным.

Кроме представленных в перечне монопрепаратов, обладающих аналгезирующим, жаропонижающим и противовоспалительным свойствами, с аналогичной целью могут применяться другие НПВП, например мефенамовая кислота и др. При этом у некоторых из этих средств будет преобладать анальгетическое действие (Кетанов, Диклофенак, Кетонал), у других — противовоспалительное (Индометацин). Необходимо помнить, что все эти препараты способны вызывать нарушения слизистой оболочки желудка, повреждения печени и почек, угнетение кроветворения вплоть до агранулоцитоза. В этой связи продолжительность их применения не должна превышать 5—7 дней без контроля врача и исследования клеточного состава периферической крови.

Антиконгестанты. Одним из самых частых симптомов гриппа и ОРВИ является поражение верхних дыхательных путей, в том числе насморк, проявляющийся не только истечением носового секрета, но и заложенностью носа вследствие отека слизистой оболочки [329]. В этой связи большинству пациентов приходится прибегать к применению сосудосуживающих средств — антиконгестантов. В Регистре лекарственных средств России содержится 10 групп препаратов: ксилометазолин, оксиметазолин, морская вода, натрия хлорид, трамазолин, нафазолин, инданазолин, фенилэфрин. Внутри каждой группы предлагают от одного до более чем 40 препаратов, выпускаемых разными производителями. Некоторые из этих лекарственных средств представляют собой фармацевтические смеси с комбинированным действием.

Ксилометазолин. Наиболее широко на фармацевтическом рынке представлены препараты группы ксилометазолина. Чаще всего они выпускаются под брендами Галазолин, Ксилен, Ксилометазолин, Отривин, Ринонорм, Риностоп, Тизин и др. Ксилометазолин по механизму действия относится к альфа-адреномиметикам, возбуждая альфа-адренорецепторы. При местном нанесении на слизистую оболочку вызывает достаточно быстрое и выраженное сужение сосудов, уменьшая местную гиперемию и отек. В результате увеличивается просвет носовых ходов и облегчается носовое дыхание. Действие наступает через несколько минут и продолжается в течение нескольких часов. Препарат выпускается в виде 0,1% раствора для взрослых и 0,05% раствора для детей. Наиболее популярными являются растворы в форме спрея. Попадая на слизистую оболочку, препарат оказывает местное действие, практически не всасываясь и, следовательно, не вызывая системных эффектов. При применении препаратов ксилометазолина, как и других альфа-адреномиметиков, следует помнить, что он несовместим с ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами. Препараты ксилометазолина следует назначать не чаще 2-3 р/сут и общая продолжительность его применения не должна быть больше 4 дней. При частом и/или продолжительном применении может возникнуть реверсивный эффект, проявляющийся сокращением продолжительности действия и увеличением эффективной дозы, т. е. развивается эффект, напоминающий привыкание или даже зависимость, избавиться от которой, порой, бывает довольно затруднительно.

Оксиметазолин. По химической формуле и свойствам близок к ксилометазолину. Выпускается под названиями — Африн, Називин, Назол, Оксиметазолин, Фазин и другими в виде спрея, содержащего 0,05% раствор (для взрослых) или капель 0,01–0,025% раствор (для детей). Схема и продолжительность применения аналогичны таковым для ксилометазолина. Вместе с тем, препарат имеет несколько больше противопоказаний и не рекомендуется при закрытоугольной глаукоме, атрофическом рините, артериальной гипертензии, выраженном атеросклерозе, хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете и тиреотоксикозе. Препарат не назначают детям до года. В целом оксиметазолин хорошо переносится и действует несколько дольше, чем ксилометазолин. Побочных реакций, как правило, не возникает, хотя также возможен реверсивный эффект, вследствие чего его не следует применять больше 4 дней.

Морская вода. Препарат представляет собой гипертонический раствор солей, содержащихся в морской воде, который наиболее близок к составу воды чаще всего Средиземного моря. Выпускается под названиями Аквамарис, Физиомер, Морская вода, Сиамер аква и др. Раствор способствует разжижению слизи и нормализации ее продукции бокаловидными клетками слизистой оболочки, способствует ее очищению. Сосудосуживающее действие выражено слабо. Применяется при легком вазомоторном рините, сухости слизистой оболочки носа либо как гигиеническая процедура очищения носовых ходов. Хотя противопоказаний и побочного действия не описано, данные препараты, изменяя электролитный состав, могут способствовать изменению функциональной активности клеток слизистой оболочки носа и придаточных пазух.

Намрия хлорид. Производится в виде изотонического раствора. Применяется по тем же показаниям, что и морская вода.

Трамазолин (Лазолван Рино). По механизму действия относится к альфа-адреномиметикам. При местном применении уменьшает отечность слизистой оболочки полости носа и заложенность носа при простуде любой этиологии и сенной лихорадке. Начало действия — через 5 мин, продолжительность действия — 8–10 ч. Выпускается в виде спрея, содержащего 1,17 мг/мл трамазолина, дополнительно содержит масло эвкалипта 7 мкг, *L*-ментол 14 мкг

и камфоры рацемической 14 мкг. Препарат не следует применять детям до 6 лет, общая продолжительность лечения не должна превышать 7 дней.

Нафазолин. Производится под названиями Санорин, Нафтизин и др. Относится к альфа-адреномиметикам. Возбуждает альфа₁- и альфа₂-адренорецепторы, вызывает вазоконстрикцию. Препарат также обладает противовоспалительным и противоотечным свойствами. При ринитах уменьшает приток крови к венозным синусам, облегчая тем самым носовое дыхание. Сосудосуживающее действие наступает через несколько минут и продолжается в течение нескольких часов. Противопоказания такие же, как и у всех альфа-адреномиметиков. В отличие от ксилометазолина, может вызывать кратковременное жжение слизистой оболочки носа. Препараты из группы нафазолинов выпускаются в виде 0,05% (для детей) и 0,1% (для взрослых) раствора. Препарат закапывают по 1-3 капли в каждый носовой ход 3-4 р/сут. Общая продолжительность курса не должна превышать 7 дней. При необходимости курс может быть повторен через 5-10 дней. Препараты группы нафазолина могут вызывать тошноту, тахикардию, головную боль, повышение артериального давления. Данные эффекты могут быть обусловлены как системным действием, так и местной реакцией центральной нервной системы при контакте препаратов с окончаниями n. olfactorius или проникновением их через гематоэнцефалический барьер, имеющий наибольшую проницаемость в зоне lamina cribrosa. При длительном применении может развиться толерантность к препаратам всей группы.

Инданазолин (Фариал). Относится к группе альфа-адреномиметиков. Как и другие соединения этой группы, вызывает вазоконстрикцию и облегчает носовое дыхание за счет уменьшения притока крови к венозным синусам. Носовое дыхание нормализуется через несколько минут и действие сохраняется в течение нескольких часов. Выпускается в виде спрея или капель с содержанием 1,18 мг лекарственного вещества. Применяют взрослым и детям с 7 лет по 1 распылу или 2—3 капли в каждый носовой ход несколько раз в сутки на протяжении максимум 7 дней. Препарат не следует применять при гиперчувствительности, атрофическом рините, закрытоугольной глаукоме, гипертензии, беременности.

Из побочных явлений следует отметить преходящую гиперсекрецию, тошноту, головокружение, затруднение дыхания, повышение артериального давления, тахикардию, першение в горле. В ответ на применение инданазолина могут наблюдаться аллергические реакции. При длительном применении может развиться толерантность к препарату.

Фенилэфрин. Альфа-адреномиметик. Производится под названиями Мезатон, Релиф, Ирифрин, Назол, Фенилэфрина гидрохлорид и др. Препарат оказывает широкий спектр действия при системном применении. При местном применении в качестве антиконгестанта уменьшает отек и гиперемию слизистой оболочки носа, восстанавливает носовое дыхание, понижает давление в парананазальных полостях и в среднем ухе. В качестве топического средства препарат показан при гриппе и ОРВИ, поллинозе или иных аллергических заболеваниях, сопровождающихся развитием отека слизистой оболочки. Выпускается в виде назальных капель, содержащих 0,125% раствор. Применяют детям до года — по 1 капле каждые 6 ч, детям 1-6 лет — по 1-2 капли, детям старше 6 лет и взрослым — по 3–4 капли в каждый носовой ход каждые 6 ч. Местно препарат не следует применять дольше 3 дней. Побочные эффекты и противопоказания такие же, как и у других альфа-адреномиметиков. Фенилэфрин может применяться перорально в составе фармацевтических смесей.

Муколитики и противокашлевые средства

Вирусы гриппа и ОРВИ, как известно, являются пневмотропными возбудителями, в силу этого непременным симптомом заболевания будет раздражение слизистой оболочки трахеи и бронхов, вызывающее сильный, порой изнурительный, преимущественно сухой, «лающий» кашель, а также воспалительные процессы в верхних и нижних дыхательных путях на более поздних стадиях заболевания, сопровождающиеся гиперпродукцией слизи и нарушением ее эвакуации из бронхиальных путей [445]. В зависимости от тяжести заболевания и вирулентности возбудителя, поражения могут варьировать от избыточной секреции слизи до острого бронхита или даже вирусной или вирусно-бактериальной пневмонии [260]. Наши собственные рандомизированные клинические исследования свидетельствуют о том, что почти у 30% детей с гриппом и ОРВИ при аускультации отмечалось наличие влажных хрипов [73]. В этой связи популярными компонентами симптоматической терапии респираторных вирусных инфекций являются противокашлевые препараты и муколитики. По данным R. W. Dal Negro и соавт. [189], более 55% больных гриппом или имеющих гриппоподобные симптомы использовали противокашлевые и муколитические средства.

Противокашлевые средства могут представлять собой как монопрепараты, так и лекарственные смеси, оказывающие различное действие на механизмы воспаления, продукцию и элиминацию слизи, а также на рецепторные окончания слизистой оболочки респираторного тракта, центральные и коннекторные структуры нервной системы, участвующие в регуляции бронхолегочного аппарата [572]. Монопрепараты включают лекарственные вещества восьми групп согласно международным непатентованным названиям: бутамират, кодеин, леводропропизин, окселадин, пентоксиверин, преноксдиазин.

Бутамират. Противокашлевое средство. Названия: Омнитус, Синекод, Коделак нео, Бутамирата цитрат, Пататус форте и др. Действующее вещество — 2-[2-(диэтиламино)этокси] этиловый эфир альфа-этилбензолуксусной кислоты цитрат. Бутамират снижает возбудимость кашлевого центра, обладает бронхорасширяющим, отхаркивающим и противовоспалительным свойствами, улучшает оксигенацию крови. Основное противокашлевое действие оказывает метаболит диэтиламиноэтоксиэтанол, образующийся в процессе биотрансформации бутамирата. Препарат применяют при лечении острого кашля любой этиологии. Бутамират выпускается в виде таблеток депо массой 0,05 г, капель для приема внутрь, содержащих 5 мг бутамирата цитрата в 1 мл, и сиропа с концентрацией действующего вещества 1,5 мг/мл.

После приема внутрь препарат быстро полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация в плазме достигается в течение 1,5 ч. Период полувыведения составляет 6 ч для сиропа и 13 ч для таблеток-депо. Препарат назначают взрослым и детям с 2 мес (в возрастной дозе). Бутамират

характеризуется хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности. Побочные явления со стороны органов пищеварения и нервной системы возникают очень редко и могут проявляться в виде тошноты, поноса, головокружения. Препарат может сочетаться с муколитиками, например гвайфенезином.

Кодеин. Сильное противокашлевое средство, опиоидный наркотический анальгетик, обладающий сильным противокашлевым эффектом. Выпускается в виде чистого вещества и его солей: кодеина основания, кодеина фосфатагемигидрата и кодеина фосфата полугидрата. По химической структуре является 5-метилморфином, обладающим центральным противокашлевым свойством, обусловленным подавлением кашлевого центра на уровне «моста». Является наркотическим препаратом, отпускаемым исключительно по рецепту, оформляемому по особым правилам. После приема внутрь быстро всасывается и подвергается биотрансформации, причем 10% введенной дозы превращается в морфин. Период полувыведения составляет 2,5–4 ч, блокада кашлевого рефлекса развивается в среднем через 30 мин и сохраняется 4–6 ч.

Препарат противопоказан при гиперчувствительности, бронхиальной астме, пневмонии, дыхательной недостаточности, алкогольной интоксикации, черепно-мозговых травмах, гипотензии, аритмии, эпилепсии, нарушениях функции печени и почек, гипокоагуляции, беременности. Препарат не назначается детям! В процессе приема кодеина может возникать наркотическая зависимость! Наряду с производством монопрепарата, существуют фармацевтические смеси, содержащие кодеин в виде основания или его солей. В дальнейшем эти препараты, по понятным причинам, не рассматриваются.

Леводропропизин — противокашлевое средство -(-)-(*S*)-3-(4 фенил-1-пиперазинил)-1,2-пропандиол. Выпускается под названием **Левопронт**. Препарат оказывает противокашлевое действие преимущественно на периферические нервные структуры, подавляя высвобождение нейропептидов и гистамина, чем способствует уменьшению тяжести и частоты кашля. Оказывает умеренное бронхолитическое действие. Выпускается в виде сиропа, содержащего 6 мг/мл. Назначается по 1 мл внутрь 1–3 р/сут, детям 2–12 лет — по 1 мг/кг 1–3 р/сут с промежутком не менее 6 ч

и не дольше 7 дней. Препарат противопоказан при гиперчувствительности, избыточном отделении мокроты, цилиарной дискинезии, выраженных нарушениях функции печени.

Окселадин. Противокашлевое средство, выпускается под названиями Тусупрекс, Пакселадин. Химическое название: 2-[2-(диэтиламино)этокси] этиловый эфир альфа, альфа-диэтилбензолуксусной кислоты цитрат. Препарат центрального действия, угнетает кашлевой центр. При пероральном приеме быстро всасывается. Максимальная концентрация достигается через 4—6 ч. Производится в таблетках, покрытых оболочкой (10 и 20 мг), капсулах (40 мг) и в виде сиропа (2 мг/мл). Взрослым и детям с 15 лет окселадин назначают по 1 капсуле 2—3 р/сут, детям назначают сироп из расчета 1 мерная ложка на 10 кг массы тела в сут.

Препарат противопоказан при бронхоспазме, бронхоэктатической болезни, бронхиальной астме, бронхитах, сопровождающихся кашлем с трудно отделяющейся мокротой. Детям препарат назначают в исключительных случаях и только при сухом кашле!

Пентоксиверин. Противокашлевое средство, выпускается под названием Седотуссин. Химическое название — 1-фенилциклопентанкарбоновой кислоты 2-[2-(диэтиламино)этокси] этиловый эфир (в виде цитрата). Препарат центрального действия, угнетает кашлевой рефлекс. Проявляет бронхолитическое (антихолинергическое) и местноанестезирующее действие. При пероральном приеме быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2—3 ч в зависимости от способа применения (перорально, ректально). Проходит через гистогематический барьер.

Назначается в виде раствора (взрослым и детям старше 14 лет) по 150 мг/сут в 3–4 приема, детям 10–14 лет — по 15 мл 3–4 р/сут, 4–10 лет — по 10 мл 3 р/сут, 1–4 лет — 1,5–3 мг/кг. Препарат выпускается также в виде суппозиториев для детей. Детям 2–6 лет назначают по 1–2 суппозитория в сут, старше 6 лет — по 1 суппозиторию 3 р/сут, детям 1–2 лет — 1 суппозиторий в сут. Пентоксивирин следует назначать только при сухом кашле. На период лечения необходимо воздерживаться от приема алкоголя.

Преноксдиазин. Противокашлевый препарат, производимый под названием Либексин. Химическое название: 1-[2-[3-(2,2-дифенилэтил)-1,2,4-оксидиазол-5-ил]этил] пиперидин (в виде гидрохлорида или гибензата). Это противокашлевый препарат периферического действия, блокирующий периферические звенья кашлевого рефлекса за счет местноанестезирующего действия. Он уменьшает раздражимость периферических кашлевых рецепторов, оказывает бронхорасширяющее действие. Преноксдиазин может незначительно снижать активность дыхательного центра, не вызывая сопутствующего угнетения дыхания. Противокашлевой эффект лишь незначительно уступает эффекту кодеина, но при этом к преноксдиазину не развивается привыкания или зависимости.

Препарат показан при сухом кашле, сопровождающем воспалительные процессы в верхних дыхательных путях (фарингит, ларингит). Его могут принимать больные с хроническим и острым бронхитом, бронхопневмонией, эмфиземой, бронхиальной астмой, а также при ночном кашле у пациентов с сердечной недостаточностью.

Выпускается в таблетках по 0,1 г, покрытых пленочной оболочкой. Преноксдиазин принимают внутрь не разжевывая по 0,1 г 3-4 р/сут, в тяжелых случаях дозу допускается увеличивать до 0,2 г на прием. Детям препарат назначают с осторожностью в дозе 25-50 мг. Максимальная суточная доза для взрослых — 0,9 г, детям — 0,2 г.

Препарат противопоказан при повышенной чувствительности, состоянии после ингаляционного наркоза, при обильной бронхиальной секреции. В целом преноксдиазин переносится хорошо, случаи передозировки не описаны. Препарат не следует принимать одновременно с муколитиками.

Муколитики и отхаркивающие

Кроме лечения препаратами, облегчающими или блокирующими кашлевой рефлекс на различных участках нейронной цепи (один из самых частых симптомов респираторных заболеваний), исключительно важным этапом терапии респираторных инфекций является разжижение и элиминация мокроты. С этой целью

применяют особую группу препаратов, функция которых — очищение легких от избыточно секретируемой мокроты, которая может существенно затруднить легочный газообмен [465]. Группа муколитиков (отхаркивающих) представлена в РЛС 27 основными группами с международными непатентованными названиями, включающими: экстракт корней алтея лекарственного, амброксол, аммония глицирризинат, аммония хлорид, плоды и масло плодов аниса обыкновенного, ацетилцистеин, побеги багульника болотного, бромгексин, гвайфенезин, девясила корневища и корни, душицы обыкновенной трава, карбоцистеин, месна, миртол, плоды можжевельника, натрия бензоат, экстракты плюща обыкновенного, экстракт листьев подорожника, корни солодки, почки сосны обыкновенной, терпингидрат, триамфеникола глицинат ацетилцистеинат, тимьяна обыкновенного травы экстракт, тимьяна ползучего экстракт, масло эвкалипта, эрдостеин. На сегодняшний день это в общей сложности более 150 средств, как химически синтезированных, так и природно-органических (галеновые препараты). Кроме того, существует примерно столько же фармацевтических смесей. Детальное рассмотрение этой обширной группы выходит далеко за рамки монографии, поэтому мы остановились преимущественно только на тех, которые чаще всего применяют для терапии нарушений верхних и нижних дыхательных путей, развивающихся при гриппе и ОРВИ, уделив основное внимание химически чистым синтетическим препаратам. Отметим также, что большая часть описываемых препаратов входит также в состав фармацевтических смесей, которые мы кратко рассмотрим далее.

Химически синтезированные монопрепараты

Амброксол. Мукокинетическое, мукоретическое, муколитическое отхаркивающее средство. Химическое название транс-4-[[(2-амино-3,5-дибромфенил)метил]амино]циклогексанолгидрохлорид. Производится под названиями Амбробене, Лазолван, Амбросан, Бронхорус, Флавамед, Амбросол, Дефлегмин, Амброксол, Мукоброн, Ремеброкс и др. Амброксол стимулирует образование трахеобронхиального секрета пониженной вязкости

вследствие изменения структуры мукополисахаридов мокроты и повышает секрецию гликопротеинов [369]. Кроме того, амброксол стимулирует мукоцилиарный транспорт, повышает синтез и секрецию сурфактанта, одновременно блокируя его распад. Показано, что раннее назначение амброксола может уменьшить выраженность или даже предотвратить развитие подострого кашля за счет улучшения мукоцилиарного клиренса и улучшения реологических свойств слизи бронхов [35]. В исследованиях на мышах применение амброксола в дозе 10 мг/кг в день сопровождалось подавлением размножения вируса гриппа. Амброксол стимулировал высвобождение супрессоров размножения вирусов гриппа, таких как легочный сурфактант, ингибитор слизистой протеиназы, IgA и IgG. Кроме того, амброксол оказывал местное противовоспалительное действие, подавляя высвобождение провоспалительных цитокинов в дыхательные пути [312,580]. Интересно, что профилактическое применение амброксола снижало частоту и тяжесть простудных заболеваний у добровольцев, причем аброксол в сравнительных исследованиях был эффективнее карбоцистеина [408].

Амброксол выпускается в таблетках по 0,03 г, 100 мл сиропа по 3 мг/мл, 100 мл раствора для приема внутрь и ингаляций по 7,5 мг/мл. Способ применения: внутрь во время еды, запивая жидкостью. Сироп 0,3 мг/мл принимают по 10 мл 2-3 р/сут взрослым и детям старше 12 лет, детям 6–12 лет — 5 мл 2–3 р/сут, детям 2-6 лет — 2,5 мл 3 р/сут, детям до 2 лет — 2,5 мл 2 р/сут. При увеличении концентрации лекарственного вещества в сиропе в 2 раза, доза соответственно снижается в 2 раза. Курс приема препарата не должен превышать 4-5 дней. Таблетки принимают после еды, взрослые по 1 штуке 3 р/сут, при необходимости дозу допустимо увеличить в 2 раза. Раствор для приема внутрь взрослым можно применять по 100 капель (4 мл), добавляя его в чай, сок, молоко или воду 3 р/сут. Детям старше 6 лет — по 2 мл (50 капель) 2-3 р/сут, 2-6 лет — по 1 мл (25 капель) 3 р/сут, детям до 2 лет — по 1 мл (25 капель) 2 р/сут. Препарат противопоказан при гиперчувствительности и в I триместре беременности. Амброксол переносится, как правило, хорошо, хотя возможны аллергические реакции.

Химические и галеновые препараты, содержащие компоненты солодки

В эту группу входят как химически идентифицированные препараты, например аммония глицирризинат, так и многочисленные экстракты, отвары, настои из корня солодки (сироп корня солодки). Кроме того, экстракт корня солодки входит в состав лекарственных смесей и сборов (Амтерсол). Препараты солодки оказывают широкий спектр действия, в том числе способность производных глицирризиновой кислоты разжижать слизистый секрет в бронхах, усиливая его эвакуацию. Однако кроме муколитических и отхаркивающих свойств, препараты солодки обладают выраженным противовоспалительным свойством. В основе этого механизма активности лежит способность глицирризатов ингибировать высвобождение фактора трансляции NF-кВ одновременно со снижением активности *MARKc* сигнального каскада при стимуляции агонистами TLR9и TLR4. В ответ на эти реакции наблюдается индукция противовоспалительных генов, таких как липокортин-1, секреторного лейкоцитарного протеиназного ингибитора и *IL*-1 рецепторного антагониста [481,512]. В ряде работ показано также противовирусное действие препаратов солодки [67, 120, 221].

Таким образом, можно полагать, что применение глицирризатов при гриппе может не только усиливать отхождение избыточной мокроты, способствовать снижению интенсивности кашля, но и, как минимум, дополнительно действовать противовоспалительно, и до некоторой степени, возможно, производя этиотропный эффект, улучшая исход заболевания и ускоряя реконвалесценцию.

Что касается муколитического действия, с этой целью можно использовать любой препарат солодки, причем в большей мере этой цели отвечает галеновый препарат — сироп из корня солодки. Сироп содержит экстракт корня солодки густого 4 г в растворе сахарного сиропа с небольшим содержанием спирта этилового. Препарат принимают внутрь после еды: взрослые по 1 десертной ложке 3 р/сут, детям до 2 лет — по 1 капле на год жизни 2–3 р/сут, детям 2–12 лет — по половине чайной ложки 2–3 р/сут, детям старше 12 лет — по 1 чайной ложке 3 р/сут. Продолжительность

курса — до облегчения симптомов поражения респираторного тракта, но не дольше 7 дней. Сироп, как правило, хорошо переносится, побочные реакции в виде аллергических реакций возникают редко и быстро исчезают после отмены препарата. При приеме сиропа солодки в рекомендованных дозах и курсе, симптомов альдостеронизма (глицирризиновая кислота имеет структурную аналогию с молекулой альдостерона, отсюда возможное влияние на минеральный обмен) не возникает. По крайней мере, в собственных исследованиях использование обычных терапевтических доз глицирризиновой кислоты у добровольцев не оказывало влияния на содержание альдостерона и основные показатели минерального обмена.

Ацетилцистенн — один из наиболее активных препаратов, обладающих муколитической активностью. Химическое название — N-ацетил-L-цистеина натриевая соль. Выпускается как АЦЦ, Флуимуцил, Ацетилцистеин, Викс Актив экспектомед, Мукомист, Муконекс, Экзомюк, Мукобене, Ацестин и др. При пероральном приеме ацетилцистеин разжижает мокроту, способствует ее более интенсивному отхождению, уменьшает воспалительные явления в бронхах, улучшает химический состав бронхиального секрета, повышает синтез сурфактанта. Обладает антитоксическим и антиоксидантым свойствами. Препарат показан и широко применяется при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся образованием вязкой мокроты с присоединением бактериальной и/или вирусной инфекции. Типичными примерами подобных заболеваний являются грипп и ОРВИ, осложненные острым бронхитом, обструкцией бронхов, пневмонией. Препарат выпускается в форме шипучих таблеток по 0,6 г. Применяется по 1 таблетке 1 р/сут на протяжении 7-10 дней. Кроме того, препарат выпускается в виде гранулята для приготовления раствора для ингаляций, а также растворов для внутримышечного и внутривенного введения. Однако именно разработка пероральной формы в виде шипучих таблеток получила наибольшее признание как у врачей, так и особенно у пациентов, что обусловлено преимущественным использованием препарата в условиях амбулаторно-поликлинической практики. Ацетилцистеин противопоказан при язвенной болезни желудка в фазе обострения, в периоды беременности и лактации, а также при гиперчувствительности. Ацетилцистеин нельзя применять одновременно с противокашлевыми средствами из-за риска развития застойных явлений, обусловленных подавлением кашлевого рефлекса. Препарат можно комбинировать с другими муколитическими средствами. Препарат хорошо переносится, побочные эффекты и нежелательные реакции встречаются редко или даже очень редко.

Бромгексин. Относится к группе секретолитиков и стимуляторов дыхательных путей. Химическое название 2-амино-3,5-дибром-*N*-циклогексил-*N*-метилбензометанамин (в виде камсилата или гидрохлорида). Производится под названиями **Бромгексин** (**Берлин Хеми**), **Флегамин, Бромгексина гидрохлорид, Сольвин, Флекоксин, Бронхомил** и др. Препарат представляет собой муколитик местного действия. Муколитический эффект связан с деполимеризацией мукополисахаридов, сопровождающейся разжижением мокроты и облегчением очищения от нее бронхиального дерева. Кроме того, бромгексин оказывает слабое противокашлевое действие. Поэтому слоган «Когда кашляешь, прими Бромгексин Берлин Хеми» не совсем точен.

Препарат показан при всех состояниях, сопровождающихся образованием в бронхах густой вязкой мокроты. Это могут быть ОРВИ, особенно осложненные острым или хроническим бронхитом, пневмония, обструктивные состояния и пр. Препарат не назначают в І триместре беременности, в период лактации. Выпускается в таблетках по 0,008 г и в сиропе по 4 мг/5 мл. Бромгексин применяют внутрь независимо от приема пищи по 1–2 таблетки 3–4 р/сут. Детям назначают препарат в виде сиропа: 3–5 лет — 2 мг, 6–14 лет — 4 мг. Курс лечения 4–28 дней. Препарат хорошо переносится и отнесен к группе средств безрецептурного отпуска. Как и большинство муколитиков, бромгексин не следует применять одновременно с противокашлевыми препаратами во избежание застоя слизистого секрета. При приеме бромгексина следует применять большое количество жидкости с целью потенцирования процесса отхождения слизистого секрета.

Карбоцистиен — муколитик местного действия. Изменяет биохимические и физические свойства слизи, увеличивает синтез сиаломуцинов, снижает слизеобразование. Производится под

названиями Флуифорт, Бронхобос, Флюдитек, Карбоцистеин, Либексин муко, Мукосол, Мукодин, Мукопронт, Бронка*тар*. Препарат показан при бронхолегочных заболеваниях разной этиологии, сопровождающихся секрецией вязкой трудноотделяемой мокроты. Производится в капсулах по 375 мг и в сиропе, содержащем 25 или 50 мг/мл. Назначается внутрь по 2 капсулы или 3 чайных ложки сиропа по 50 мг/мл. Детям до 5 лет назначают по ½ чайной ложки средства, содержащего 25 мг/мл, 4 р/сут, 5-12 лет — тот же сироп, но по 1 чайной ложке сиропа, содержащего 50 мг/мл, или 2 чайных ложки сиропа, содержащего 25 мг/мл. Общая продолжительность лечения при гриппе и ОРВИ — 5-7 дней. Противопоказания: гиперчувствительность, сахарный диабет (сироп содержит сахарозу), язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, нарушения функции почек, беременность и кормление грудью. Препарат потенцирует действие эуфиллина и повышает активность глюкокортикоидных гормонов.

Представленные муколитики производятся и применяются в основном в виде монопрепаратов. Однако с целью подавления кашля и разжижения мокроты применяют большое количество лекарственных сборов и смесей преимущественно галеновых препаратов. Некоторые наиболее распространенные сборы и смеси будут рассмотрены далее.

Антигистаминные препараты

Препараты этой группы предназначены не только для облегчения некоторых симптомов гриппа и ОРВИ, но и для лечения проявлений ринита. Иначе говоря, это средства, потенцирующие действие антиконгестантов, а порой и заменяющие их. Семейство антигистаминных препаратов включает более 40 средств разных производителей. Здесь мы рассмотрим только два из них — мометазон и клемастина фумарат.

Мометазон (Дезринит). Глюкокортикоидный препарат заслуживает особого упоминания [429]. Выпускается в виде назального дозированного спрея, содержащего 50 мкг гормона в одной дозе. Выше уже отмечалось, что при длительном или частом применении альфа-адреномиметиков в качестве антиконгестантов может сформироваться толерантность, проявляющаяся реверсивным

эффектом, при котором продолжительность действия препарата с нескольких часов сокращается до одного или даже до 30 мин. В тяжелых случаях антиконгестант не действует совсем, что причиняет больному неудобство в виде полной заложенности носовых ходов и затруднения или невозможности носового дыхания. Аналогичные симптомы могут наблюдаться и при хроническом и/или аллергическом рините.

В этих случаях препаратом выбора может оказаться топический глюкокортикоид мометазон в виде дозированного спрея. Как правило, препарат эффективен даже при выраженном реверсивном эффекте или неэффективности альфа-адреномиметика. Микродоза, применяемая непосредственно на слизистую оболочку носа, не вызывает нежелательных эффектов, характерных для системного применения глюкокортикоидов. Препарат имеет выраженное противовоспалительное и противоотечное действие. Мометазон назначается по два впрыскивания 2 р/сут, по мере снижения симптоматики дозу следует уменьшать. В типичных случаях для устранения реверсивного эффекта достаточно применения спрея Дезринита в течение 3-4 дней. Вместе с тем, даже более продолжительное применение не дает системных глюкокортикоидных нарушений и не вызывает усиления реверсивного действия антиконгестантов. Сравнительные исследования показали, что мометазон (Дезринит) является более эффективным при контроле ринитов и заложенности носа, чем другие топические глюкокортикоиды. Препарат не вызывает атрофических явлений слизистой оболочки даже при длительном приеме и может быть использован у детей и беременных женщин [445, 498].

Клемастина фумарат. Антигистаминное средство, блокатор H1-гистаминовых рецепторов. Производится под названиями **Тавегил, Клемастин, Ривтагил, Клемастин эском**. Механизм действия клемастина связан с блокадой H_1 -гистаминовых рецепторов и M-холинорецепторов. Результат этих свойств реализуется через подавление чиханья и кашля, а также снижение секреторной активности слизистой оболочки (эффект «подсушивания» за счет антисеротонинового действия препарата). В целом этот препарат, не влияя на динамику самой вирусной инфекции, способен облегчить некоторые симптомы и снизить общую тяжесть забо-

левания. Выпускается в таблетках, содержащих 1 мг клемастина фумарата. Способ применения: внутрь взрослым и детям старше 12 лет — по 1–2 таблетке утром и вечером. При необходимости доза может быть увеличена до 6 таблеток. Детям 6–12 лет назначают по 0,5–1 таблетке перед завтраком и на ночь. Противопоказания — гиперчувствительность, возраст до 6 лет, беременность, грудное вскармливание. При лечении клемастином не следует употреблять алкоголь, а также седативные и снотворные средства. Целесообразно воздерживаться от управления автотранспортом. Препарат не показан при лечении заболеваний нижних дыхательных путей (пневмонии, бронхиальной астмы).

Кроме перечисленных препаратов, в терапии гриппа и ОРВИ могут применяться и другие лекарственные средства, назначение которых зависит от состояния больного, наличия сопутствующей патологии и пр. В любом случае лечение должно быть комплексным и оптимальным образом купировать существующую симптоматику. С этой целью препараты могут комбинироваться в различных сочетаниях, которые, в свою очередь, могут быть простой смесью непротиворечивых средств, например антипиретики—анальгетики и антиконгестанты, либо взаимно усиливать лекарственное действие. Чаще всего это наблюдается в многокомпонентных сборах лекарственных трав и галеновых препаратов.

Многокомпонентные смеси и сборы

Спектр этих средств очень широк и сколько-нибудь подробная характеристика каждого из таких сборов — задача практически не реализуемая. Вместе с тем, чтобы как-то осветить имеющиеся средства, была сформирована сводная таблица некоторых много-компонентных средств, чаще всего применяемых при гриппе и ОРВИ (*табл. 8*).

Как можно видеть, в табл. 8 приведены далеко не все препараты, находящиеся в лекарственном обороте. Были намеренно опущены лекарственные смеси и сборы, содержащие кодеин и декстраметорфан, поскольку оборот этих лекарств строго ограничен. Мы считаем, что ассортимент представленных лекарственных препаратов полностью покрывает типичные потребности в эффективных средствах для симптоматической терапии гриппа

применяемые при профилактике и лечении гриппа и OPBИ (https://www.rlsnet.ru/) Таблица 8. Некоторые многокомпонентные лекарственные препараты,

Наимено- вание	Состав	Лекарственная форма	Способ применения, примечание
Смеси и сборы	Смеси и сборы против основных симптомов гриппа и ОРВИ	РВИ	
Аквацитрамон	Аквацитрамон Кислота ацетилсалициловая 360 мг; парацетамол 270 мг; кофеин 45 мг	Гранулят для приготовления раствора	3 г гранул внутрь; анальгетики-антипиретики + + психостимулятор
Анвимакс	Парацетамол 360 мг; аскорбиновая кислота 300 мг; кальция глюконата 100 мг; римантадина гидрохлорид 50 мг; рутозида тригидрат (в пересчете на рутозид) 20 мг; лоратадин 3 мг	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь	Растворить содержимое пакетика в воде; принимать по 1 пакетику 2–3 р/сут, не более 5 дней; анальгетик-антипиретик + + противоаллергические средства + + антиопротектор + + витамин С
Антигриппин	Парацетамол 500 мг; хлорфенамина малеат 10 мг; аскорбиновая кислота 200 мг	Порошок для приготовления раствора для питья	Содержимое пакета растворить в воде; принимать по 1 пакету 2–3 р/сут; анальгетик-антипиретик + + антиаллергическое средство + + витамин С
Анви аскорбинов ацетилсали ругозида тр ругозида тр	Капсула А: аскорбиновая кислота 300 мг; ацетилсалициловая кислота 250 мг; ругозида тригидрат (в пересчете на рутозид) 20 мг	Капсулы	Внутрь после еды 2–3 р/сут до исчезновения симптомов; анальтетик-антипиретик + + ангиопротектор + + антигистаминное средство

Продолжение табл. 8

		•	*
Наимено- вание	Состав	Лекарственная форма	Способ применения, примечание
	Капсула Б: метамизола натрия моногидрат 250 мг; кальция глюконата моногидрат 100 мг; дифенгидрамина гидрохлорид 20 мг		+ витамин С + + антиаллергическое средство
Аскофен	Ацетилсалициловая кислота 200 мг; парацетамол 200 мг; кофеин 40 мг	Таблетки	По 1–2 табл. 2–3 р/сут; анальгетик-антипиретик + НПВП + + психостимулятор
Гриппостоп	Парацетамол 280 мг; кислота аскорбиновая 100 мг; фенирамина малеат 10 мг	Порошок для приготовления раствора	Содержимое пакетика растворяют в воде; по 1 пакетику 2–4 р/сут; анальгетик-антипиретик + + антигистаминный препарат + витамин С
Гриппостад	Парацетамол 600 мг; акорбиновая кислота 160 мг; кофеин 25 мг; хлорфенамина малеат 2,5 мг. Существуют смеси иного состава, всегда с парацетамолом, но без кофеина или хлорфенамина	Капсулы; иные смеси выпуска- ются в порошке для приготов- ления раствора для питья	По 2 капсулы 3 р/сут; порошок растворяют в воде, принимают по 1 порошку 3–4 р/сут; анальгетик-антипиретик + витамин С + + психостимулятор + + антигистаминный препарат
Ибуклин	Ибупрофен 400 мг; парацетамол 325 мг	Таблетки	По 1 табл. 3 р/сут после еды; НПВП + анальгетик-антипиретик
Ибуклин юниор	Ибупрофен 100 мг; парацетамол 125 мг	Таблетки диспергируемые	Таблетки Растворить 1 табл. в 5 мл воды; детям 3-6 диспергируемые лет — 3 табл./сут; 6-12 лет — до 6 табл./сут; HIIBII + анальгетик-антипиретик

Инфлюнет	Парацетамол 350 мг; аскорбиновая кислота 300 мг; янтарная кислота 120 мг; рутозида тригидрат (в пересчете на рутозид) 20 мг; фенилэфрина гидрохлорид 5мг	Порошок для приготовления раствора для питья, пакстики	Растворить в воде; принимать по 1 пакетику 4 р/сут не более 3 дней; анальгетик-антипиретик + витамин С + + субстрат клеточного дыхания + + антиопротектор + + антиконгестант
Каффетин лайт	Парацетамол 250 мг; пропифеназон 210 мг; кофеин 50 мг	Таблетки	Взрослым по 1 табл. 3–4 р/сут; детям старше 14 лет — по ½–½ табл. 1–4 р/сут; курс — 5 дней; анальгетики-антипиретики + нсихостимулятор
Колдрекс	Парацетамол 500 мг; фенилэфрина гидрохлорид 5 мг; кофеин 25 мг; терпингидрага 20 мг; аскорбиновой кислоты 30 мг	Таблетки	Взрослым и детям с 12 лет — 2 табл. 4 р/сут; детям 6–12 лет — 1 табл. 4 р/сут; анальгетик-антипиретик + + антиконгестант + + психостимулятор
Колдакт	Фенилпропаноламина гидрохлорид 50 мг; хлорфенирамина малеат 8 мг	Капсулы про- лонгированного действия	Капсулы про- Взрослым и детям старше 12 лет — по 1 капсуле каждые 12 ч 1–3 дня; действия противоаллергическое средство
Нурофен	Может содержать только ибупрофен 200–400 мг или парацетамол 200–400 мг	Таблетки, капсулы, суппозитории	Применяется по 1 табл. (капсуле) 1–3 р/сут, детям — согласно инструкции
Темпалгин	Метамизол натрия 500 мг; триацетонамин-4-толуенсульфонат (темпидон) 20 мг	Таблетки, покрытые оболочкой	По 1 табл. 3 р/сут, но не более 3 дней; анальтетик-антипиретик + + анксиолитик

Окончание табл. 8

Наимено- вание	Состав	Лекарственная форма	Способ применения, примечание
Триалгин	Кофеин безводный 50 мг; метамизол натрия моногидрат 300 мг; фенобарбитал 10 мг	Таблетки	По 1 табл. 2–3 р/сут 5–7 дней; анальгетик-антипиретик + + нейролептик
Флюкомп	Парацетамол 650 мг; фенирамина малеат 20 мг; фенилэфрина гидрохлорид 10 мг	Порошок для приготовления раствора	Содержимое 1 пакетика растворить в стакане воды; принимать не более 4 пакетиков в сут; анальгетик-антипиретик + + антиконгестант + + антигистаминный препарат
Цитрамон	См. Аквацитрамон и Аскофен		
Смеси и сборы	Смеси и сборы с противокашлевым, отхаркивающим и муколитическим действием	муколитическим д	ействием
Гербион сироп подорожника	Экстракт листьев подорожника 1,25 г; Сироп экстракт цветков мальвы 1,25 г; аскорбиновая кислота 0,0657 г		Взрослым и детям с 14 лет по 10 мл 3–5 р/сут; детям 1–14 лет — 5 мл 3 р/сут 2–3 нед; противовоспалительное, отхаркивающее, противомикробное
Бронхикум	Аммиачный экстракт травы тимьяна жидкий	Пастилки, сироп	По 1–2 пастилки 3 р/сут; сироп — по 5–10 мл 3 р/сут; отхаркивающее
Бронхолитин, Бронхотон	Глауцина гидробромид 5,75 мг; эфедрина гидрохлорид 4,60 мг; масло базилика 5,75 мг	Сироп	Взрослые и дети с 10 лет — 1 мл 3—4 р/сут; α-адрено- и β-симпатомиметики

Таблетки от кашля Термопсол	Термопсиса ланцетного 0,0067 г; натрия гидрокарбоната 0,250 г	Таблетки	По 1 табл. 3 р/сут 3–5 дней; отхаркивающее
Пертуссин	Экстракт чабреца 12 г.; калия бромид 1 г	Сироп	1 ст. ложка 3 р/сут; отхаркивающее, успокаивающее
Мукалтин	Экстракт корня алтея 0,05 г; натрий двууглекислый	Таблетки	По 1–2 табл. 3–4 р/сут; противокашлевое
Стоптуссин	Бутамирата цитрат 4 мг; гвайфенезин 100 мг	Таблетки, капли	Таблетки, капли Внутрь 0,5–1,5 табл. 4 р/сут в зависи- мости от массы тела; противокашлевое + + муколитик
Геделикс	Экстракт листьев плюща; дополнительно: масло аниса	Сироп, капли	Сироп — 5 мл 3 р/сут, детям — 2,5 мл 3 р/сут; отхаркивающее и муколитическое
Эвкабал	Экстракт листьев подорожника; экстракт тимьяна	Сироп	1–2 ст. ложки 4–5 р/сут; отхаркивающее и муколитическое
Доктор МОМ	Экстракты: адхатоды васики 600 мг; алоэ барбадосского 500 мг; базилика священного 1000 мг; девясила кистецветного 200 мг; имбиря лекарственного 100 мг; куркумы длинной 500 мг; перца кубебы лена индийского 200 мг; перца кубебы 100 мг; солодки голой 600 мг; терминалии белерики 200 мг; левоментол 60 мг	Сироп	Взрослым и детям после 14 лет — 5–10 мл 3 р/сут; детям 3–5 — по ½ чайной ложки 3 р/сут; детям 6–14 лет — по 1 чайной ложке 3 р/сут; отхаркивающее, муколитическое, противововоспалительное

и ОРВИ. Средства, содержащие сильнодействующие и наркотические лекарственные вещества, показаны в особых случаях, когда все иные препараты неэффективны или состояние больного требует неотложного применения сильнодействующих средств. Стоит отметить, что в большинстве случаев комплексные симптоматические средства представляют собой фармацевтические смеси, каждый компонент которых действует независимо от остальных. Например, НПВП оказывают противовоспалительное и аналгезирующее действие, но не обладают антиконгестантным или муколитическим свойством. В этом случае достичь одновременно нескольких эффектов возможно при механическом сложении нескольких лекарственных веществ с разными механизмами действия при условии отсутствия негативного взаимодействия, приводящего к потере эффективности компонентов или изменения профиля безопасности [581]. При необходимости получения супераддитивного эффекта (превосходящего простую сумму эффектов каждого из компонентов) для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ применяют комплексные препараты (в отличие от простых фармацевтических композиций, которые фармацевт может воспроизвести из компонентов даже в аптеке), в основу которых положены научные знания о влиянии компонентов на этиопатогенетические механизмы инфекции и высокотехнологичные способы производства.

ГЛАВА 8 КОМПЛЕКСНЫЙ ПРЕПАРАТ «ЦИТОВИР-3»

Как уже было показано выше, арсенал средств, применяемых при профилактике и лечении гриппа и ОРВИ, весьма широк и насчитывает несколько сотен препаратов, выпускаемых многими фармпроизводителями. В данной работе уже обсуждались причины такого состояния дел, отметим из них только две — большое число циркулирующих серотипов и значительная антигенная изменчивость возбудителей. Оба эти фактора делают почти невозможным создание абсолютно эффективных вакцин. Кроме того, в терапии любой инфекции существует, по меньшей мере, два основных подхода: первый — классическое уничтожение, или элиминация возбудителя, второй — репарация повреждений, вызванных инфекционным процессом. Что касается первой задачи, то она решается прямыми противовирусными средствами.

Прежде чем обсуждать вторую задачу лечения инфекций — восстановление постинфекционного нарушения функций органов и систем, стоит вспомнить некоторые механизмы патогенеза вирусной инфекции. Хорошо известно, что в развитии любого инфекционного заболевания, в том числе и гриппа, существенное значение имеет генерация свободных радикалов и оксида азота, причем их роль в инфекционном процессе отнюдь неоднозначна [360]. Так, если антимикробная активность этих соединений может оказывать положительное влияние на течение бактериальных инфекций, то в отношении вирусных инфекций они зачастую оказывают выраженное негативное воздействие [100]. Активная генерация свобод-

ных радикалов и *NO*⁻ посредством индуцибельной *NO*-синтазы вызывает подавление иммунного ответа хозяина на патогенный вирус и способствует генерации квазивидов вирусов, приобретающих способность «ускользания» из-под иммунного надзора. Не случайно фармакологическое регулирование процессов свободнорадикального окисления рассматривается в качестве нового терапевтического подхода, способствующего уменьшению негативных последствий перенесенных вирусных инфекций [160].

В этой связи одним из современных подходов к решению данной задачи, применительно к профилактике и лечению гриппа и ОРВИ, является разработка методов фармакологической терапии, учитывающей особенности развития заболевания и возможности воздействия на ключевые звенья патогенеза. Метод должен быть основан на модуляции факторов врожденного иммунитета, участвующих в регуляции ключевых узлов внутриклеточного регуляторного каскада, а также на оптимизации функционирования ключевых антиоксидантных механизмов, нейтрализующих токсичные продукты жизнедеятельности вирусов. Реализация этой идеи стала возможной в результате сочетанного применения трех известных фармакологических препаратов — аскорбиновой кислоты, бендазола и тимогена (дипептида glu-trp).

Аскорбиновая кислота (витамин C). С момента публикации в 1975 г. на русском языке книги Л.К. Полинга (L.C. Pauling) «Витамин С и здоровье» [431] прошло более 40 лет. За это время были опубликованы сотни статей по применению аскорбиновой кислоты при респираторных инфекциях, содержащих информацию pro et contra. Тем не менее, в последнее время в литературе появляется все больше информации, свидетельствующей о позитивной роли аскорбиновой кислоты в профилактике различных заболеваний вирусной этиологии. Подобная роль этого важнейшего с биологической точки зрения соединения обусловлена его выраженными антиоксидантными свойствами [419, 540]. К тому же, аскорбиновая кислота является ферментативным кофактором для многих физиологических реакций [96, 158, 161]. Существенно и то, что аскорбиновая кислота представляет собой соединение, играющее активную биологическую роль, обеспечивающую нормальное функционирование внутриклеточных регуляторных каскадов [144,394,496]. Известно также, что аскорбиновая кислота способна оптимизировать и усиливать функции эпителиальных барьеров, в том числе верхних отделов респираторного тракта и трахеобронхиального дерева, затрудняя процессы связывания вируса с клетками эпителиальной выстилки трахеи и бронхов. При развитии инфекционного процесса аскорбиновая кислота способна накапливаться в фагоцитах, усиливая основные функции этих клеток, такие как хемотаксис, фагоцитоз, микробицидность.

Менее понятна роль аскорбиновой кислоты в лимфоцитах, хотя известно, что она усиливает дифференцировку и пролиферацию Т- и В-клеток [161, 298, 491]. Показано, что добавление витамина C в пищевой рацион может способствовать профилактике и ускоренному выздоровлению при респираторных и системных вирусных инфекциях [123,257,587]. Принято считать, что доза препарата, обладающая профилактической эффективностью, составляет 100-200 мг/сут [256]. Особый интерес представляет роль, которую играет аскорбиновая кислота в патогенезе гриппа и других респираторных вирусных инфекций [587]. Хорошо известно, что аскорбиновая кислота является сильным антиоксидантом, способным нейтрализовать реактивные формы кислорода (ROS). В этой связи логично ожидать, что нейтрализация ROS потребует повышенного расходы аскорбата. Действительно, инфекция у мышей, вызванная вирусом гриппа типа A, сопровождалась снижением концентрации аскорбата в бронхоальвеолярном лаваже при одновременном увеличении концентрации окисленной формы витамина C — дегидроаскорбата [151]. В свою очередь, истощение восстановленной формы аскорбата может повлечь переход заболевания в более тяжелую форму с последующим развитием осложнений. В частности, на фоне дефицита редокс-систем (глутатиона, витаминов C и E) вирулентность может вырасти на 3-5 порядков, что существенно увеличит протеолитическое расщепление гемагглютинина и, соответственно, повысит фузогенные свойства этого белка [258].

Сходные процессы повреждения *ROS* отмечены и при инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом [269]. В исследовании на клеточных культурах аскорбиновая кислота ингибировала пролиферацию вируса [289]. Считается, что при-

менение аскорбиновой кислоты в клинической практике может способствовать если не сокращению числа заболевших гриппом и/или ОРВИ, то, по крайней мере, снижению тяжести заболевания [123,213]. В частности, было показано, что витамин С, хотя и не уменьшает среднюю частоту простудных заболеваний у населения в целом, но почти вдвое снижает уровень респираторной заболеваемости у физически активных людей [255].

Аскорбиновая кислота не только участвует в антиоксидантной защите, но и оказывает модулирующее действие на ключевые факторы внутриклеточного регуляторного каскада. В частности, было установлено, что витамин C способен подавлять активацию фактора трансляции NF-кB и последующую экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и TNF- α [144]. Как известно, исследование роли витамина C в патогенезе вирусной инфекции затруднено тем обстоятельством, что большинство млекопитающих, кроме морских свинок и приматов, способны к эндогенному синтезу аскорбиновой кислоты, вследствие чего у них не удается экспериментально вызвать контролируемый гипо- или авитаминоз C.

Методическое решение проблемы стало возможным после выведения мышей, нокаутных по gulo-фактору (gulo-/-). Эти животные оказались неспособными к эндогенному синтезу аскорбата. Показано, что без добавления аскорбиновой кислоты в пищу таких животных, ее содержание в крови снижалось в среднем на 10-15% в течение 2 нед [315]. Авторы показали, что заражение gulo-/- мышей сопровождалось в среднем 13-кратным ростом вирусной нагрузки по сравнению с обычными животными (p<0,01). Добавление в питьевую воду нокаутных мышей аскорбата в концентрации 3 г/л сопровождалось снижением вирусной нагрузки до уровня, сопоставимого с таковым у интактных животных. Заражение нокаутных $gulo^{-/-}$ мышей вирулентным штаммом вируса гриппа A/Γ онконг/1/68 (H3N2) сопровождалось выработкой IL- 1α , IL-1β, TNF-α и увеличением содержания иммунокомпетентных клеток в бронхоальвеолярном лаваже. При этом на фоне усиления провоспалительной активности у нокаутных животных наблюдалось снижение выработки IFN- α и IFN- β . Авторами отмечено, что аналогичная зависимость наблюдалась при заражении мышей

адаптированным и неадаптированным (диким) штаммами вируса гриппа.

Учитывая, что в патогенезе вирусной инфекции значительную роль играет IFN- λ как один из существенных факторов противовирусной защиты [109], интересно было исследовать его взаимодействие с аскорбиновой кислотой, принимаемой перорально. К сожалению, каких-либо сведений по этому вопросу в литературе найти не удалось. Тем не менее, приведенные выше сведения убедительно показывают значимую роль аскорбиновой кислоты в патогенезе вирусной инфекции и являются основанием для применения аскорбата, в том числе алиментарным путем, для аттенуации патологического процесса. Экспериментальные исследования и опыт клинического применения показали, что минимальное количество витамина C, необходимое для насыщения плазмы и усиления противовирусной защиты для человека, составляет 100-200 мг/сут [255].

Таким образом, первичное предположение о возможном модулирующем влиянии аскорбиновой кислоты на этиопатогенетические механизмы респираторной вирусной инфекции путем изменения активности сигнальных систем клетки, которые обеспечивают как профилактический, так и лечебный эффект витамина *C*, после многолетних и всесторонних исследований получило научное, экспериментальное и клиническое подтверждение [296,474].

Среди множества факторов, определяющих динамику и тяжесть инфекционного процесса, существует одно звено, играющее ключевую роль в запуске и поддержании воспалительного процесса в клетке. Речь идет о формировании в ответ на репликацию вируса особых белковых комплексов инфламмасом. Существует обширное семейство этих NOD-подобных комплексов, каждый из которых играет регуляторную роль в развитии воспалительного ответа на внедрение определенного возбудителя. Применительно к вирусу гриппа таковым является NLRP3, или криопирин, состоящий, как уже отмечалось выше, из пиринового домена (РУД), нуклеотидсвязывающего домена (NBD) и домена, богатого лейцином (LRR) [446, 474, 505]. В процессе активации NLRP3 присоединяет белок-адаптер (ASC) и прокаспазу-1, которая после её протеолитической активации играет важную роль в созревании IL-1β (см. рис. 10) [93, 336]. В свою очередь, активация прокаспазы, ассоциированной в NLRP3-инфламмасому до функционально активной каспазы, зависит от ионного состава цитоплазмы и величины рН. Показано, что процесс активации инфламмасомы требует утечки из цитоплазмы ионов K^+ [307, 392, 437]. Правомерность этого феномена доказывают результаты исследования агонистов *NLRP*3, таких как нигерицин или грамицидин, которые не только активируют NLRP3, но и повышают проницаемость плазматической мембраны для K^+ , что приводит к последующему снижению его концентрации в цитоплазме [437]. Результатом подобного нарушения ионного баланса цитоплазмы будет снижение уровня pH, сборка и активация NLRP3-инфламмасомы и, как результат, усиление созревания и секреции *IL*-1β и *IL*-18 [336, 497].

Разумеется, инфламмасома играет намного более значимую роль, чем только обеспечение созревания провоспалительных цитокинов; ее активность также необходима, в том числе, и для оптимального функционирования системы врожденного иммунитета. Тем не менее, чрезмерная активация *NLRP*3-инфламмасомы вредна, поскольку сопровождается повышенной секрецией провоспалительных цитокинов, что может в конечном итоге привести к цитокиновому шторму [174]. С учетом этих процессов, регуляция сборки, активации и функционирования *NLRP*3-инфламмасомы на разных стадиях манифестации вируса гриппа может служить

потенциальным подходом для клинического ведения острого гриппа. В частности, тот или иной способ фармакологического ингибирования или ограничения утечки ионов калия и, соответственно, снижения активности *NLRP3*-инфламмасомы может иметь определенное значение в ограничении воспалительного процесса, вызванного патогенным вирусом. Однако, как оказалось, аскорбиновая кислота никак не влияет на активность этих ионных каналов [495]. Модулировать этот фактор патогенеза вирусной инфекции стало возможно при использовании другого хорошо известного фармакологического соединения, такого как 2-бензилбензимидазола гидрохлорид (бендазол).

Бендазол. Производные бендазола обладают широким спектром фармакологической активности. Показано, в частности, их прямое спазмолитическое и антиагрегантное действие [80,467]. По данным А.М. и В.М. Земсковых, бендазол вызывает индукцию IFN, активирует фагоцитоз и стимулирует T-клеточный иммунный ответ [23]. Похожие сведения приводят Л.Н. Хахалин [87] и другие авторы [53]. Так, в частности, согласно данным этих исследователей, применение бендазола в дозе 0,1 мг/кг в сут до введения полного адъюванта Фрейнда, а также на 1-е, 2-е и 3-е сутки после индукции артрита сопровождалось достоверным увеличением количества *CD2*⁺-лимфоцитов. Интересные данные представлены в работе Р. Водди и соавт. [136], согласно которым производные 2-бензилбезимидазола ингибируют активность ядерного фактора трансляции NF-кB, причем 2-бензилбензимидазольный каркас с акцептором водородной связи на бензильном кольце выполняет функцию фармакофора. Эти данные позволили понять некоторые механизмы действия препарата, в частности его противовирусную активность.

Умеренное снижение активности, но не полная блокировка ядерного фактора NF-кB может компенсаторно стимулировать экспрессию IRF-3 и IRF-7 как кофакторов противовирусной защиты [263]. Вместе с тем, эта компенсаторная активность носит ограниченный характер. Иначе говоря, бендазол, как кофактор, способен только усилить выработку IFN, вызванную иным индуктором, тогда как первичная индуцирующая способность у него выражена слабо или даже отсутствует вовсе. Правомерность этой

гипотезы подтверждают исследования противовирусной активности IFN и бендазола $in\ vitro$. В опыте на лимфоцитах глоточных миндалин, активированных вирусом болезни Ньюкасла, внесение в культуру бендазола в дозе 10 или 5 мкг/мл способствовало увеличению титров IFN в 2,5 и 3 раза соответственно, но только в том случае, когда клетки, активированные вирусом, уже секретировали цитокины. Однако если клетки оставались рефрактерными к индуцирующему действию вируса, ни аскорбиновая кислота, ни бендазол первичной секреции *IFN* не вызывали [55]. Одной из причин этого явления может быть так называемый «феномен рефрактерности синтеза IFN» [141]. По мнению авторов, экспрессия *IFN* носит циклический характер: фаза продуктивной экспрессии продолжительностью 48 ч сменяется продолжительной фазой рефрактерности, при которой клетки, способные синтезировать IFN, могут не отвечать на тот или иной интерфероногенный стимул.

Близкие результаты получены и в наших исследованиях [70]. Эти данные позволяют, в известной степени, объяснить противоречивые сведения о профилактической эффективности бендазола в эпидемиологических наблюдениях. Так, Л. Я. Эберт и соавт. [92] указывают на достоверную профилактическую эффективность бендазола, полученную в сравнительных эпидемиологических наблюдениях на населении Челябинской и Свердловской областей. Так, по данным авторов, из 2618 человек, получавших с профилактической целью бендазол, заболели 388 (14,8%), тогда как в контрольной группе из 1076 человек заболели 383 (35,6%). В другом исследовании авторов, из 6403 человек заболели 505 (7,9%), а в контрольной группе из 2347 человек заболели 363 (15,5%). Близкие результаты получены Т.А. Семеновой и соавт. [62], согласно которым на фоне профилактического применения бендазола по 0,04 г 3 р/сут в течение 10 дней заболеваемость снижалась в 3,2 раза относительно контрольной группы.

Одним из авторов данной работы по указанию медицинской службы Приволжского военного округа была осуществлена профилактика респираторных заболеваний в период эпидемической вспышки гриппа типа H1N1 и OPBИ 1984 г. в одном из военных учебных заведений округа. В исследовании приняли участие

915 добровольцев, которым назначали бендазол по 0,02 г 3 р/сут 3 дня подряд. 874 курсанта другого учебного заведения пользовались традиционными методами профилактики, преимущественно бытового характера. К моменту начала приема бендазола в медицинскую службу обратились 108 человек с жалобами на повышенную температуру, недомогание, кашель, насморк. Все больные были госпитализированы в стационар, им назначили симптоматическую терапию. Остальные 807 добровольцев, как уже сказано, с профилактической целью получали бендазол. На второй день из числа курсантов, получавших бендазол, за медицинской помощью с симптомами ОРВИ обратились 33 человека, на третий день — 25, на 4-й — только 10, в последующие три дня количество обращений не превышало трех в день. Всего за медицинской помощью обратились 185 человек, из них после начала применения бендазола — только 77. Таким образом, уровень заболеваемости на фоне применения бендазола составил 9,5%, тогда как в группе сравнения — 38 %. Кроме того, в группе лиц, принимавших бендазол, было выявлено 12 бронхитов и две ангины, тогда как в группе сравнения за аналогичный период наблюдения диагностировано пять случаев острой пневмонии, 35 — острого бронхита, 12 — ангины, два — менингита. Было отмечено, что у большинства пациентов, которым как экстренную профилактику назначали бендазол, заболевание протекало в легкой форме с краткосрочной субфебрильной температурной реакцией 37,3-37,5°C.

С другой стороны, по данным Н.В. Сидоровой и О.И. Кий-ковой [64], у 476 слушателей милицейских колледжей, которым препарат назначали по 0,02 г 1 р/сут в течение 10 дней, достоверного профилактического эффекта получено не было. Сравнивая два последних наблюдения, нельзя не указать на то, что во втором исследовании суточная доза была в 3 раза ниже, что, возможно, объясняет отсутствие какого-либо эффекта. В этой связи можно также предполагать, что противоречивость результатов оценки профилактической эффективности бендазола могла быть связана не только с различиями в дозировках препарата, но и с феноменом иммунной рефрактерности. В целом результаты исследований показали, что бендазол не относится к сильным индукторам

эндогенного IFN, но способен усиливать активность других индукторов [70]. В условиях, когда первичный индуктор отсутствует, процессы дополнительного синтеза IFN не запускаются, хотя возможно, что при этом создается определенная готовность к раннему ответу на внедрение вируса или воздействие другого, может быть столь же слабого, индуктора. Следствием такой готовности может быть ранняя экспрессия и быстрое накопление большого количества эндогенного IFN.

Таким образом, препарат способен, с одной стороны, регулировать экспрессию NF-кB, с другой — служить кофактором индукции эндогенного IFN. Кроме того, у бендазола выявлены также центральные нейротропные, антиагрегантные, иммуномодулирующие свойства. Следует также принять во внимание возможность регулировать ионный состав клеток посредством уменьшения интенсивности утечки K^+ через калиевые каналы цитоплазматической мембраны. Это будет сопровождаться стабилизацией ионного баланса и рН цитоплазмы на уровне, который уменьшает интенсивность активации NLRP3-инфламмасомы и, соответственно, снижает секрецию провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-18. Все это в совокупности позволяет считать бендазол перспективным кандидатом как одного из компонентов комплексных средств профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Еще одним фармакологическим компонентом для этого может быть пептидный тимомиметик — глутамил-триптофан (тимоген).

Глутамил-триптофан (тимоген). Тимоген первоначально был выделен из гидролизата тимуса крупного рогатого скота [85]. В дальнейшем он был синтезирован несколькими методами [41,51]. Экспериментальные исследования показали высокое сродство дипептида к мембранным рецепторам тимоцитов. Показано, что уровень специфической фиксации тимогена на тимоцитах мышей достигал 14359 ± 464 участка связывания, причем степень специфичности связывания достигала $74\pm6\%$ [43]. Одновременно с фиксацией glu-trp на тимоцитах наблюдался быстрый подъем содержания внутриклеточного цГМФ с параллельным снижением концентрации цАМФ, вследствие чего достоверно снижалось соотношение цАМФ/цГМФ [15,43]. Инкубация предшественников T-лимфоцитов с тимогеном сопровождалась сме-

ной дифференцировочных рецепторов с SC-1 на Thy-1, что можно трактовать как превращение предшественника T-лимфоцита в зрелую T-клетку [50].

В последнее время опубликованы несколько противоречивые данные, свидетельствующие, что раствор glu-trp, вводимый in vitro в культуру клеток THP-1 в дозах 1 и 5 мкг/мл, может стимулировать экспрессию эндосомальных TLR3, TLR8 и TLR9, причем уровень мРНК в ответ на введение 1 мкг/мл повышался более чем на 5 мкг/мл [75]. Иные закономерности отмечены при внесении тимогена в клетки крови человека. Отмечена стимуляция экспрессии всех четырех эндосомальных TLR (3, 7, 8, 9), причем она имела дозозависимый характер, то есть в ответ на введение 5 мкг/мл стимуляция была достоверно выше, чем при дозе 1 мкг/мл. При этом максимальный уровень мРНК отмечен для *TLR*7 и несколько меньше — для TLR-3, -8 и -9. Такая реакция клеток на тимоген предполагала увеличение продукции провоспалительных цитокинов, что и было показано в отношении IL-1 и TNF-а. Однако эти данные все же требуют дополнительных исследований, поскольку в других работах провоспалительная активность подтверждена не была (табл. 9).

Таблица 9. Спонтанная и индуцированная TNF-α секреция интерлейкинов при воздействии тимогена

Цито-	Tura aaran array	Линии клеток					
кин	Тип секреции	EA.hy 926	A431	THP-1			
<i>IL</i> -8	спонтанная	Нет эффекта	↓ (1 мкг/мл)	↓ (1мкг/мл)			
	стимулированная TNF-α	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффекта			
IL-6	спонтанная	Нет эффекта	↓ (1 мкг/мл)	↑ (1 мкг/мл)			
	стимулированная <i>TNF</i> -α	↓ (1 мг/мл)	↓ (1 нг/мл)	↑ (все концентрации)			

Примечание. В скобках приведены концентрации тимогена, при которых отмечено увеличение (стрелка вверх) или ингибирование (стрелка вниз) секреции цитокина. Все отмеченные типы изменения секреции достоверны относительно контроля — изотонического раствора NaCl (p<0,05).

Считается, что специфическое связывание тимогена с рецепторами иммунокомпетентных клеток сопровождается усилением трансмембранного обмена Ca^{++} , что вызывает перераспределение циклофосфатов в клетке. В свою очередь, этот процесс сопровождается изменением эфферентного внутриклеточного сигналинга, в том числе, вероятно, в результате изменения баланса трансляционных факторов, а также освобождения DNA хроматина от связи с белком и возможным его переходом в трансляционно активную форму [66, 81]. Одним из возможных результатов этих процессов является активация синтеза IFN. Так, по нашим данным, при введении тимогена интактным белым мышам в дозе 1 мг/мл увеличение титров *IFN* до 10–20 ед/мл наблюдалось уже через 2 ч и постепенно снижалось до нуля через 24 ч после введения дипептида. Исследования in vitro показали, что внесение тимогена в культуру клеток *EA.hy* 926, *A*431 и *THP*-1 в дозе 1 мг/мл или 1 мг/мл с шагом 10 сопровождалось снижением спонтанной и индуцированной секреции *IL*-8 и *IL*-6 (см. табл. 9).

Полученные данные свидетельствуют о том, что тимоген обладает отчетливой иммуномодулирующей активностью, проявлявшейся в угнетении спонтанной секреции *IL*-8 в двух линиях клеток A431 и THP-1. Но он не изменял активности в ответ на стимуляцию культуры цитокином TNF-α, являющегося активным участником провоспалительных реакций, реализующим свою активность через систему киназ, которые, в свою очередь, регулируют экспрессию NF-кВ. Несколько большая активность тимогена выявлена при оценке уровня экспрессии *IL*-6. Препарат снижал спонтанную секрецию цитокина в клетках линии A431, наоборот, стимулировал его продукцию в клетках линии ТНР-1, в то же время дополнительная стимуляция клеток предварительной инкубацией с TNF-α приводила к угнетению продукции IL-6 в клетках линий ЕА. hy 926 и А431, но стимулировала его синтез в клетках линии ТНР-1. Такие эффекты, вероятно, могут быть обусловлены структурно-функциональными особенностями использованных клеток. Так, ЕА. hy 926 — культура эндотелиальных клеток, А431 — линия клеток эпидермоидной карциномы и ТНР-1 — линия моноцитоподобных клеток. Можно предполагать, что с точки зрения патогенеза респираторной вирусной

инфекции наибольший интерес могут представлять *EA.hy* 926 и *THP*-1. В большинстве ситуаций продукция цитокинов либо не изменялась, либо угнеталась, что может свидетельствовать о вероятной противовоспалительной направленности действия тимогена. Нам не удалось получить аналогичный эффект на линии *THP*-1 в отношении *IL*-6. Возможно, это особенность реакции именно этой линии клеток.

Еще одним свойством дипептида, способным влиять на развитие респираторной вирусной инфекции, могут быть его антиоксидантные свойства. В прямом эксперименте на модели индометациновой интоксикации показана его достоверная способность увеличивать содержание малонового диальдегида (МДА) и, хоть и недостоверно, но все-таки снижать активность СОД (*табл. 10*). Эти на первый взгляд небольшие изменения могут оказаться полезными при сочетанном взаимодействии с другими компонентами комплекса.

Учитывая иммуномодулирующие эффекты *glu-trp*, уже с момента разработки предпринимались попытки его применения для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Так, по данным

Таблица 10. Активность СОД и содержание МДА в сыворотке крови у крыс при индометациновой интоксикации и воздействии тимогена, $M\pm\sigma$

Группа	Активность СОД, усл. ед/мл	Содержание МДА, <i>OD</i> ₅₃₂
Интактная контрольная	2,82±0,21	$0,103\pm0,016$
Контрольная — индометацин 1 сут	1,30±0,08*	0,188±0,011*
Контрольная — индометацин 5 сут	2,34±0,10	0,245±0,017*
Тимоген <i>Na</i> 0,1 мкг/кг	2,69±0,22	0,203±0,019*
Тимоген <i>Na</i> 10,0 мкг/кг	2,73±0,09	0,164±0,028*

^{*} Различия с интактной контрольной группой достоверны; OD_{532} — оптическая плотность при 532 нм.

С. М. Фургала и соавт. [84], однократное подкожное введение тимогена в дозе 50 мкг сопровождалось достоверным снижением заболеваемости. При интраназальной аппликации по 0,5 мл 0,01% раствора тимогена в каждый носовой ход 3 дня подряд наибольший эффект отмечен в первые 30 дней после применения: уровень заболеваемости снижался в среднем в 10 раз, а средняя частота трудопотерь — в 32,8 раза (*табл. 11*).

Как можно видеть из представленных данных, тимоген обладал достоверной лечебно-профилактической эффективностью, проявлявшейся снижением частоты заболеваемости, сокращением продолжительности стационарного лечения и существенным снижением частоты затяжных форм. В последующий период уровень резистентности постепенно снижался и к 4-му месяцу не отличался от контрольной группы.

Таблица 11. Клинико-эпидемиологическая характеристика при введении тимогена [84]

	Груг (способ пр	Индекс эффек- тивности			
Показатель	1-я (интра- назально)	2-я (под- кожно)	3-я (кон- трольная)	1-я группа	2-я группа
Заболеваемость, на 100 чел/мес, в том числе	9,72	8,73	12,72	1,31	1,46*
с трудопотерями с затяжными формами	6,64 0,31	4,97 0,51	9,21 2,85	1,39 9,19*	1,85* 3,59*
Частота заболеваний на 1 чел.	0,78±0,10	0,70±0,08	1,02±0,17	1,31	1,46
Потребность в госпитализации,%	68,25	56,86	72,41	1,06	1,27*
Длительность лечения в стационаре, дней	6,6±0,24	6,68±0,34	9,05±0,59	1,37	1,42*
Затяжные формы, %	3,17	5,88	22,41	7,07*	3,81

^{*} Различия с контрольной группой достоверны (p<0,05).

Тимоген, наряду с гидролизатом тимуса — тималином, был применен в комплексной терапии гриппа и ОРВИ [60]. При этом было показано, что применение названных препаратов в комплексной терапии гриппа и ОРВИ сопровождается сокращением продолжительности заболевания. Вместе с тем, автору не удалось получить достоверно значимые результаты, хотя тенденции были довольно отчетливыми. Эти данные хорошо согласуются с результатами В. Х. Хавинсона и соавт. [86], показавших, что применение тимогена в терапии гриппа и ОРВИ не сопровождается существенным сокращением продолжительности симптомов интоксикации и катаральных явлений, но при этом достоверно реже развиваются осложнения в виде пневмонии, синусита и отита.

Таким образом, анализ представленных данных свидетельствует о том, что пептидный тимомиметик тимоген оказывает умеренное лечебно-профилактическое действие при гриппе и ОРВИ. Существенно важно, что максимальный эффект наблюдался при применении glu-trp в продромальном или раннем периоде манифестации инфекции. Тимоген, примененный в более позднем периоде, скорее всего, не окажет заметного влияния на тяжесть и продолжительность заболевания, но, вероятно, будет способствовать снижению риска развития осложнений, а также может оказаться полезным при профилактике обструктивных явлений и бронхита. Вместе с тем, недостаточная эффективность тимомиметика диктует необходимость конструирования комплексного лекарственного препарата, способного воздействовать на ключевые звенья патогенеза респираторной вирусной инфекции.

Справедливости ради следует отметить, что специфичность его будет намного ниже, чем прямых противовирусных средств или вакцин. Однако и цель у него несколько иная. Прежде всего, это снижение числа осложнений, которые зачастую могут завершаться обострением хронических заболеваний, например бронхита, или развитием патологии нижних дыхательных путей или других органов и систем. Подобный комплексный препарат может оказаться особенно востребованным в тех ситуациях, когда по тем или иным причинам невозможно или нежелательно проведение вакцинопрофилактики и специфической противовирусной терапии, например при позднем введении вакцины или рези-

стентности возбудителя к противовирусным средствам. Отметим также, что противовирусная терапия неплохо разработана только в отношении гриппа, для возбудителей ОРВИ арсенал препаратов намного скромнее и нередко его эффективность под вопросом. Одним из таких комплексных препаратов, активных не только в отношении вирусов гриппа, но и при других ОРВИ, реализующих свою биологическую активность через воздействие на различные звенья патологического процесса, может служить «Цитовир-3», созданный В. С. Смирновым и соавт. [65, 69, 70].

Цитовир-3. В основе создания комбинированного препарата лежит идея совместного применения трех активных компонентов для получения аддитивного или даже супераддитивного эффекта. С этой целью были использованы кислота аскорбиновая, 2-бензилбензимидазола гидрохлорид (бендазол) и дипептидный тимомиметик глутамил-триптофана натриевая соль (тимоген). Хотя подробное описание каждого компонента приведено выше, стоит дополнительно акцентировать некоторые обстоятельства, важные для понимания идеи. Прежде всего, при конструировании комплексного препарата мы отошли от классического принципа терапевтического применения прямого противовирусного средства, такого как ингибитор протонного канала [33] или ингибитор нейраминидазы [205]. Вместо этого мы использовали принцип воздействия на ключевые механизмы патогенеза инфекции, среди которых наиболее важными были ингибирование синтетических процессов через угнетение внутриклеточного сигналинга, в частности процессов диссоциации NF-кВ [144], угнетение активации NLRP3-инфламмасомы посредством регуляции ионных каналов [437]. В экспериментах на нейронах моллюска было показано, что 2-бензилбензимидазол (бендазол) обладает способностью снижать проницаемость ионных каналов [6], третий компонент glu-trp, как показано, обладает отчетливой иммуномодулирующей активностью [15].

Таким образом, лекарственные вещества, входящие в композицию «Цитовир-3», обладают однонаправленными, но не пересекающимися эффектами, являющимися важными, если не ключевыми факторами патогенеза гриппа. В этой связи логично предположить, что их взаимодействие описывается принципом

аддитивности (сумма частей равна целому) или супераддитивности (сумма частей больше целого).

Напомним, что противовирусный эффект аскорбиновой кислоты, согласно теории L. Pauling [431], для профилактики или лечения простуды возможен только в условиях применения мегадоз витамина C, измеряемых граммами, следствием чего может быть риск развития нежелательных явлений, самым грозным из которых является мочекаменная болезнь. В то же время, в случае супераддитивности, если она имеет место, суточная доза аскорбиновой кислоты может быть уменьшена до десятков, максимум — полутора сотен миллиграммов. Что касается бендазола, то хотя он и позиционируется как адаптоген, т. е. препарат изначально малотоксичный, однако, принимая во внимание присущее ему гипотензивное действие, мы сочли целесообразным остановиться на принятых терапевтических разовой и суточной дозах. Наконец, тимоген первоначально предполагалось применять в виде интраназального спрея, но исследования in vitro устойчивости препарата в $0,1 \ N \ HCl$ (что соответствует pH желудочного сока), показавшие, что более 90% препарата сохраняется в резко кислой среде желудочного сока в течение 24 ч, убедили нас в целесообразности использования перорального введения препарата в суточной дозе 1,5 мг.

При этом основной вопрос, касающийся эффективности предложенной композиции, состоял в доказательстве гипотезы супераддитивности. С этой целью белым беспородным мышам перорально с помощью зонда вводили комбинацию «Цитовир-3» и одновременно одной группе вводили бендазол в дозе 1 мг/кг, другой — тимоген в дозе 0,5 мг/кг, третьей — аскорбиновую кислоту в дозе 5 мг/кг (*табл. 12*). Все препараты вводили в виде водного раствора в объеме 0,1 мл. Уровень *IFN* в сыворотке определяли стандартным биологическим методом по О. А. Аксенову [2].

Как можно видеть из данных табл. 12, наименьшую активность в отношении индукции *IFN* проявлял тимоген. Бендазол и аскорбиновая кислота были немного активнее (различия недостоверны). При сочетанном применении бендазола и тимогена был получен супераддитивный эффект, превосходивший возможную сумму эффектов двух препаратов по отдельности. По ряду

Таблица 12. Содержание IFN (ОЕ*/мл) в тканях мышей при пероральном введении Цитовира-3 и составляющих его компонентов

Препарат	Объект исследования	Время после введения препарата, ч						
		3	4	6	24	48	72	96
Бендазол	сыворотка крови	10	10	0	0	0	0	0
	легкие	10	0	10	0	0	0	0
	головной мозг	0	0	0	0	0	0	0
Тимоген	сыворотка крови	0	10	0	0	0	0	0
	легкие	0	0	0	0	0	0	0
	головной мозг	0	0	0	0	0	0	0
Аскорбиновая	сыворотка крови	0	0	10	10	0	0	0
кислота	легкие	0	0	0	0	0	0	0
	головной мозг	0	0	0	0	0	0	0
Бендазол+ тимоген	сыворотка крови	0	10	40	40	20	0	0
«Цитовир-3»	сыворотка крови	10	20	40	40	20	10	0
	легкие	0	10	20	20	10	0	0
	головной мозг	0	10	20	40	20	20	0

^{*} Относительные единицы.

причин исследовали только сыворотку крови потому, что при тестировании каждого из компонентов препарата мы не выявили значимого уровня *IFN* в других тканях. Максимально супераддитивный эффект был получен, когда животным вводили смесь из трех использованных препаратов. В этом случае *IFN* обнаруживали не только в сыворотке крови, причем уже через 3 ч после введения, но также в легких и головном мозгу через 4 ч после перорального введения, причем стоит отметить, что это не было транзиторным следом. Повышенный уровень синтеза *IFN* после однократного введения Цитовира-3 отмечали даже через 72 ч после введения. Последнее представляет особый интерес, посколь-

ку позволяет надеяться на эффективность Цитовира-3 по крайней мере в течение первых 3 сут, а появление *IFN* в ткани головного мозга дает надежду на то, что на фоне применения комплексного препарата риск церебральных осложнений гриппа может оказаться существенно меньшим.

Следующим этапом было исследование защитной эффективности Цитовира-3 в различных условиях моделирования инфекционного процесса. На первом этапе исследовали его защитные свойства на модели экспериментальной гриппозной инфекции. Исследования проводили на мышах, которых заражали интраназально адаптированным штаммом вируса гриппа типа A(H3N2) Виктория/72. Поскольку в начале исследования не была определена схема применения Цитовира-3, его вводили однократно перорально за 24 и 48 ч до заражения. Лекарственную смесь 0,1 мл, содержавшую аскорбиновую кислоту, бендазол, тимоген в соотношении 500:200:5 частей, вводили животным по 5,3 и 16,0 мг/кг ($maбл.\ 13$). Животные контрольной группы получали перорально аналогичный объем дистиллированной воды.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что Цитовир-3 при однократном пероральном применении за 24 и 48 ч до заражения оказывает отчетливое защитное действие в отношении экспериментальной гриппозной инфекции. В случае однократного введения препарата за 48 ч до заражения, выживаемость инфицированных мышей, по сравнению с контрольной группой, увеличивалась на 30-40% и, в зависимости от использованной дозы препарата, составила 60-70%. Укорочение интервала между введением Цитовира-3 и последующим заражением животных вирулентной культурой до 24 ч способствовало некоторому повышению выживаемости инфицированных мышей относительно контрольной группы. При этом доза препарата заметного влияния на его протективную активность не оказывала. Выживаемость инфицированных мышей, по сравнению с контрольной группой, возросла на 50% и составила 80%. Средняя гармоническая продолжительность жизни (СГПЖ) зараженных животных корреспондировала с процентом выживаемости. При этом максимальное значение СГПЖ отмечено при введении 5,3 мкг/кг Цитовира-3 за 24 ч до заражения вирулентной культурой вируса.

Таблица 13. Выживаемость мышей при профилактическом введении Цитовира-3 до заражения вирусом гриппа A(H3N2)Виктория/72

Группа	Доза, мг/кг	Время введения до заражения вирусом, ч	Число животных	Выжива- емость, % (min-max)	СГПЖ*,
Цитовир-3	5,3	48	10	70 (35–93)	116,3
	5,3	24	10	80 (44–98)**	133,3
	16,0	48	10	60 (26–83)	114,9
	16,0	24	10	80 (44–98)**	114,9
Контрольная	_	_	10	30 (7–65)	78,1

Примечание. Здесь и в табл. 14: * средняя гармоническая продолжительности жизни; ** различия с показателями контрольной группы достоверны, p<0,05.

В другой серии экспериментов оценивали лечебную эффективность Цитовира-3 при его применении в разные сроки после заражения. Препарат вводили перорально в виде раствора в дистиллированной воде в объеме 0,1 мл (табл. 14). Исследования показали, что применение Цитовира-3 после заражения также способствовало повышению выживаемости мышей, инфицированных вирулентной культурой вируса гриппа A(H3N2)Виктория/72. При этом выраженность эффекта в значительной степени зависела от дозы препарата и схемы его применения. Так, применение Цитовира-3 в дозе 5,5 мг/кг сопровождалось развитием максимального защитного эффекта только в случае введения через 24, 48 и 72 ч после заражения. Выживаемость животных составила 60% против 30% в контрольной группе, а отношение значений СГПЖ — 1,52 (119,1/78,1). Более выраженное защитное действие отмечали при трехкратном увеличении дозы препарата. Так, если Цитовир-3 применяли через 48 ч после заражения, то выживали все животные в группе, в то время как 70% мышей контрольной группы погибало. Показатель СГПЖ в опытной группе достигал максимального значения и почти в 2 раза превышал показатель в контрольной. Другие

Таблица 14. Выживаемость мышей при введении Цитовира-3 после заражения вирусом гриппа A(H3N2)Виктория/72

Группа	Доза, мг/кг	Время введения после заражения, ч	Число животных	Выжива- емость, % (min-max)	сут
Цитовир-3	5,3	24	10	30 (7–65)	79,4
		48	в каждой группе	50 (19–81)	105,3
		72	1771110	30 (7–65)	81,9
		24,48	24,48		75,8
		24, 47, 72		60 (26–83)	119,1
	16,0	24	10	60 (26–83)	81,3
		48	в каждой группе	100 (69–100)**	149,3
		72	1771110	60 (26–83)	75,8
	24, 48		80 (44–98)**	111,1	
		24, 47, 72		70 (35–93)	138,9
Контрольная	_	_	10	30 (7–65)	78,1

схемы введения препарата также обеспечивали достоверно более высокий уровень защиты, превосходивший таковой в контрольной группе в среднем на $30-50\,\%$.

Суммируя результаты двух серий экспериментов, необходимо отметить, что Цитовир-3 в испытанных дозах оказывает отчетливое протективное действие при введении как до, так и после заражения мышей вирулентным штаммом вируса гриппа A(H3N2) Виктория/72.

Результаты исследований механизма действия комплекса «Цитовир-3» (бендазол, тимоген и аскорбиновая кислота) показали, что одним из возможных механизмов действия может быть стимуляция синтеза эндогенного *IFN* (см. табл. 12). Для проверки этой гипотезы Цитовир-3 вводили мышам перорально в дозе 5,3 и 16 мг/кг массы в объеме 0,1 мл. Через 2, 4, 6, 24 и 48 ч после введения у животных отбирали пробы крови из ретробульбарного

венозного сплетения и определяли титр сывороточного интерферона (*puc.* 28).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение Цитовира-3 стимулирует продукцию эндогенного *IFN* в статистически достоверных концентрациях. При этом динамика его выработки зависела от вводимой дозы. В ответ на введение Цитовира-3 в дозе 5,3 мг/кг наблюдали динамику синтеза *IFN*, достигавшую максимума через 4 ч после введения. У животных, получавших 16 мг/кг, этот максимум отмечался через 24 ч после введения Цитовира-3. Вместе с тем, оценивая прямой противовирусный эффект Цитовира-3 (см. табл. 12 и 13) и динамику продукции IFN (см. рис. 28), вряд ли можно отнести достигаемый эффект только на счет интерфероногенных свойств препарата. Можно полагать, что определенный вклад в состояние врожденного иммунитета в ответ на введение Цитовира-3 вносят компоненты внутриклеточного регуляторного каскада, реализующие свой потенциал через механизмы выработки ряда цитокинов преимущественно провоспалительной направленности (*IL*-1α, *IL*-8).

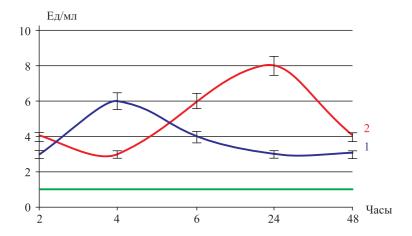


Рис. 28. Уровень IFN в крови мышей опытной группы при пероральном введении Цитовира-3 в дозе 5,3 мг/кг (1) и 16 мг/кг (2); по оси ординат — концентрация эндогенного IFN; по оси абсцисс — время после введения препарата; зеленая линия — концентрация эндогенного интерферона у мышей контрольной группы

Для определения способности Цитовира-3 вызывать или ингибировать спонтанную продукцию цитокинов, в культуру мононуклеаров крови здоровых доноров вносили препарат в концентрации 100, 10 и 1 мкг/мл, после чего клетки культивировали в течение 24 ч в оптимизированных условиях, а затем в супернатанте определяли содержание цитокинов иммуноферментным методом. Для моделирования воспалительного процесса мононуклеары предварительно инкубировали в течение 4 ч в присутствии индуктора TNF- α в дозе 3 нг/мл. После четырехчасовой инкубации культуру отмывали от индуктора (TNF- α), а в среду культуры клеток вносили Цитовир-3 в указанных выше дозах. Последующая процедура оценки цитокинообразования была аналогична применявшейся при определении спонтанной продукции IL (maбл. 15).

Таблица 15. Уровень IL-1а и IL-8 в культуре мононуклеаров крови здоровых доноров в присутствии Цитовира-3, пг/мл

	II	λ-1α	IL-8			
Группа	спонтан- ная	индуци- рованная <i>TNF</i> -α	спонтанная	индуциро- ванная <i>TNF</i> -α		
Цитовир-3, 100 мкг/мл	7,6±7,68	10,7±10,45	709,6±328,17	1758,9±669,67 ^{1)*}		
Цитовир-3, 10 мкг/мл	6,4±4,06	12,5±10,62	1016,3±337,78 ^{2)*,3)*}	1765,4±769,51 ^{1)*}		
Цитовир-3, 1 мкг/мл	3,9±1,54	3,1±2,95 ^{3)*}	510,7±207,65 ^{4)*}	1920,2±609,53 ^{1)*}		
Контрольная	7,8±10,15	6,1±6,02	680,6±214,76	2091,3±870,44 ^{1)*}		

 $^{^{1)*}}$ Различия статистически достоверны между средними значениями в лунках без преинкубации и средними значениями в лунках после преинкубации с TNF- α , p<0,001.

^{2)*} Различия статистически достоверны между средними значениями в контрольной группе и средними значениями в присутствии Цитовира-3, *p*<0,05.

 $^{^{3)*}}$ Различия статистически достоверны между средними значениями в лунках с предыдущей и последующей концентрациями Цитовира-3, p<0,05.

 $^{^{4)*}}$ То же, p<0,01.

Анализ полученных результатов показал, что Цитовир-3 ингибировал спонтанную выработку IL-1 α , однако достоверных различий при этом не получено, прежде всего вследствие значительного разброса результатов в контрольной группе, где коэффициент вариации (Cv) достигал 100% (абсолютное значение ошибки больше абсолютного значения средней). Аналогичная тенденция прослеживается и в случае моделирования воспалительного процесса с помощью TNF- α , только различия между контрольной группой и продукцией цитокина на фоне введения исследуемого препарата в дозе 1 мкг/мл были статистически достоверны. Анализ зависимости спонтанной и индуцированной продукции IL-1 α от дозы исследуемого препарата позволяет предположить, что дозы 100 и 10 мкг/мл были слишком велики для адекватного ответа.

Близкие данные были получены и при определении спонтанной и индуцированной продукции IL-8. Так, спонтанная продукция IL-8 в ответ на Цитовир-3 достоверно увеличилась относительно контрольной группы при внесении в культуру препарата в дозе 10 мкг/мл, но в то же время столь же достоверно снижалась, если его доза была уменьшена в 10 раз. И хотя достоверных различий с контрольной группой получить не удалось, тенденция, тем не менее, просматривается отчетливо. В то же время не наблюдали значимых изменений в продукции IL-8 в модели воспалительного ответа, индуцированного TNF- α . Отметим, что при внесении Цитовира-3 в культуру интактных мононуклеаров реакция в виде выработки IFN 1-го типа не выявлена (данные не представлены).

Резюмируя полученные данные, можно утверждать, что Цитовир-3 явным образом воздействует на состояние врожденного иммунитета, что проявляется в изменениях спонтанного синтеза провоспалительных цитокинов. Вместе с тем, использованная модель не лишена определенных ограничений, поскольку исследование проводили на интактных мононуклеарах периферической крови. Исследования были проведены в межэпидемический период, и по вполне понятным причинам мы не имели возможности провести аналогичные исследования на мононуклеарах пациентов, больных гриппом или иными ОРВИ.

Полученные результаты исследования влияния Цитовира-3 на нейтрофилы здоровых людей позволяют сделать несколько весьма вероятных предположений. Так, отсутствие реакции в виде выработки IFN 1-го типа может свидетельствовать о том, что Цитовир-3 не оказывает стимулирующего воздействия на экспрессию IFN в популяции интактных мононуклеарных клеток. Учитывая, что для начала синтеза цитокина требуется активация как минимум двух адаптерных белков IRF-3 и IRF-7, можно предположить, что в этих условиях отсутствовала экспрессия или активация указанных адаптеров, что для неинфицированного организма является вполне закономерным.

С другой стороны, различия в динамике синтеза IFN при введении низкой и высокой дозы Цитовира-3 мышам, инфицированным вирусом гриппа (см. рис. 28), могут указывать, что препарат на фоне манифестной инфекции изменяет временную динамику ответа IFN. Вместе с тем, выявленные особенности спонтанного и индуцированного TNF- α синтеза провоспалительных цитокинов могут указывать на взаимодействие трансляционного фактора NF- κB с компонентами Цитовира-3. Дальнейшие исследования могут прояснить этот пока еще не исследованный вопрос.

Вместе с тем, учитывая состав комплекса, логично было предположить, что его протективное действие частично может быть объяснено увеличением общей резистентности организма, в том числе таких факторов, как лизоцим, миелопероксидаза и неспецифическая эстераза (*табл. 16*). Полученные результаты в целом подтверждают гипотезу о множественности биорегулирующих эффектов Цитовира-3. Так, в ответ на введение препарата в дозе 5,3 мг/кг отмечали достоверное увеличение концентрации лизоцима уже к исходу первых суток, максимальный эффект отмечали на 3-и сутки, и только после 5-х суток было отмечено быстрое снижение содержания лизоцима в сыворотке крови у животных.

Аналогичную динамику наблюдали и в отношении двух других факторов неспецифической защиты. Увеличение дозы Цитовира-3 в 3 раза до 16 мг/кг сопровождалось более выраженной стимуляцией выработки исследованных ферментов как по концентрации, так и по продолжительности эффекта.

Таблица 16. Содержание некоторых сывороточных факторов неспецифической защиты при введении Цитовира-3

	Пора	Срок ис-	Концентраці	ия в сыворотк	е крови, <i>М</i> ±σ
Группа	Доза, мг/кг	следова-	лизоцима,	НЭ ¹)*,	MΠ ^{2)*} ,
	,	ния, сут	мкг/мл	отн. ед.	отн. ед.
Опытная	5,3	1	$1,44\pm0,52^{3)*}$	$0,84\pm0,26^{3)*}$	0,98±0,21 ^{3)*}
(Цитовир-3)		3	$1,76\pm1,02^{3)*}$	$1,12\pm0,38^{3)*}$	1,34±0,14 ^{3)*}
		5	$1,70\pm1,11^{3)*}$	$0,76\pm0,21^{3)*}$	$1,18\pm0,35^{3)*}$
		7	$1,63\pm1,06$	$0,42\pm0,17$	0,54±0,20
		14	$0,75\pm0,25$	$0,36\pm0,13$	0,52±0,29
	16	1	2,06±0,99 ^{3)*}	1,34±0,38 ^{3)*}	1,64±0,45 ³)*
		3	$3,12\pm1,11^{3)*}$	$2,12\pm0,65^{3)*}$	$0,98\pm0,75^{3)*}$
		5	$2,89\pm1,06^{3)*}$	1,64±0,35	$2,64+0,55^{3)*}$
		7	$2,41\pm0,78^{3)*}$	$0,89\pm0,15^{3)*}$	1,69±0,25 ^{3)*}
		14	$0,98\pm0,42$	$0,64\pm0,12$	0,53±0,18
Контроль-		1	0,61±0,11	0,34±0,15	0,41±0,21
ная		3	$0,76\pm0,16$	$0,42\pm0,18$	0,52±0,29
		5	$0,44\pm0,18$	0,32±0,09	0,38±0,13
		7	$0,56\pm0,26$	$0,39\pm0,06$	0,69±0,25
		14	0,76±0,32	0,33±0,12	0,53±0,18

 $^{^{1)*}}$ Неспецифическая нафтол-AS-ацетат эстераза.

Таким образом, экспериментальные исследования Цитовира-3 показали, что комплекс обладает доказанной способностью модулировать инфекционный процесс, вызванный заражением вирулентной культурой гриппа, а также оптимизировать процессы врожденного иммунитета и антиоксидантной защиты, т.е. факторов, имеющих ключевое значение в формировании и исходе инфекционного процесса при гриппе и, очевидно, других ОРВИ. Как было показано ранее, по крайней мере два компонента из трех (аскорбиновая кислота и тимоген) оказывают антиоксидантное действие. И хотя этот эффект в отношении тимогена выра-

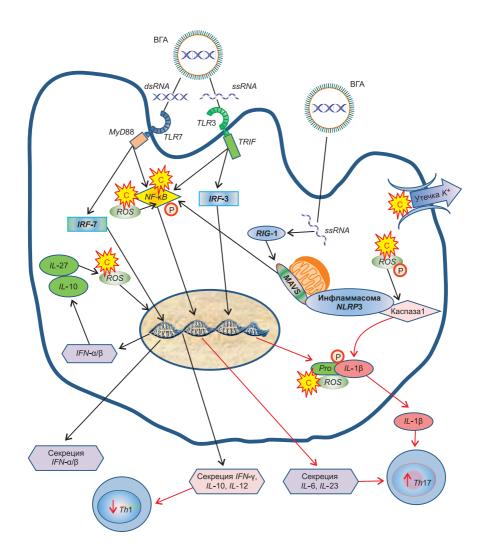
^{2)*} Миелопероксидаза.

 $^{^{3)*}}$ Различия с контрольной группой достоверны, p > 0.05.

жен не очень ярко, можно предположить, что он в этих условиях оказывает, как минимум, аддитивное действие, дополнительно усиливая хорошо исследованную антиоксидантную активность витамина C [230]. Кроме того, показано, что в различных типах клеток антиоксиданты ингибируют разные типы протеинкиназ, участвующих во внутриклеточных регуляторных каскадах, в том числе PKC (белок, регулируемый протеинкиназой C), семейство p38 митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) и, соответственно, NF-кB [515].

Закономерным следствием ингибирования этих факторов будет снижение экспрессии и синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе IL-8 и IL-1 α/β [144]. Кроме того, следует иметь в виду, что IL-1β секретируется в виде проформы, которая расщепляется каспазой-1, созревающей в инфламмасоме. При этом активация инфламмасомы сопровождается утечкой К⁺. В этой связи можно полагать, что блокирование калиевых каналов может снижать степень закисления и последующую активацию инфламмасомы NLRP3. Как уже было отмечено выше, способностью «запирать» калиевый канал или подавлять утечку ионов K^+ обладает один из компонентов комплекса «Цитовир-3» — бендазол [6]. Кроме указанной способности ингибирования ионных каналов, была также показана способность бендазола угнетать экспрессию или активность NF-кВ [136]. На основании полученных данных по каждому из компонентов комплекса «Цитовир-3» по отдельности и всего комплекса в целом можно предложить вероятную модель развития вирусной инфекции и определить основные точки воздействия препарата «Цитовир-3» (рис. 29).

Таким образом, необходимо согласиться с тем, что комплекс «Цитовир-3» не оказывает прямого противовирусного действия, но реализует свою активность посредством аттенуации инфекционного процесса. При этом проведенные экспериментальные исследования вполне удовлетворительно согласуются с высказанными гипотезами, касающимися реализации принципа супераддитивности действия лекарственных веществ, образующих фармакологический комплекс «Цитовир-3». Учитывая особенности патогенеза гриппа и ограниченный набор сигнальных и адап-



Puc. 29. Топография возможных точек приложения препарата «Цитовир-3» в патогенезе гриппа.

Вирусная RNA распознается TLR, локализованными на эндосоме, преимущественно TLR3 и TLR7, которые активируют адаптерные протеины TLR/IL-1, рецепторный доменсодержащий адаптер, индуцирующий IFN- β (TRIF) и первично отвечающий ген 88 миелоидной дифференцировки (MyD88) соответственно. Активированные TRIF и MyD88 действуют на IRF-3, IRF-7 и NF- κB . IRF-3 и IRF-7 транслоцируются в ядро и запускают выработку IFN- α/β . NF- κB запускает продукцию

провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая pro-IL-1β, IL-6, IL-10 и IL-12. Цитоплазматическая вирусная RNA распознается RIG-1, который связывается с его адаптером — митохондриальным противовирусным сигнальным белком (MAVS), стимулируя IRF-3 и NF-кB и их продукты — IFN-α/β, IL-1, IL-8, IL-6 и др. Активация NF-кB в дополнение ко 2-му сигналу, свидетельствующему о клеточном стрессе (изменения внутриклеточной концентрации ионов, ROS, потока калия и т.д.), вызывает образование NOD-подобной NLRP3-инфламмасомы, которая активирует каспазу-1, необходимую для расщепления *pro-IL*-1β до зрелого *IL*-1β и *pro-IL*-18 до зрелого *IL*-18 (не показано). Стрелки, направленные вверх и вниз, показывают относительный ответ цитокинов у детей по сравнению со взрослыми. Общие последствия могут продвигаться от ТН1-ответа в направлении ТН2- и ТН17-преобладающего ответа, который более эффективен против клиренса внутриклеточного патогена, приводя детей к риску развития внутриклеточного вируса. Цитовир-3 инактивирует реактивные формы кислорода (ROS), блокирует утечку калия через калиевые каналы, угнетает активность NF-кB, подавляя таким образом выработку провоспалительных цитокинов и угнетая, но не блокируя полностью репликацию вируса. В итоге, суммарный эффект Цитовира-3 заключается в снижении провоспалительный активности вируса и, соответственно, уменьшении риска развития постинфекционных осложнений.

ВГА — вирус гриппа типа A; dsRNA — двухспиральная RNA; ssRNA — односпиральная RNA; P — ион фосфора; IFN- $\alpha/\beta/\gamma$ — типы интерферонов; IRF-3/7 — интерферон-респонсивные гены 3 и 7 соответственно; Pro-IL- 1β — незрелая форма IL- 1β ; Цитовир-3 обозначен желтыми звездами с красной литерой С в центре

терных белков [168], можно с высокой вероятностью утверждать, что в клетке существует несколько мишеней действия препарата, совокупность изменения функциональной активности которых позволяет достигать желаемого результата.

В процессе доклинических исследований была подтверждена правомерность фармацевтической композиции Цитовира-3, включавшая pro dose 50 мг аскорбиновой кислоты, 20 мг бендазола и 0,5 мг тимогена натрия. В качестве вспомогательных веществ использованы моногидрат лактозы и стеарат кальция. Завершающим этапом доклинических исследований была разработка схемы применения комплексного препарата «Цитовир-3». Учитывая динамику развития гриппа и ОРВИ (главы 2, 3), мы

посчитали, что срок начала и продолжительность применения Цитовира-3 должны быть синхронизированы с главными событиями патогенеза — вероятной продолжительностью инкубационного периода, продолжительностью вирусемии и сроками развития основных симптомов заболевания. С этих позиций можно было предположить, что сроки проведения экстренной профилактики должны укладываться в типичный инкубационный период, составляющий примерно 3—4 дня с момента вероятного контакта с вирулентным возбудителем.

Кроме того, в первой серии исследований мы попытались оценить профилактическую эффективность Цитовира-3 при его применении в разные сроки до заражения и в инкубационном периоде. В соответствии со сформулированными целями было построено экспериментальное исследование, в котором мышей заражали интраназально адаптированным вирусом гриппа A/Виктория/72 (H3N2) в дозе 3–4 LD_{50} . В эксперименте использовали 220 белых беспородных мышей, разделенных на 10 групп (9 опытных и одна контрольная). Цитовир-3 вводили перорально в виде водного раствора через металлический зонд в дозе 3,5 мг/кг суммарного препарата 1 раз в день однократно за 3, 2, 1 день до заражения, однократно в день заражения, на 1-й, 2-й и 3-й день после заражения или четырехкратно на 2–3–4–5-й день и на 3–4–5–6-й день после заражения (maбn. 17).

Полученные результаты показали, что максимальный защитный эффект при однократном применении Цитовира-3 был достигнут при введении препарата одновременно с заражением вирулентным вирусом. Показатель максимальной летальности в этом случае уменьшился в 5,1 раза, а средняя продолжительность жизни (СПЖ) возрастала в 1,94 раза (все различия с контрольной группой достоверны, p < 0,05). Несколько меньший, но тем не менее достоверный эффект наблюдали при введении препарата за 24 или 48 ч до заражения. Результаты однократного применения Цитовира-3 в инкубационном периоде (через 1-3 сут после заражения) оказались менее очевидными. Так, если препарат вводили через одни сутки после заражения, то достоверное снижение летальности сохранялось, а СПЖ хоть и увеличивалась, но это было недостоверно. Эффект от применения Цитовира-3 на

Таблица 17. Показатели острой инфекции при однократном и курсовом введении Цитовира-3 до и после заражения вирусом гриппа A/Bиктория/72 (H3N2)

Введение Ци	товира-3	$MD^{1)*}$, %	$t_i^{2)*}$, cyt	СПЖ ^{3)*} , сут	$I_{MD}^{4)^*}$, %	К спж ^{5)*}
Контрольная	группа	72,7	4	6,9		_
До	3-е	57,1	7	8,5	21,4	1,2
заражения, сут	2-е	25,061)*	7	13,96)*	65,6	2,0
	1-е	25,061)*	7	12,56)*	65,6	1,8
В день зараже	ния	14,361)*	8	13,36)*	80,3	1,9
После	1-е	28,661)*	7	12,0	60,7	1,7
заражения, сут	2-е	43,0	8	11,9	41,1	1,7
	3-и	54,6	7	11,7	24,9	1,7
	2-е, 3-и, 4-е, 5-е	20,061)*	7	12,46)*	72,5	1,8
	3-и, 4-е, 5-е, 6-е	21,461)*	7	12,76)*	70,6	1,8

Примечание. Здесь и в табл. 18: $^{1)*}$ MD — максимальная летальность; $^{2)*}$ t_i — время от момента заражения до гибели первого инфицированного животного; $^{3)*}$ СПЖ (средняя продолжительность жизни) — время, в течение которого погибает 50% зараженных животных; $^{4)*}$ I_{MD} — индекс эффективности; $^{5)*}$ $K_{\text{спж}}$ — коэффициент эффективности [49]; $^{6)*}$ различия достоверны, p>0,95.

2-й или 3-й день после заражения оказался близким к значениям контрольной группы.

На основании полученных результатов мы предположили, что однократного применения комплекса в инкубационном периоде могло быть недостаточно для создания устойчивой противовирусной защиты, поэтому было использовано курсовое введение препарата в течение 4 дней, начиная со 2-го или 3-го дня после заражения (см. табл. 16). Полученные результаты показали, что защитное действие препарата проявляется в более широком временном интервале. Так, если введение препарата начинали на 2-е сутки после заражения, показатель максимальной

летальности снижался в 3,6 раза, а I_{MD} (индекс эффективности — соотношение летальности в контрольной и опытной группах) составил 72,5%, одновременно с этим достоверно увеличилась СПЖ (p<0,05). Близкие результаты получены и в том случае, когда препарат применяли ежедневно однократно в течение 4 дней, начиная с 3-го дня после заражения. В то же время, эффективность однократного применения Цитовира-3 в те же сроки была в 2–2,5 раза ниже.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что однократное применение Цитовира-3 дает достоверный защитный эффект только в узком временном интервале, преимущественно в день заражения животных вирулентным штаммом, либо в инкубационном периоде, но только по курсовой схеме продолжительностью не менее 4 дней.

Целью второй серии экспериментов было определение эффективности Цитовира-3 при его применении в период манифестации заболевания. Главной идеей опыта было применение препарата в виде короткого курса. Это было обусловлено динамикой инфекционного процесса, согласно которой манифестация проявляется началом виремии, которая достигает максимума через 36–48 ч и сохраняется до 5–6-х суток. Из этого следует, что короткий курс терапии, совмещенный с динамикой вирусной нагрузки, может дать максимальный терапевтический эффект. Для проверки этой гипотезы использовали три группы белых беспородных мышей по 34 животных в каждой (две опытных и одна контрольная), которых интразально заражали адаптированным вирусом гриппа A/Виктория/72 (H3N2) в дозе 3–4 LD_{50} . Пероральное введение Цитовира-3 в дозе 3,5 мг/кг начинали со 2-го (группа-О1) или 3-го (группа О2) дня манифестации. Контрольным животным (группа К) перорально вводили аналогичный объем дистиллированной воды. Продолжительность введения препарата или воды составила 4 дня. Днем начала манифестации считали день гибели первого животного.

Полученные результаты (*табл. 18*) показали, что Цитовир-3 при курсовом применении в период манифестации экспериментальной гриппозной инфекции оказывает отчетливое терапевтическое действие. Наиболее эффективной оказалась схема в группе O1, в ко-

Таблица 18. Показатели острой гриппозной инфекции при применении Цитовира-3 в период манифестации

Введение Цитовира-3	Число мышей	<i>MD</i> , %	<i>t_i</i> , сут	<i>t</i> _m ,	СПЖ, сут	I _{MD} , %	К спж
Контрольная группа	34	79,4	4,0	7,0	6,0	_	_
О1, со 2-го по 5-й день	33	45,5*	4,0	5,0	7,6	42,7	1,26
О2, с 3-го по 6-й день	34	58,8*	4,0	7,0	6,5	25,9	1,09

^{*} Различия достоверны, p < 0.05.

Примечание. t_m — период времени, в течение которого наблюдали гибель животных.

торой четырехдневное пероральное введение препарата начинали со 2-го дня манифестации. При данной схеме лечения удалось в 1,74 раза снизить показатель максимальной смертности (MD) и в 1,26 раза увеличить показатель СПЖ. Применение препарата с 3-го по 6-й день было менее эффективным, однако и в этом случае уровень MD было достоверно ниже, чем в контрольной группе, хотя по величине СПЖ отличий получено не было. Отметим, что, согласно динамике вирусной нагрузки, у мышей использованная схема О1 полностью синхронизируется с максимальной выраженностью инфекционного процесса. Интересно, что значение $K_{CПЖ}$ в группе О2 было наименьшим, что свидетельствует о незначительных различиях в динамике гибели животных относительно контрольной группы при позднем назначении Цитовира-3. Стоит отметить, что, в соответствии с использованной в опыте техникой перорального введения, препарат применяли только 1 р/сут. Тем не менее, на основании полученных данных можно предполагать, что при более частом применении Цитовира-3 (например, 3 р/сут) терапевтический эффект будет заметно выше. Резюмируя представленные данные, можно утверждать, что комплексный препарат «Цитовир-3» обладает как профилактической, так и лечебной эффективностью при экспериментальной гриппозной инфекции.

Экспериментальные исследования сконструированного комплекса лекарственных средств, а также описанный выше опыт применения этого комплекса в клинической и эпидемиологической практике показали его высокую эффективность при про-

филактике и лечении гриппа и ОРВИ. В процессе дальнейшего изучения комплекса «Цитовир-3» и химической структуры входящих в него компонентов было установлено, что активные компоненты при одновременном пероральном введении сохраняют свою активность и не вступают во взаимодействие, что позволяет совместить в одной лекарственной форме все три вещества. При этом была экспериментально подтверждена противовирусная эффективность сочетания использованных лекарственных субстанций при их одновременном пероральном введении.

В конечном итоге была создана единая лекарственная форма, названная «Цитовир-3», включающая 50 мг аскорбиновой кислоты, 20 мг бендазола и 0,5 мг тимогена натрия. Как видно из приведенного состава, дозы препаратов, образующих лекарственную форму, за исключением тимогена натрия, не превышают разрешенных разовых доз. Что касается последнего, то увеличение разовой дозы до 0,5 мг обусловлено изменением способа применения с интраназального на пероральный. Фармакокинетические исследования показали, что при этом способе применения до 80% вещества разрушается в печени, превращаясь в две свободные аминокислоты, используемые организмом в биосинтетических целях. И только оставшиеся 20%, составляющих по массе 0,1 мг, оказывают необходимое фармакологическое действие.

Выбирая лекарственную форму, пригодную для перорального применения, была поставлена цель по возможности ограничить контакт лекарственных веществ с содержимым желудка. По этой причине было решено отказаться от таблетированной формы в пользу капсульной формы с кишечно-растворимой оболочкой. Как известно, при приеме натощак капсула быстро эвакуируется из желудка в двенадцатиперстную кишку, а затем и тощую. Там оболочка капсулы растворяется, высвобождая активные компоненты, попадающие в просвет кишки, содержимое которой имеет нейтральное или слабощелочное значение pH. В качестве вспомогательного вещества была использована лактоза. Смесь расфасовывается в желатиновые капсулы $\mathbb{N} \ 3$.

Готовая лекарственная форма была подвергнута полному спектру токсикологических исследований с использованием нескольких видов лабораторных животных. Для определения острой ток-

сичности препарат перорально вводили самцам и самкам белых мышей и крыс с последующим расчетом величины LD_{50} (рис. 30).

чувствительность препарату Наибольшая К у мышей (LD_{50} для самок — $3\,040\pm650$ мк/кг, для самцов -4400±1741 мг/кг, различия недостоверны). Крысы оказались более устойчивыми: LD_{50} для самок составила $5\,660\pm1\,163\,$ мг/кг, для самцов — 7264±816 мг/кг (различия недостоверны). Результаты наблюдений за животными показали, что однократное пероральное введение Цитовира-3 в дозе до 2500 мг/кг не вызывало изменений поведения и общего состояния животных. Не отмечено также изменений массовых коэффициентов органов относительно животных контрольной группы. При гистологическом обследовании не выявлено микроскопических изменений головного мозга, внутренних и эндокринных органов подопытных животных, а также не установлено признаков раздражения или некроза слизистой оболочки желудка и кишечника. Таким образом, полученные результаты показали, что Цитовир-3 относится к фармакологическим препаратам с низкой острой токсичностью.

При определении подострой токсичности кроликам ежедневно перорально через зонд вводили до 31 мг/кг Цитовира-3. В процессе наблюдения не отмечено никаких изменений параметров

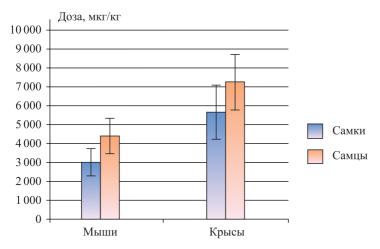


Рис. 30. Острая токсичность Цитовира-3 у мышей и крыс при пероральном введении

общего состояния — динамики массы тела, ректальной температуры, количества съеденной пищи, а также функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ЭКГ), костного мозга и периферической крови, печени и почек. При некропсии животных, выведенных из эксперимента после окончания срока наблюдения, также не выявлено никаких патологических изменений в органах и тканях, которые можно было бы связать с применением исследуемого препарата. В процессе исследования хронической токсичности препарата также не выявлено каких-либо патологических изменений в организме подопытных животных (кроликов и собак).

Таким образом, полученные результаты позволили сделать вывод о том, что препарат нетоксичен как при остром, так и при подостром и хроническом введении, что дало основание сделать вывод о безопасности лекарственного препарата «Цитовир-3». В совокупности с результатами экспериментального исследования и клинического применения препарата «Цитовир-3» для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа, указанное комплексное лекарственное средство было разрешено к клиническому применению у взрослых и детей с 6 лет. В окончательном варианте препарат «Цитовир-3» представляет собой порошок, содержащий (в одной капсуле): бендазола — 0,02 г, тимогена натрия — 0,0005 г, аскорбиновой кислоты — 0,05 г, вспомогательных веществ (сахар молочный, кальция стеарат) до массы 0,17 г. В одной стандартной упаковке содержится 12 капсул — одна курсовая доза.

Капсульная форма Цитовира-3 достаточно удобна для детей от 6 лет и взрослых, но применение ее детям меньшего возраста проблематично вследствие их неспособности проглатывать капсулу неповрежденной. В связи с этим обстоятельством нами была разработана специальная лекарственная форма Цитовира-3 в форме сиропа для детей. В своем составе препарат содержит (в пересчете на одну суточную дозу, равную 12 мл): бендазола — 15 мг, тимогена натрия — 1,8 мг, кислоты аскорбиновой — 150 мг, сиропа сахарного 60% до 12 мл. Препарат не содержит никаких пищевкусовых добавок и красителей.

В процессе доклинического исследования Цитовира-3 в форме сиропа для детей исследовали острую, подострую токсичность

на неполовозрелых лабораторных животных (крысятах и крольчатах). Для определения острой токсичности готовую лекарственную форму препарата вводили неполовозрелым крысятам массой 30-35 г перорально через атравматический металлический зонд. Большие дозы препарата вводили в несколько приемов в течение 6 ч. За животными наблюдали в течение 14 дней, ежедневно регистрируя их состояние и количество павших особей, по окончании срока наблюдения рассчитывали величину LD_{50} (табл. 19).

Доза, мг/кг 375,5 695,0 903,5 1112,0 1529,0 Объем, мл/кг 25 50 65 80 110 Количество павших особей, % 0 00 50 100 LD_{50} , MГ/КГ 1220,9±229,0

Таблица 19. Токсичность препарата Цитовир-3 (сироп)

После завершения эксперимента животных подвергали эвтаназии с последующими патологоанатомическим и гистологическими исследованиями органов и тканей, в процессе которых не было выявлено никаких патологических изменений. Полученные экспериментальные данные показали, что препарат обладает исключительно низкой токсичностью, варьирующей в пределах 1 200 мг/кг, что соответствует токсичности субстанции препарата «Цитовир-3» в капсулах (см. рис. 30). При однократном внутрижелудочном введении препарата беспородным крысятам в меньших дозах (до 900 мг/кг) у них не наблюдали каких-либо изменений в поведении и общем состоянии. Динамика нарастания массы тела у опытных животных не отличалась от таковой у контрольных, получавших аналогичное количество дистиллированной воды.

При некропсии не выявлено различий между животными опытной и контрольной группы по массовым коэффициентам внутренних органов, микроскопической картине тканей головного мозга, внутренних и эндокринных органов. При пероральном введении Цитовира-3 в форме сиропа не выявлено признаков раздражения, воспаления и некроза на слизистой оболочке желудка

и кишечника — местах первичного контакта препарата с тканями животного.

В подостром эксперименте на неполовозрелых животных изучено влияние препарата в дозе 83,4 мг/кг (6 мл/кг) и 417 мг/кг (30 мл/кг) в опытах на крысятах (превышение суточной дозы в 10 и 50 раз), а также в дозе 8,34 мг/кг (0,6 мл/кг) и 83,4 мг/кг (6,0 мл/кг) в опытах на крольчатах (превышение суточной дозы препарата в 10 раз). Препарат вводили внутрижелудочно в течение 30 дней. По окончании срока наблюдения животных подвергали эвтаназии с последующими патологоанатомическим и гистологическим исследованиями. В целях сравнения одновременно исследовали животных контрольной группы, которым по такой же схеме вместо препарата вводили аналогичное количество дистиллированной воды.

В процессе наблюдения за подопытными животными не выявлено каких-либо различий между особями опытной и контрольной групп по интегральным параметрам общего состояния (масса тела, ректальная температура, количество съедаемой пищи и потребляемой воды). Не выявлено также отличий и по результатам функциональных тестов (продолжительность гексеналового сна, показатели двигательной активности, состояние сердечно-сосудистой системы), а также по биохимическим и морфологическим показателям крови, мочи и миелограммы. При патологоанатомическом и гистологическом исследованиях не выявлено какихлибо дистрофических, деструктивных очаговых склеротических изменений в паренхиматозных органах, строме внутренних органов. Не выявлено признаков воспаления и некроза на слизистой оболочке желудка и кишечника — в местах первичного контакта тканей с препаратом.

Таким образом, разработанный препарат «Цитовир-3» в форме сиропа для детей является абсолютно безопасным при его применении в дозах, превышающих разовую терапевтическую в 10 раз и курсовую терапевтическую — в 70 раз. В окончательном варианте препарат «Цитовир-3» (сироп для детей) содержит в пересчете на суточную дозу (12 мл): бендазола — 15 мг, тимогена натрия — 1,8 мг, кислоты аскорбиновой — 150 мг, сиропа сахарного 60% до 12 мл. Препарат выпускается во флаконах в объеме

50 мл (что соответствует одной курсовой дозе для детей 3–5 лет). Разовые дозы в зависимости от возраста ребенка составляют: от 1 года до 3 лет — 2 мл сиропа 3 р/сут в течение 4 дней, для детей 3–6 лет — 4 мл за 30 мин до еды 3 р/сут в течение 4 дней.

Резюмируя представленные выше результаты исследований по острой и подострой токсичности лекарственных форм препарата «Цитовир-3», подчеркнем, что он показал очень низкую токсичность, позволяющую отнести его к категории нетоксичных лекарственных средств. Препарат в разработанных лекарственных формах показал отсутствие каких-либо патологических изменений при его применении в дозах, в десятки раз превышающих рекомендованные разовые и курсовые терапевтические дозы. У Цитовира-3 не выявлено каких-либо токсических и аллергических свойств. С учетом полученных данных, исследователями обоснованно был сделан вывод о безопасности препарата «Цитовир-3» в разработанных лекарственных формах и схемах применения.

ГЛАВА 9 КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ЦИТОВИР-3»

Экспериментальные исследования убедительно показали, что Цитовир-3 при пероральном применении способствует достоверному снижению смертности экспериментальных животных при интраназальном заражении вирулентным штаммом гриппа A.

После завершения комплекса доклинических и клинических исследований безопасности и переносимости было выполнено наблюдательное пострегистрационное клиническое исследование по оценке профилактической эффективности препарата «Цитовир-3» у добровольцев в период сезонной эпидемической вспышки гриппа и ОРВИ. Всего под наблюдением находились 179 человек в основной группе и 167 — в контрольной. В основной группе Цитовир-3 применяли начиная с 6-го дня прогрессивного нарастания респираторной заболеваемости по схеме 1 капсула 3 р/сут в течение 4 дней (с 6-го по 10-й). В контрольной группе в каждом случае появления симптомов заболевания применяли только симптоматическую лекарственную терапию (если позволяла тяжесть течения). У всех добровольцев были взяты пробы крови для оценки состояния иммунной системы и расшифровки этиологической причины заболевания.

Сравнительный анализ динамики заболевания у добровольцев обеих групп показал, что в основной группе на фоне курсового четырехдневного приема Цитовира-3 быстро снижалось количе-

ство заболевших уже к 3-му дню после завершения курса приема препарата (рис. 31). В этот же период в контрольной группе заболеваемость достигала пиковых значений. В дальнейшем заболеваемость в основной группе наблюдалась в единичных случаях, эпидемиологически ее можно было квалифицировать как спорадическую. В контрольной группе был еще один пик заболеваемости на 19-е сутки наблюдения, после чего отмечено экспоненциальное снижение частоты инфекций.

Таким образом, первое же клиническое наблюдение продемонстрировало, что Цитовир-3 обладает отчетливой профилактической эффективностью и препятствует развитию эпидемического процесса. Учитывая, что все добровольцы основной группы получали Цитовир-3 одновременно, независимо от наличия у них симптомов, можно утверждать, что препарат имеет как профилактическое, так и терапевтическое действие. Вполне обосновано мы предполагаем, что вследствие тесного общения добровольцев в рамках одного коллектива и высокой контагиозности возбудите-

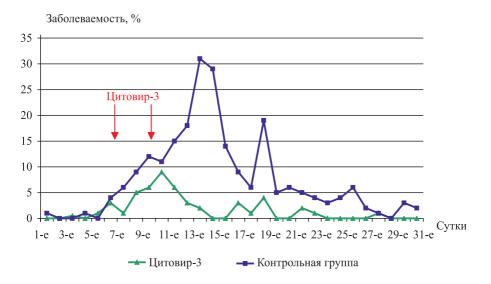


Рис. 31. Заболеваемость (наличие клинических симптомов) в период эпидемической вспышки гриппа во взрослом коллективе после применения Цитовира-3 в течение 3 сут; красные стрелки — начало и конец применения Цитовира-3

лей респираторных инфекций все они были в той или иной мере инфицированы. В этих условиях применение препарата лицами без симптомов можно квалифицировать как профилактику гриппа и ОРВИ.

Исследование состояния иммунной системы у лиц, получавших Цитовир-3 (основная группа) и симптоматические препараты (контрольная группа), показало, что курсовой прием препарата сопровождался отчетливой активизацией клеточного звена иммунного ответа, проявлявшейся увеличением уровня экспрессии дифференцировочных рецепторов на поверхностной мембране T-лимфоцитов. В частности, в ответ на четырехдневный курс Цитовира-3 наблюдали признаки активации иммунной системы в виде достоверного увеличения количества T-лимфоцитов, экспрессирующих дифференцировочные рецепторы — $CD3^+$ и $CD4^+$ ($puc.\ 32$). Кроме того, в основной группе отмечено достоверное увеличение экспрессии $CD20^+$ -рецепторов при столь же досто-

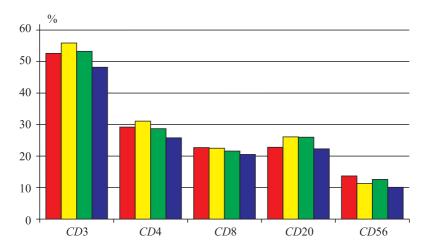


Рис. 32. Экспрессия дифференцировочных рецепторов лимфоцитов периферической крови; красные столбики — лица до приема Цитовира-3; желтые столбики — они же через 2 нед после приема Цитовира-3; зеленые столбики — лица до приема плацебо; синие столбики — они же через 2 нед после приема плацебо; различия уровня экспрессии СДЗ и СД4 до и после применения Цитовира-3 достоверны (p < 0,05)

верном снижении их экспрессии в контрольной группе. В то же время, не выявлено различий в экспрессии $CD8^+$ -рецепторов. В нашем случае результаты исследования экспрессии и дифференцировочных рецепторов свидетельствуют об активации процессов формирования реакций адаптивного иммунитета, повышающего устойчивость организма к возможному заражению возбудителями OPBИ.

Таким образом, противовирусная резистентность, формирующаяся при применении Цитовира-3, — это не только повышение уровня эндогенного интерферона, но и высокая активность Т-системы иммунитета, которая играет ведущую роль в защите организма от вирусной инфекции. Немаловажное значение имеет и мобилизация системы неспецифической защиты, о которой говорилось выше (см. главу 8). Совершенно очевидно, что ни один из перечисленных механизмов резистентности не является специфичным по отношению к вирусам гриппа и других ОРВИ (за исключением реализации эффекторного пути гуморального иммунитета, сопровождающегося синтезом специфических Ig). Реализация защитного действия Цитовира-3 в данном случае происходит на уровне взаимоотношений иммунной системы организма хозяина и микроорганизма. В результате мобилизации факторов врожденного иммунитета повышается порог противовирусной резистентности. Иначе говоря, для формирования манифестного заболевания в этом случае требуется большая инфицирующая доза вируса. И до тех пор, пока уровень защиты будет выше порога восприимчивости, проникший в организм вирус будет подавлен и, в конечном счете, уничтожен и элиминирован активированными системами противоинфекционной защиты.

В процессе описанного выше исследования отмечено достоверное снижение заболеваемости у добровольцев, получавших Цитовир-3. В связи с этим нас заинтересовала возможная причина этой реакции, принимая во внимание высокую вероятность инфицирования различными вирусами, циркулировавшими в группе добровольцев. Одним из вероятных объяснений этого феномена могло быть формирование адаптивного иммунного ответа на внедрившийся вирус без развития манифестной

инфекции. Иными словами, дозы вируса, который с высокой вероятностью инфицировал участников исследования, были достаточны только для формирования адаптивного иммунного ответа, но не клинической формы заболевания (своего рода естественная иммунизация). Для проверки этой гипотезы исследовали сыворотку крови у добровольцев основной и контрольной групп на наличие антител к гриппу и основным возбудителям ОРВИ (рис. 33).

Полученные результаты позволили сделать два заключения. Во-первых, вспышка респираторных инфекций была вызвана не одним каким-то определенным вирусом, а достаточно широким спектром возбудителей, среди которых (по наличию специфических антител) были грипп типа A и B, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус и даже микоплазма пневмонии (см. рис. 33). В этих условиях применение Цитовира-3, с одной стороны, снижало вероятность развития клинически выраженной формы заболевания, а с другой — вероятно,

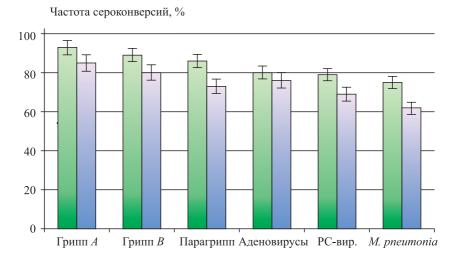


Рис. 33. Влияние Цитовира-3 на структуру инаппарантных сероконверсий у лиц, получавших препарат (зеленые столбики), и у пациентов контрольной группы (голубые столбики); РС-вир. — респираторно-синцитиальный вирус; М. pneumonia — микоплазма пневмонии

способствовало продукции антител в более высоком титре, чем в контрольной группе.

Таким образом, на фоне применения Цитовира-3 формировался более напряженный иммунитет к циркулировавшим вирусам, при этом манифестный воспалительный ответ, характерный для инфекционного заболевания, у них не развивался. Одним из вероятных механизмов этого феномена может служить описанная в главе 8 способность компонентов Цитовира-3 ингибировать диссоциацию и высвобождение трансляционного фактора NF-кB, а также связывать активные радикалы кислорода и оксида азота. При этом важно отметить, что, в отличие от вакцины, после применения которой формируется специфическая невосприимчивость только к какому-то одному возбудителю (например, вакцина против гриппа A формирует иммунитет только против него, но не типа B), в результате применения Цитовира-3 развивается невосприимчивость к тем видам возбудителей ОРВИ, которые в данный момент циркулируют в очаге вспышки или эпидемии и инфицируют организм.

Из этого следует, что, казалось бы, в целом неспецифическое действие Цитовира-3 в данном случае проявляет черты специфической и даже адъювантной активности эффекта, поскольку позволяет формировать эффективную защиту против широкого спектра возбудителей ОРВИ. Все это в совокупности было названо «инаппарантной сероконверсией», при которой внедрившийся вирус не вызывает развития манифестной инфекции, но оставляет свой след в виде адаптивного иммунитета и, вероятно, повышенной резистентности к тем заболеваниям, которые персистируют в организме участника вспышки или эпидемии. При этом резистентность может сохраняться достаточно долго, о чем свидетельствуют катамнестические наблюдения за добровольцами, участвовавшими в эпидемиологическом наблюдении. После завершения основного исследования клиническое наблюдение за добровольцами обеих групп продолжали еще в течение 14 мес, при этом регистрировали все инфекционные заболевания, независимо от их этиологии. Полученные результаты выразили в виде кумулятивных кривых, показывающих нарастание заболеваемости во время исследования и в течение периода последующего наблюдения (рис. 34).

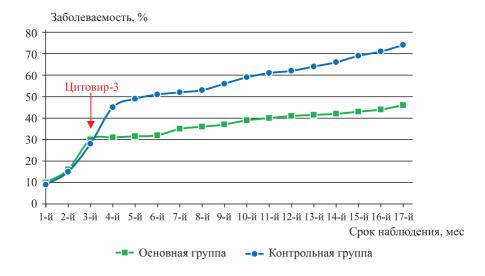


Рис. 34. Заболеваемость после приема Цитовира-3 (*стрелка*) в основной и контрольной группах

Анализ результатов эпидемиологических наблюдений показал, что в основной группе добровольцев кумулятивная кривая заболеваемости имеет более пологий характер, чем в контрольной. За весь период наблюдения в основной группе прирост заболеваемости не превысил 3–5%, тогда как в контрольной в течение сопоставимого периода кумулятивная кривая выросла практически на 40%. Иными словами, накопленная заболеваемость в группе сравнения увеличивалась почти в 10 раз быстрее, чем у добровольцев, получавших Цитовир-3 [72].

Таким образом, продолжительное по времени сохранение противоинфекционной резистентности обеспечивает защиту организма от различных инфекций. К концу наблюдения в контрольной группе практически все добровольцы переболели хотя бы один раз тем или иным инфекционным заболеванием, в основной же группе большая часть добровольцев ни разу не заболела каким-либо инфекционным заболеванием. Эти данные подтверждают высказанное выше мнение о том, что противочинфекционная резистентность, сформировавшаяся даже после одного курсового приема Цитовира-3, сохраняется достаточно

долго, защищая организм от внедряющихся или персистирующих возбудителей.

Частым осложнением гриппа и ОРВИ является острая пневмония и, особенно, острый бронхит. Не случайно в обществе так распространено мнение о том, что ОРВИ опасны не столько сами по себе, сколько своими осложнениями, особенно часто наблюдающимися у лиц, профессиональная деятельность которых связана с экстремальными воздействиями: переохлаждение, белковая и витаминная недостаточность, ситуационный стресс (нефтяники, геологи, полярники, горняки, военнослужащие). Они подвержены частым переохлаждениям и, как следствие, простудным заболеваниям. В этой связи можно было ожидать, что применение Цитовира-3 у этих лиц позволит существенно снизить риск развития ОРВИ и, особенно, возникновения постинфекционных осложнений. В правомерности этого предположения убеждают результаты специального исследования, в котором препарат применяли для профилактики ОРВИ и сопутствующих осложнений.

Исследование проведено двойным слепым плацебо-контролируемым методом на двух группах по 320 человек в каждой. Участники основной группы в период акклиматизации, которая совпала с сезонной вспышкой ОРВИ, получали Цитовир-3 по 1 капсуле 3 р/сут через 1–2 ч после еды 4 дня подряд. В контрольной группе получали по такой же схеме капсулы с лактатом натрия (плацебо). Выбор этой соли объясняется тем, что лактат натрия первоначально применяли в качестве наполнителя при производстве препарата «Цитовир-3» в капсулах. При возникновении симптомов инфекционного заболевания участники обеих групп получали симптоматическую терапию. Сравнительную эффективность лечебно-профилактического применения Цитовира-3 относительно плацебо оценивали по уровню заболеваемости ОРВИ, острым бронхитом и острой пневмонией (рис. 35). По техническим причинам мы не имели возможности провести вирусологическую расшифровку заболеваемости.

Оказалось, что прием Цитовира-3 сопровождался почти пятикратным снижением уровня заболеваемости ОРВИ. На этом фоне

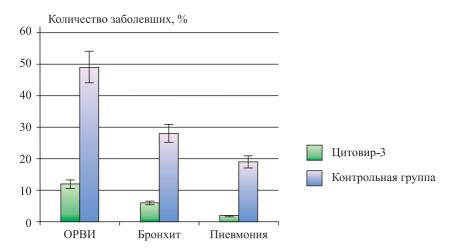


Рис. 35. Заболеваемость ОРВИ, острым бронхитом и пневмонией на фоне применения Цитовира-3 и лактата натрия (контрольная группа)

отмечено шестикратное снижение частоты заболеваемости бронхитом и 13-кратное — пневмонией. Это подтверждает данные о том, что у лиц, принимающих Цитовир-3, постинфекционные осложнения наблюдают в несколько раз реже, чем у тех, кто использовал иные методы профилактики и лечения.

В другом простом слепом плацебо-контролируемом рандомизированном сравнительном исследовании оценивали эпидемиологическую активность применения Цитовира-3 совместно с гриппозной и пневмококковой вакцинами для снижения заболеваемости ОРВИ, острым бронхитом и внебольничной пневмонией в организованном коллективе [89]. Всего в исследовании участвовали 425 человек 18–22 лет, из которых 141 (1-я группа — Цитовир-3) получал Цитовир-3 за 30 мин до еды по 1 капсуле 3 р/сут в течение 4 дней; 141 (2-я группа — Ремантадин) получал Ремантадин по 1 таблетке 1 р/сут в течение 10 дней; 143 (3-я группа — плацебо) получали плацебо Цитовира-3 в виде капсул с молочным сахаром и стеаратом цинка (наполнители, применяемые при изготовлении готовой лекарственной формы Цитовира-3) по 1 капсуле за 30 мин до еды 3 р/сут в течение 4 дней. В начале исследования всем участникам вводили пневмококковую вакци-

ну «Пневмо23» и противогриппозную вакцину «Гриппол». Распределение добровольцев по группам проводили методом случайной выборки. Исследование было проведено в соответствии с требованиями законодательства РФ. Программа и дизайн исследования были одобрены локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии. Были рассчитаны индекс и коэффициент эффективности применения Цитовира-3 и Ремантадина за 1-й, 3-й и 4-й месяцы наблюдения. Было установлено, что уровень суммарной заболеваемости ОРВИ, острым бронхитом и внебольничной пневмонией у лиц 1-й группы (Цитовир-3) был достоверно ниже, чем у добровольцев 2-й (Ремантадин) и 3-й (плацебо) групп (рис. 36).

В течение 1-го месяца наблюдения уровень заболеваемости ОРВИ у лиц, получавших профилактический курс Цитовира-3, был в 1,8 раза ниже, чем у лиц, получавших Ремантадин, и в 3,1 раза ниже (p<0,05), чем в группе плацебо. Коэффициент эффективности для 1-й группы составил 67,5%. У лиц, принимавших Ремантадин, заболеваемость была в 1,7 раза ниже (p<0,05), чем в группе плацебо (коэффициент эффективности 40,3%).

Уровень заболеваемости острым бронхитом на протяжении 1-го месяца после применения препаратов был незначительным

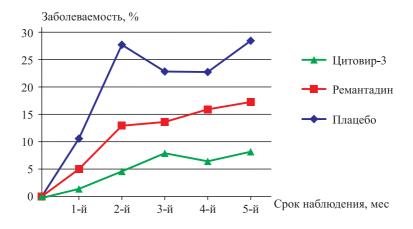


Рис. 36. Заболеваемость инфекциями дыхательных путей при приеме Цитовира-3, Ремантадина и плацебо (лактат натрия) [по 89]

и одинаковым в обеих опытных группах (0,7%), что в 3 раза ниже, чем в группе плацебо (p<0,05). Коэффициент эффективности обоих препаратов в отношении острого бронхита составил 66,7%. Заболеваемость внебольничной пневмонией в 1-й месяц наблюдения в группе плацебо составила 1,4%, в то время как у лиц, получавших курс Цитовира-3 или Ремантадина, не было зарегистрировано ни одного случая.

В дальнейшем при анализе результатов исследования общий уровень заболеваемости ОРВИ в группе плацебо составил 18,9%, а в группах Цитовир-3 и Ремантадин — соответственно в 3,2 и 1,9 раза ниже. При сравнении уровня инфекционной заболеваемости Цитовир-3 был в 1,7 раза эффективнее Ремантадина. Коэффициент эффективности Цитовира-3 и Ремантадина составил 69,8 и 47,6% соответственно. За четырехмесячный период последующего наблюдения уровень заболеваемости ОРВИ у лиц, принимавших Цитовир-3, был в 1,2 раза ниже, чем в группе Ремантадин, и в 1,5 раза ниже, чем в группе плацебо (p<0,01), коэффициент эффективности составил 33,9%.

Уровень заболеваемости острым бронхитом в группе Цитовир-3 был в 1,7 раза ниже (p<0,01), а в группе Ремантадин — в 1,4 раза ниже (p<0,01), чем в группе плацебо. Заболеваемость внебольничной пневмонией у лиц, принимавших Цитовир-3, за весь период наблюдения была в 7 раз ниже (p<0,01), чем в группе плацебо. В группе Ремантадин соответствующий показатель был в 3,5 раза ниже (p<0,01), чем в группе плацебо.

Таким образом, на фоне вакцинации гриппозной и пневмококковой вакцинами выявлена максимальная защитная эффективность Цитовира-3 и Ремантадина на протяжении 1-го месяца после их применения. Индекс эффективности Цитовира-3 в отношении всей совокупности ОРВИ, а также других заболеваний бронхолегочной системы в этот период составил 3,3 при коэффициенте эффективности 69,8%. Для группы Ремантадин эти показатели были значительно ниже и составили 1,9 и 47,6% соответственно.

Эти данные, полученные в простом слепом плацебо-контролируемом исследовании, убедительно свидетельствуют о эпидемиологической эффективности препарата «Цитовир-3» в от-

ношении ОРВИ и внебольничной пневмонии. Установлено, что Цитовир-3 проявляет адъювантные свойства, максимально усиливая профилактическое действие гриппозной и пневмококковой вакцин. В основе этого эффекта, вероятнее всего, лежит изложенный выше феномен инаппарантной сероконверсии. Испытанный нами метод одновременного применения вакцины и Цитовира-3, несомненно, имеет существенное противоэпидемическое значение. Он может быть использован при плановой и, особенно, экстренной вакцинопрофилактике гриппа и внебольничной пневмонии в организованных коллективах, где эпидемический процесс нередко может приобретать «взрывной» характер. Цитовир-3 усиливает иммунный ответ организма на введение вакцин и способствует формированию более сильного и продолжительного (напряженного) иммунитета.

Между тем, не менее важной проблемой является терапия манифестных форм гриппа и ОРВИ. Хорошо известно, что наиболее распространенным подходом к лечению клинических форм данных заболеваний является применение симптоматических средств (см. главу 7). При легкой форме заболевания этого бывает зачастую достаточно. Однако мнимая легкость лечения гриппа и ОРВИ может быть обманчива. И хотя в настоящее время смертность непосредственно от гриппа невелика, следует помнить, что легкое простудное заболевание может обернуться неожиданными осложнениями и даже гибелью больного от осложнений или обострения уже имевшегося хронического заболевания сердечно-сосудистой или дыхательной системы. В этой связи становится очевидной необходимость поиска новых эффективных средств для патогенетической терапии респираторных заболеваний вирусной этиологии.

Отчеты участковых врачей-терапевтов поликлиник относительно эффективности лечебного применения Цитовира-3 по итогам лечения 798 пациентов с манифестной формой заболевания по схеме 1 капсула 3 р/сут в течение 4 дней, начиная с первых часов заболевания, в сравнении с результатами симптоматической терапии 689 пациентов показали положительный клинический эффект, проявлявшийся достоверным уменьшением острого периода манифестации (рис. 37).

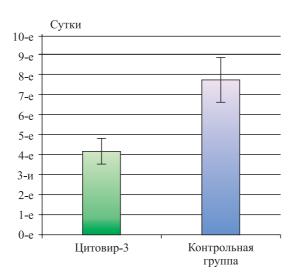


Рис. 37. Продолжительность периода манифестации при ОРВИ при приеме Цитовира-3 и в контрольной группе

Лихорадочная реакция средней продолжительностью 2,1±0,5 дня, как правило, не выходила за пределы субфебрильных значений. В 40,7% случаев лихорадка вообще не наблюдалась. Тяжелые случаи с высокой температурой отмечены у 5,9% больных, причем в абсолютном большинстве случаев лечение Цитовиром-3 и симптоматическими средствами эти лица начинали не ранее 3-го дня манифестации. Этот факт подтверждает правомерность отнесения Цитовира-3 к средствам ранней патогенетической терапии.

При катамнестическом анализе исходов более чем у 527 больных ОРВИ, получавших Цитовир-3, не выявлено ни одного случая пневмонии. Острый бронхит отмечен только у 38 человек, обострение синуситов — у 6. Не наблюдали ни одного случая неврологических осложнений. При обычном лечении ОРВИ частота пневмонии составляет 7–20% в зависимости от возраста больного, частота острого бронхита — 15–30%.

При этиологической расшифровке структуры ОРВИ, при которых была достигнута значимая клиническая и эпидемиологическая эффективность Цитовира-3, установлено, что снижение

заболеваемости за счет ингибирования активности отдельных вирусов происходило как при моно-, так и при смешанных инфекциях (maбл. 20).

В наибольшей степени наблюдали угнетение активности вирусов гриппа. Достоверное снижение заболеваемости отмечено и при полиэтиологических заболеваниях, вызванных несколькими вирусами из группы ОРВИ. Наименее чувствительными оказались респираторно-синцитиальный вирус и аденовирусы.

Весьма существенным является ингибирующее действие Цитовира-3 на *М. рпеитопіа*, что может служить одним из возможных объяснений отмеченного в наших исследованиях существенного уменьшения числа случаев острой пневмонии (см. рис. 35). Выявленная поливалентность является важным преимуществом Цитовира-3, выгодно отличающим его от других лекарственных средств, применяемых при лечении ОРВИ и гриппа.

Таблица 20. Сравнительная эффективность лечения в зависимости от этиологии ОРВИ, %

D 00 %	Леч	іение	Индекс
Возбудитель	Цитовир-3	стандартное	эффективности
Моноинфекции			
Грипп А	0,61	2,94	4,91
Грипп <i>В</i>	1,22	5,29	4,40
Парагрипп	0,63	1,76	2,93
Риновирусы	0,84	2,65	3,15
Аденовирусы	1,20	2,35	1,96
РС-вирусы	0,61	0,59	0,98
M. pneumonia	0,60	1,18	1,97
Смешанные инфекці	ıu		
Грипп+ОРВИ	0,60	1,18	1,97
ОРВИ+ОРВИ	1,20	1,21	1,01

Таким образом, опыт применения Цитовира-3 для терапии манифестных форм гриппа и других ОРВИ у взрослых свидетельствует о его высокой клинической эффективности при раннем начале лечения. Однако фармакологические свойства Цитовира-3 не ограничиваются только терапевтическим аспектом, не менее важно его профилактическое действие, показанное в ряде цитированных выше исследований (см. рис. 34, 36).

В основе его лечебно-профилактического действия, как предполагается, лежат множественные воздействия на процессы внутриклеточного сигналинга, которые вызывают комплекс реакций, сопровождающихся изменениями врожденного и адаптивного иммунитета [70, 73]. Для более детального анализа подобной активности были проведены клинические испытания безопасности и переносимости препарата «Цитовир-3» с участием здоровых добровольцев. Поскольку Цитовир-3 содержит компоненты, обладающие иммунотропной активностью, кроме безопасности и переносимости оценивали активность некоторых факторов врожденного иммунитета, в частности тех из них, которые принимают непосредственное участие в обеспечении резистентности организма к инфекционным агентам, выполняют регуляторные функции, а также имеют большую скорость адаптивного реагирования, чем количественные параметры. Все исследования имели проспективный характер и были выполнены в полном соответствии с требованиями Российского и международного законодательства, предъявляемых к подобного рода клиническим испытаниям.

В исследовании принимал участие 21 здоровый совершеннолетний доброволец в возрасте 25,9±2,6 года, не предъявлявший каких-либо жалоб. В процессе исследования у всех добровольцев оценивали изменения основных физиологических функций и биохимических показателей в период формирования группы перед началом приема препарата (визит 1–2), а также на 4-й (визит 7) и 14-й (визит 17) день применения Цитовира-3. Кроме того, измеряли содержание *IFN* через 24 ч после завершения 14-дневного курса приема препарата (16-й день — визит 18). В эти же сроки определяли функциональное состояние нейтрофильных и мононуклеарных клеток по лизосомально-катионному тесту (ЛКТ-тест), а также активность фагоцитоза у моноцитов по поглощению частиц латекса и уровень сывороточного и секреторного *IgA*. После первичного скрининга и формирования группы добровольцев всем назначили Цитовир-3 по 1 капсуле утром натощак в течение 14 дней. Каких-либо отклонений основных физиологических показателей от общепринятой статистической нормы не наблюдали (*табл. 21*).

Результаты электрокардиографического исследования, проведенного перед началом применения Цитовира-3, а затем на 4-е и 14-е сутки его приёма не показали отклонений, выходящих за пределы среднестатистических значений (данные не представлены). Статистический анализ результатов измерения основных физиологических функций с использованием *Т*-критерия Вилкоксона показал отсутствие достоверных внутригрупповых различий в показателях физиологических функций до и после приема препарата.

Сходные зависимости наблюдали и при исследовании показателей периферической крови, полученных при формировании группы добровольцев (1-й день), а также на 4-й и 17-й день клини-

Таблица 21. Основные физиологические параметры у добровольцев до и после приема Цитовира-3

Пологото	Время	обследован	ия, сут	<i>T</i> -крите Вилкок	•
Показатель	до приема (1-е)	4-е	14-е	отн. ед.	p
Температура тела, °С	36,5±0,03	36,3±0,03	36,6±0,04	65	0,6
Частота пульса, уд/мин	70,2±1,36	70,8±1,36	71,3±1,20	55	0,8
Частота дыхания, мин	17,6±0,18	18,2±0,18	18,8±0,18	42	0,5
АД систолическое, мм рт. ст.	113,8±1,69	113,1±1,69	113,3±1,64	37	0,3
АД диастолическое, мм рт. ст.	63,8±0,87	64,5±0,87	62,6±2,90	14	0,6

Примечание. Пороговое значение *p*≤0,05.

ческого обследования (maбл. 22). Как можно видеть, результаты также не выходили за пределы среднестатистических значений, принятых за физиологическую норму. О правомерности этого вывода свидетельствуют результаты парного непараметрического сравнения по критерию Вилкоксона (показатель T) и отсутствие каких-либо статистических различий между сравниваемыми показателями.

Важной частью исследования безопасности Цитовира-3 было определение основных биохимических показателей сыворотки крови в разные сроки клинического исследования (*табл. 23*). Результаты этих измерений показали отсутствие каких-либо изменений, которые можно было бы связать с неблагоприятным

Таблица 22. Показатели периферической крови у добровольцев в процессе приема препарата «Цитовир-3»

Поморожо	Время	і обследовані	ия, сут	<i>T</i> -крито Вилкок	-
Показатель	до приема (1-е)	4-е	14-е	отн. ед.	p
Эритроциты, •1012/л	4,83±0,07	4,66±0,07	4,78±0,08	85,5	0,5
Гемоглобин, г/л	145,52±2,03	141,71±1,7	144,86±2,0	96,5	0,7
ЦП, отн. ед.	0,90±0,01	0,91±0,01	0,91±0,01	57,0	0,3
Лейкоциты, •10 ⁹ /л	6,15±0,26	6,45±0,36	6,42±0,31	109,0	0,8
ПЯН, %	1,52±0,11	1,05±0,18	1,48±0,22	57,5	0,9
СЯН, %	57,47±1,19	58,00±1,15	55,38±0,83	78,0	0,2
Эозинофилы, %	2,42±0,28	2,52±0,24	2,92±0,21	73,0	0,2
Базофилы, %	0,27±0,03	0,34±0,03	0,29±0,04	80,0	0,8
Лимфоциты, %	33,83±1,10	33,20±1,01	34,44±0,88	87,0	0,3
Моноциты, %	5,14±0,29	4,88±0,39	5,49±0,34	90,0	0,4
СОЭ, мм/ч	6±0,16	5±0,46	6±0,37	38,5	0,07

Примечание. ЦП — цветовой показатель крови; ПЯН — палочкоядерные нейтрофилы; СЯН — сегментоядерные нейтрофилы; пороговое значение p≤0,05.

Таблица 23. Биохимические показатели сыворотки крови у добровольцев в процессе приема препарата «Цитовир-3»

Показатель	Время	і обследовані	ия, сут	<i>T</i> -крито Вилкок	
показатель	до приема (1-е)	4-е	14-е	отн. ед.	p
Глюкоза, ммоль/л	4,55±0,06	4,60±0,06	4,45±0,08	94,5	0,7
АЛТ, ед/л	19,24±1,49	9,24±1,49 20,23±1,68 19,94±1,56		111	0,9
АСТ, ед/л	19,90±1,62	21,02±1,61	20,76±1,33	95	0,5
Общий билирубин, ммоль/л	9,32±0,68	9,09±0,91	10,28±0,92	85	0,3
Креатинин, ммоль/л	86,17±2,36	85,26±2,75	89,41±2,44	111	0,9
Мочевина, ммоль/л	5,37±0,23	5,46±0,27	5,67±0,26	104	0,7

Примечание. Пороговое значение *p*≤0,05.

действием препарата. Так, в ответ на введение Цитовира-3 не отмечено каких-либо изменений содержания глюкозы, уровня трансаминаз и билирубина, концентраций креатинина и мочевины. Этот вывод полностью подтверждается результатами парной непараметрической оценки по критерию Вилкоксона.

Таким образом, результаты исследований показали, что Цитовир-3, принимавшийся по предложенной схеме, не оказывал сколько-нибудь значимого влияния на основные физиологические параметры периферической крови, функцию печени, почек и состояние углеводного обмена. В совокупности эти данные, на наш взгляд, убедительно свидетельствуют о безопасности Цитовира-3.

Поскольку Цитовир-3 изначально позиционировался как иммуноактивный препарат (см. главу 8), было важно определить его влияние на некоторые функции системы врожденного иммунитета. В исследовании мы избрали способ оценки способности клеток восстанавливать бесцветный раствор нитросинего тетразолия до диформазана, выпадающего в клетке в виде синих гранул. Тест предназначен для изучения метаболической активности

и свободнорадикальных процессов в клетках крови. Тест существует в двух модификациях — спонтанной и стимулированной. Спонтанный (базальный) НСТ-тест выявляет число активированных клеток (нейтрофилов, моноцитов и др.) в крови больного и уровень их ферментативной активности при нормальных или патологических условиях. Стимулированный НСТ-тест отражает способность клеток к активации микробицидной активности *in vitro* [73].

Исследования спонтанной и стимулированной НСТ-активности в динамике показали, что Цитовир-3 не вызывал изменения метаболической активности клеток на всем протяжении исследования (рис. 38).

Иную реакцию наблюдали при стимуляции нейтрофилов зимозаном. Так, в начальной точке стимуляция сопровождалась увеличением показателя НСТ-теста в 4,56 раза, на 4-й день приема Цитовира-3 значение теста выросло в 7,29 раза, а на 14-й день — уже в 9,31 раза. Различия достоверны при p<0,001. Эти данные могут свидетельствовать о том, что Цитовир-3, примененный в минимальных дозах (1 капсула в день), с одной стороны, не изменяет базальный уровень теста, с другой стороны, достовер-

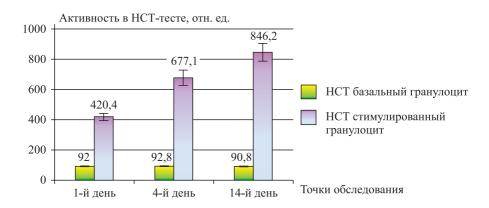


Рис. 38. Значения базального (спонтанного) и стимулированного НСТ-теста в процессе приема Цитовира-3; здесь и на рис. 39–44: по оси абсцисс — 1-й день — исходные значения; цифры над гистограммами здесь и на рис. 39, 40, 42, 43, 44 — средние значения

но повышает резервную метаболическую емкость нейтрофилов, другими словами, повышает готовность нейтрофилов противостоять возможному вторжению патогена посредством активации метаболических и респираторных реакций. Следует подчеркнуть, что в данных условиях повышение респираторной активности носит не патологический, а защитный характер.

К числу факторов, определяющих метаболический статус нейтрофилов и их готовность противостоять вторжению патогена, относятся антимикробные катионные белки и полипептиды лизосом. Именно лизосомы в процессе слияния с фагосомой, содержащей фагоцитированные возбудители, во многом определяют судьбу внедрившихся микроорганизмов. В случае высокой литической активности содержимого фаголизосом, микроорганизм может быть полностью дезинтегрирован, причем разрушению в этом процессе подвергаются не только пептиды микроорганизма, но и его нуклеиновые кислоты. Инфекционный процесс при этом не развивается, хотя адаптивный иммунный ответ может формироваться на отдельные антигенные структуры возбудителя. Стоит отметить, что некоторые белки реализуют микробицидную активность нейтрофилов через анаэробные механизмы. Так называемые катионные белки благодаря выраженному защелачиванию способствуют дезинтеграции возбудителей путем гидролитического разрушения микробных структур. Оценка этих микробицидных факторов осуществляется посредством цитохимического лизосомально-катионного теста (ЛКТ) [54]. Полученные результаты подтвердили первоначальные предположения, что прием Цитовира-3 сопровождается достоверным увеличением содержания катионных белков, проявлявшимся повышением значения ЛКТ (рис. 39).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что компоненты Цитовира-3 способствуют увеличению числа и/или активности лизосомально-катионных белков. Это имеет защитное значение, поскольку способствует более эффективному лизису и гидролизу патогена в процессе его эпимембранного захвата фагосомой и последующего формирования фаголизосом, где и происходит уничтожение внедрившегося микроба с одновременным формированием адаптивного иммунного ответа на фрагменты

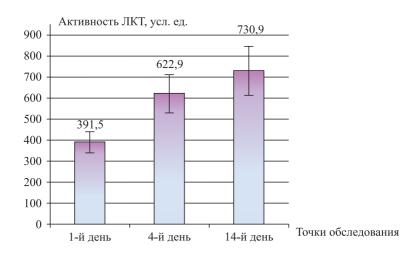


Рис. 39. Активность ЛКТ нейтрофилов в процессе приема Цитовира-3

микроорганизма без формирования манифестного заболевания, как это было показано выше (см. рис. 33).

Как известно, популяция клеток крови, обладающих потенциалом к фагоцитозу, включает не только нейтрофилы, но и мононуклеары, в частности моноциты, циркулирующие в кровяном русле, и резидентные тканевые макрофаги. С учетом этого факта была определена ферментативная активность циркулирующих моноцитов (НСТ-тест) в динамике (рис. 40). При определении спонтанного НСТ-теста каких-либо достоверных отличий между результатами в разное время исследования не выявлено. Результаты стимуляции моноцитов зимозаном показали достоверное увеличение активности на 4-е сутки приема Цитовира-3 (визит 4). Интересно отметить, что к концу исследования (14-е сутки — визит 17) активность снижалась до первоначального уровня. Этот феномен, скорее всего, обусловлен определенным временем нахождения моноцитов в составе циркулирующего пула клеток (примерно 72 ч), который, собственно, и подвергался медикаментозному воздействию, отражением чего и явилось повышение стимулированной НСТ-активности. Последующая дифференцировка клеток, сопровождающаяся перераспределе-

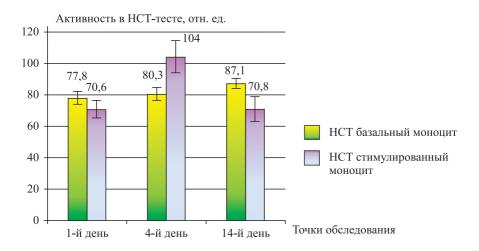


Рис. 40. Базальная и стимулированная НСТ-активность моноцитов в процессе приема Цитовира-3

нием популяции моноцитов (сначала в пристеночный пул, а затем в ткани) привела к тому, что на момент финального исследования в циркуляции доминировали только моноциты, которые практически не испытывали действия препарата. Как следствие этого, происходило снижение активности катионных белков до первоначальных значений. В то же время, при определении относительного количества моноцитов, проявляющих фагоцитарную активность, получены данные, хорошо соотносящиеся с результатами определения активности полиморфноядерных нейтрофилов (рис. 41).

Так, фагоцитарная активность моноцитов практически экспоненциально нарастала от начала исследования до 14-х суток приема препарата. Количество фагоцитировавших моноцитов за период наблюдения выросло на 6% относительно исходного уровня. Это свидетельствует о том, что метаболическая активность моноцитов непрерывно возрастала от 2-го к 14-му визиту, хотя при этом респираторная активность моноцитов, согласно НСТ-тесту, варьировала в пределах исходного уровня (см. рис. 40). В настоящее время трудно дать этому феномену однозначную трактовку. По-видимому, для активации эпимем-

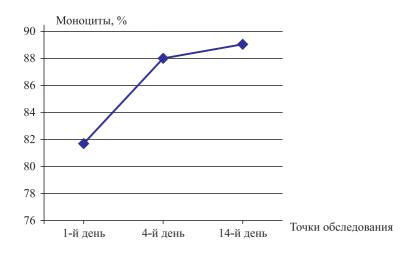


Рис. 41. Относительное содержание активно фагоцитирующих моноцитов в процессе приема Цитовира-3; по оси ординат — относительное количество моноцитов, поглотивших частицы латекса

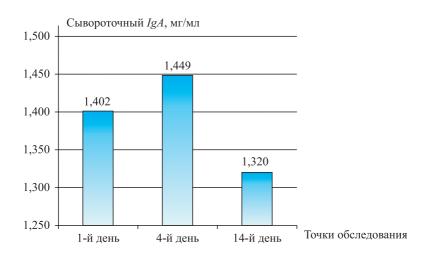
бранных рецепторов, обеспечивающих фагоцитарную активность и интрацеллюлярные механизмы дезинтеграции, необходима различная интенсивность и длительность воздействия лекарственного средства. Это с учетом непродолжительного нахождения моноцитов в кровяном русле и кратности иммунологических исследований могло привести к разбросу результатов. Однако для более точной оценки механизма данного явления необходимы дальнейшие исследования.

В то же время, имеющихся данных вполне достаточно для того, чтобы утверждать, что двухнедельный курс приема малых доз Цитовира-3, с одной стороны, не изменял исходный уровень метаболизма моноцитов, а с другой стороны — способствовал определенному повышению способности моноцитов противостоять патогенной агрессии.

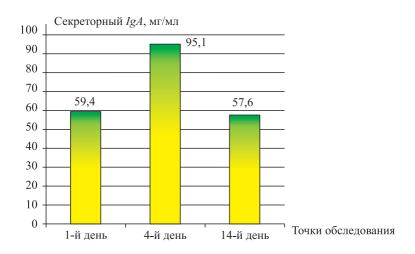
Среди многочисленных факторов противовирусной защиты важная роль принадлежит сывороточному IgA и, особенно, sIgA (см. главу 3). Существует несколько механистическая теория защитного действия sIgA. Предполагается, что секреторный компонент IgA препятствует фиксации вируса на слизистой оболочке

дыхательных путей, что существенно затрудняет процессы проникновения вируса в ткани-мишени. Таким образом, IgA и sIgA могут выполнять функцию неспецифической защиты от вирусной инфекции. Результаты исследования показали, что на фоне приема препарата происходило статистически значимое увеличение уровня сывороточного IgA на 4-й день приема с последующим снижением к 14-му дню (puc. 42).

Аналогичная динамика была характерна и для sIgA, уровень которого оценивали в пробах слюны, взятых в тех же реперных точках клинического исследования (puc.~43). Подобную динамику изменений содержания различных классов IgA сложно отнести к категории безусловно позитивных. Тем не менее, учитывая тот факт, что сывороточная фракция IgA является субстратом для синтеза sIgA, повышение содержания данного компонента в сыворотке может служить косвенным подтверждением активации процессов, обеспечивающих резистентность слизистой оболочки верхних отделов респираторного тракта [54], и хорошо коррелирует с полученными ранее данными о клинической и профилактической эффективности препарата при его курсовом применении.



Puc. 42. Содержание сывороточного IgA в процессе приема Цитовира-3



Puc. 43. Содержание секреторного *IgA* в слюне в процессе приема Цитовира-3

Одним из важных компонентов противовирусной защиты является система IFN, поэтому определению данного фактора резистентности при оценке эффективности препаратов, применяемых для профилактики и лечения вирусных инфекций, уделяется особое внимание. В нашем исследовании на фоне курсового приема Цитовира-3 оценивали динамику содержания IFN 1-го типа в сыворотке (спонтанный IFN), а также его продукцию клетками в ответ на антигенную стимуляцию (IFN, индуцированный вирусом) *in vitro*. Кроме этого, оценивали соотношение с низкими (1:80), умеренными (1:160) и высокими (1:320) титрами индуцированного вирусом IFN на 4-й (визит 7), 14-й (визит 17) день курсового приема Цитовира-3 и через 24 ч после его завершения (puc. 44).

Статистическую обработку данных по динамике изменения уровня вирус-индуцированного IFN, полученных через 4 и 14 дней приема Цитовира-3 добровольцами, проводили с использованием критерия χ^2 Макнемара для анализа связанных измерений. Представленные данные свидетельствуют о том, что к окончанию курса приема препарата (визит 17 — 14-й день приема) доля лиц с высокими титрами индуцированного IFN (1:320) увеличилась на 28,6%. При этом увеличение доли лиц с высокими титрами

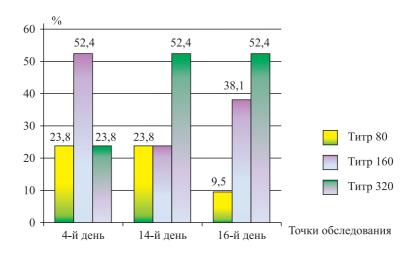


Рис. 44. Соотношение лиц с низкими, умеренными и высокими титрами индуцированного вирусом IFN в процессе приема Цитовира-3; по оси ординат — относительное количество лиц с разными титрами IFN, индуцированного вирусом in vitro; титры IFN выражены обратными значениями (соответственно 80=1:80; 160=1:160; 320=1:230)

вирус-индуцированного *IFN* носило статистически значимый характер (χ^2 =10,25; p=0,002).

Это позволяет сделать важный вывод о том, что исследуемый препарат стимулирует выработку вирус-индуцированного *IFN* преимущественно у пациентов с исходно низкими и средними его значениями. Подобная «селективность» воздействия укладывается в существовавшие ранее представления о мультифакторном воздействии компонентов препарата «Цитовир-3» на сигнальные механизмы иммунокомпетентных клеток в зависимости от исходных параметров состояния иммунной системы пациента.

Таким образом, интегральная оценка биологической активности Цитовира-3, полученная на основании данных клинического исследования, может служить подтверждением ранее существовавшей гипотезы о комплексном и аддитивном воздействии его компонентов на механизмы клеточного сигналинга, определяющие способность реализовывать стандартные реакции иммунного воспаления (врожденного иммунитета) и адаптивного иммунитета в ответ на контакт с инфекционными агентами. При этом

наиболее существенным преимуществом комплексного препарата «Цитовир-3» можно считать то, что у практически здоровых лиц при отсутствии инфекционного фактора его воздействие на организм в целом и иммунную систему в частности не приводит к изменению основных параметров гомеостаза. В данном случае эффективность препарата наиболее правильно и объективно можно оценить, как «потенциальную активацию» клеточных факторов иммунитета, которые приобретают способность к формированию более сильного иммунного ответа только в случае воздействия патогенного возбудителя.

ГЛАВА 10 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ЦИТОВИР-3» У ДЕТЕЙ

Представленные в предыдущей главе результаты клинических исследований убедительно показали, что комплексный препарат «Цитовир-3» с успехом может быть использован как лекарственное средство для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Хорошо известно, что в современном мире к решению данных проблем существует несколько подходов: вакцинация, применение противовирусных средств и/или экзогенных IFN и их индукторов. Каждый из этих подходов имеет свои достоинства и недостатки, а иногда и ограничения. Так, например, вакцины разработаны только против вирусов гриппа А и В, тогда как семейство возбудителей ОРВИ включает около 10 видов и сотни серотипов разных вирусов. Спектр противовирусных средств также в значительной степени ограничен только препаратами, действующими на вирусы гриппа, а для лечения заболеваний, вызванных другими вирусами, этиотропные лекарственные средства практически отсутствуют. Существенным ограничением профилактического и лечебного применения этиотропных противовирусных средств может быть их токсичность и выработка возбудителем резистентности к различным классам противовирусных препаратов, как, например, к уже упоминавшемуся Ремантадину, а в период последней пандемии гриппа и к ингибиторам нейраминидазы [274].

Что касается *IFN* и их индукторов, то и здесь не все так гладко: наряду с вирусами, чувствительными к этим препаратам (ви-

русы гриппа и некоторые другие), имеются виды, относительно резистентные (аденовирусы) к этим факторам [464]. К счастью, большинство случаев респираторных инфекций относится к категории заболеваний, протекающих в легкой или среднетяжелой форме, при которых устранить или облегчить основные проявления заболевания возможно с помощью соответствующих препаратов симптоматической терапии (см. главу 7). Однако подобная практика имеет крайне ограниченное значение для детей, у которых грипп или ОРВИ может протекать с выраженной симптоматикой и сопровождаться развитием разнообразных осложнений, преимущественно со стороны органов дыхания (острый бронхит, пневмония, ларинготрахеит, вплоть до развития ложного крупа), а также других систем и органов. Все это диктует необходимость адаптации препарата «Цитовир-3» для детей с последующей разработкой и/или оптимизацией как лекарственных форм, так и схем их применения.

Разрабатывая детскую форму Цитовира-3, мы понимали, что в силу анатомических особенностей глотки детям до 6 лет сложно принимать препарат в форме капсул, поскольку нередко они не способны физически проглотить капсулу, не разжевывая ее. В этой связи возникла идея разработки жидкой лекарственной формы препарата в виде сиропа и порошка для приготовления раствора. Препарат для детей, как и для взрослых, содержит тимоген в виде натриевой соли, бендазол и аскорбиновую кислоту. В качестве вспомогательных веществ используется сахароза или фруктоза и очищенная вода (*табл. 24*).

Обе лекарственные формы идентичны по составу активных лекарственных веществ и их количественному содержанию. Цитовир-3 в виде сиропа и порошка применяется для экстренной и плановой профилактики, а также раннего лечения гриппа и ОРВИ у детей с 1 года. Сироп Цитовир-3 получил широкое распространение в медицинской практике и показал себя эффективным и безопасным лекарственным средством, однако ему присущи некоторые недостатки, типичные для жидких лекарственных форм. В первую очередь, это несколько большая себестоимость, вызванная промышленной технологией приготовления сиропа. Кроме того, логистические операции по

Таблица 24. Состав сиропа и порошка Цитовир-3 для приема внутрь детям

	Масса вещест	гва на 1 мл раствора
Вещество	сироп (готовый препарат)	порошок (после добавления 40 мл кипяченой воды)
Тимоген	0,00015	0,00015
Бендазола дигидрохлорид	0,00125	0,00125
Аскорбиновая кислота	0,012	0,012
Сахароза/фруктоза	0,8	0,366+0,020

Примечание. В сиропе содержится сахароза, в порошке — фруктоза и лактозы моногидрат.

хранению и транспортировке жидких лекарственных форм сложнее. Наконец, любые растворы препаратов всегда менее стабильны, чем сухие формы.

Для устранения этих недостатков была разработана еще одна лекарственная форма — порошок для приготовления раствора для приема внутрь. При этом основной задачей было создание лекарственной формы, которая была бы полной копией сиропа. С этой целью в порошок были включены тимоген в количестве 0,00015 г, бендазол 0,00125 г и кислота аскорбиновая 0,012 г на 1мл готового раствора. Под раствором следует понимать готовую к употреблению лекарственную форму препарата «Цитовир-3» в виде порошка после разведения сухих компонентов в 40 мл свежекипяченой воды, охлажденной до комнатной температуры. В результате получается полная копия сиропа, но при этом лишенная вышеперечисленных недостатков, присущих жидкой форме. Единственное различие между препаратами — вид использованного карбонгидрата: в сиропе применяется сахароза, а в порошке — фруктоза. Оба углевода являются стандартными вспомогательными веществами, разрешенными Государственной фармакопеей, причем фруктоза имеет даже некоторое преимущество из-за меньшей аллергенности и влияния на гликемическое состояние пациентов, особенно с различными нарушениями углеводного обмена. Вместе с тем, оба углевода весьма близки по своим химическим и фармакологическим свойствам.

Важно, что ни сахароза, ни фруктоза не вступают в химические реакции с активными фармакологическими субстанциями комплекса «Цитовир-3». Необходимость введения фруктозы в порошок связана с тем, что бендазол обладает выраженным горьким вкусом, а она улучшает органолептические (в данном случае вкусовые) свойства этой детской лекарственной формы. Количество фруктозы в порошке в пересчете на 1 мл готового раствора в 2,07 раза меньше, чем в сиропе. Таким образом, состав порошка Цитовир-3 представляет собой практически полный аналог Цитовира-3 в виде сиропа. В связи с этим проводить дополнительные исследования по биоэквивалентности этих лекарственных форм представляется излишним.

Кроме того, известно, что препараты, различающиеся между собой только по типу вспомогательного вещества, при условии, что последние относятся к одному химическому классу (в данном случае к простым сахарам), могут считаться полными аналогами. Хотя сравнительное испытание переносимости и безопасности лекарственных форм не является необходимым вследствие их качественной и количественной идентичности, тем не менее, учитывая, что препараты предназначены для детей, мы сочли возможным провести простое открытое сравнительное клиническое испытание пролонгированного курсового приема (14 дней) детских лекарственных форм препарата «Цитовир-3» на взрослой популяции здоровых добровольцев.

Всего в исследовании принимали участие 40 здоровых мужчин (соответствующих критериям включения) в возрасте 25,9±3,6 года, не имевших каких-либо противопоказаний для участия в клиническом испытании. Вся когорта была случайным образом распределена на две группы по 20 человек в каждой. В процессе формирования групп добровольцы прошли тщательное клинико-лабораторное обследование (фактически, согласно протоколу и разрешению регуляторных органов, были скринированы 44 добровольца на случай возможного их выбывания из исследования и последующей замены). Полученные данные использова-

ли для сравнительного анализа результатов. Препараты назначали по одинаковой схеме: по 12 мл готового раствора или сиропа, что соответствовало дозе, рекомендованной для приема детьми старшей возрастной группы 12–18 лет за 30 мин до еды 3 р/сут. Продолжительность курса приема лекарственного средства составила 14 дней. В течение этого срока оценивали общее состояние добровольцев, проводили ежедневную термометрию, выявляли наличие и характер жалоб, состояние жизненно важных функций. Кроме того, перед началом исследования (0-й день), а также на 4-й и 14-й день приема (1-й, 7-й и 17-й визиты соответственно) определяли клеточный состав периферической крови, биохимический профиль сыворотки крови, состав мочи, а также комплекс факторов врожденного иммунитета, в том числе уровень окислительной (ферментативной) активности полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, уровень спонтанного и индуцированного IFN, содержание сывороточного и секреторного IgA, фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов крови и содержание в сыворотке крови *IL-28B* (*IL-28B*, согласно протоколу, определяли дважды: во время скрининга и финального обследования — визиты 1 и 17). Полученные результаты анализировали с привлечением адекватных методов биологической статистики. Уровень достоверности различий принимали равным или меньшим 0.05 ($p \le 0.05$).

Поскольку в течение всего срока наблюдения ни у одного добровольца не отмечено заметных отклонений от популяционной нормы, мы приводим только результаты, полученные в реперных точках обследования, соответствующих выполнению клиниколабораторных исследований, то есть до начала приема препарата, а также на 4-й и 14-й день наблюдения (*табл. 25*). Достоверность различий оценивали по критерию Вилкоксона.

Электрокардиографию выполняли всем добровольцам в тех же реперных точках, что и лабораторные исследования: во время первичного обследования (0-е сутки), а также после окончания четырехдневного и полного курса приема исследуемого препарата (4-е и 14-е сутки соответственно). Показатели ЭКГ, согласно заключениям кардиолога исследовательской команды, имели вариативно-нормальные показатели, колебания которых находи-

лись в пределах популяционной нормы без каких-либо статистически значимых отклонений в динамике.

Таким образом, параметры витальных функций в течение всего периода курсового применения препарата демонстрировали незначительную вариабельность, которая для большинства показателей происходила в пределах нормы адаптивного реагирования. Значение частоты сердечных сокращений у некоторых добровольцев спорадически выходило за пределы популяционной нормы, однако эти изменения были транзиторными, не критичными и поэтому не были отнесены к категории клинически значимых. При сравнительной оценке ежедневно регистрировавшихся показателей жизненно важных функций не было зафиксировано статистически значимой динамики ни по одному из анализируемых параметров безопасности после приема сравниваемых лекарственных форм препарата «Цитовир-3» (сироп и порошок). Статистический анализ с использованием критерия Вилкоксона, а также критерия Стьюдента для зависимых выборок для показателей частоты сердечных сокращений, показал отсутствие статистически значимых различий показателей витальных функций до и после приема препарата (на 0-е и 14-е сутки соответственно).

Важным этапом было исследование периферической крови в процессе 14-дневного применения различных лекарственных форм препарата «Цитовир-3» (*табл. 26*).

Клинические исследования детских лекарственных форм препарата «Цитовир-3» (сироп/порошок) не выявили каких-либо значимых отличий и изменений в составе периферической крови у добровольцев в процессе пролонгированного приема. В связи с относительной стабильностью медиан основных показателей общего анализа крови от этапа скрининга к финальному обследованию (1-е и 14-е сутки соответственно), у большинства субъектов исследования не было выявлено статистически значимых внутригрупповых различий на фоне приема сравниваемых лекарственных форм препарата «Цитовир-3» (сироп и порошок). Выявленные статистически значимые различия количества нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов явились следствием того, что они имеют относительно небольшой интервал нормы

принимавших Цитовир-3, $M\pm m$

Показатель	Популяционная	Цит дни	Цитовир-3 (сироп), дни обследования	оп), іия	Цитон дни	Цитовир-3 (порошок), дни обследования	шок),	ď
	норма	0-й	4-й	14-й	0-й	4-й	14-й	
t _T , °C	35,6–37,0	36,6±0,03	36,6±0,05	36,5±0,04	36,6±0,03	36,6±0,02	36,6±0,03	36,6±0,03 36,6±0,05 36,5±0,04 36,6±0,03 36,6±0,02 36,6±0,03 0,79/0,83/N
ЧСС, уд/мин	06-09	70,5±1,29	75,5±1,33	72,0±1,47	72,0±1,61	74,0±1,66	71,0±1,36	70,5±1,29 75,5±1,33 72,0±1,47 72,0±1,61 74,0±1,66 71,0±1,36 0,32/0,54/N
ЧД, мин	14–20	19,0±0,18	19,0±0,14	19,0±0,16	19,0±0,17	19,0±0,21	19,0±0,18	19,0±0,18 19,0±0,14 19,0±0,16 19,0±0,17 19,0±0,21 19,0±0,18 1,0/0,85/N
САД, мм рт. ст.	90–139	115,0±1,57	116,5±1,7	115,0±1,54	117,5±2,61	118,0±2,4	117,5±2,78	115,0±1,57 116,5±1,7 115,0±1,54 117,5±2,61 118,0±2,4 117,5±2,78 0,24/0,89/N
ДАД, мм рт. ст.	06-09	60,0±0,84	64,0±0,88	60,0±0,92	62,0±1,07	65,5±1,14	62,0±0,64	60,0±0,84 64,0±0,88 60,0±0,92 62,0±1,07 65,5±1,14 62,0±0,64 0,08/0,88/N

 $\it Примечание.\ t_{
m T}$ — температура тела; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧД — частота дыхания; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; здесь и в табл. 27: достоверность сироп/порошок/между группами: N — различий нет; пороговое значение $p \le 0.05$.

Таблица 26. Основные показатели периферической крови у добровольцев, принимавших Цитовир-3

Показатель	Популяционная	Цил дни	Цитовир-3 (сироп), дни обследования	оп), ия	Цито дни	Цитовир-3 (порошок), дни обследования	шок), ния	d
	норма	0-й	4-й	14-й	0-й	4-й	14-й	
Er , •10 12 / $_{\rm II}$	4,0-5,0	4,9±0,08	5,0±0,09	4,8±0,92	4,7±0,09	5,0±0,08	5,0±0,07	0,16/0,84/N
Hb , Γ/Π	130–170	149,0±2,22	148,5±1,7	144,5±2,2	143,0±2,69	148,0±1,87	143,0±2,69 148,0±1,87 148,0±1,90	0,24/0,80/N
ЦП, усл. ед.	0,86–1,1	0,9±0,01	0,9±0,008	0,9±0,08	0,9±0,01	0,9±0,01	$0,9\pm0,004$	0,9±0,004 0,59/0,47/N
Лей, •109/л	4,0–9,0	6,3±0,31	6,3±0,26	5,7±0,30	5,3±0,24	5,2±0,24	5,7±0,26	5,7±0,26 0,59/0,85/N
Нпя, %	1–6	1,0±0,0	$2,0\pm0,19$	$1,0\pm0,16$	2,0±0,09	2,0±0,12	$1,0\pm0,00$	1,0/0,00/E
Нся, %	47–72	57,0±0,83	66,0±0,85	59,0±0,99	$57,5\pm1,01$	55,5±1,29	58,0±1,20	0,1/0,42/N
303, %	0,5–5	2,0±0,21	2,0±0,19	3,0±0,28	2,0±0,19	2,0±0,16	2,0±0,24	0,02/0,63/E
Ba3, %	0-1	0	0	0	0	0	0	
Лимф, %	19–40	33,0±0,86	32,0±1,00	31,0±0,94	30,0±0,86	33,0±1,31	32,5±1,14	0,07/0,93/N
Мон, %	3–11	7,0±0,23	6,5±0,87	6,0±0,29	8,0±0,25	8,0±0,19	$7,0\pm0,35$	7,0±0,35 0,19/0,57/N
СОЭ, мм/ч	3–10	2,5±0,49	2,5±0,42	5,0±0,32	5,0±0,32	5,5±0,49		5,0±0,25 0,03/0,53/N

палочкоядерные; Нся — нейтрофилы сегментоядерные; Эоз — эозинофилы; Баз — базофилы; Лимф — лимфоциты; — гемоглобин; ЦП — цветовой показатель; Лей — лейкоциты; Нпя — нейтрофилы Мон — моноциты; достоверность — сироп/порошок/между группами: E — имеются отличия; N — отличий нет; по-*Примечание. Ег* — эритроциты; *Hb* – роговое значение $p \le 0,05$. адаптивного реагирования. Однако, как видно из данных табл. 26, эти статистические отличия не имели клинической значимости, поскольку изменения этих показателей не выходили за пределы интервала референсных значений и, следовательно, не рассматривались как патологические. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что при использовании пролонгированного курса приема препарата «Цитовир-3» (сироп/порошок) показатели клинического анализа крови в течение всего исследования не имели отклонений от интервалов референсных значений. Это свидетельствует о безопасности данного лекарственного средства в отношении влияния на механизмы гемопоэза.

Для сравнительной оценки безопасности пролонгированного курса приема детских лекарственных форм препарата «Цитовир-3» (сироп и порошок) был использован стандартный набор биохимических показателей, позволяющий оценить наиболее общие механизмы обмена, а также функцию печени и почек у обследованных добровольцев (*табл. 27*). Во время обследования не было выявлено никаких отклонений биохимических показателей, выходящих за пределы интервала референсных значений.

Сравнительный анализ данных, полученных в ходе клинических исследований, позволяет сделать общий вывод об отсутствии негативного влияния пролонгированного 14-дневного приема двух лекарственных форм препарата «Цитовир-3» (сироп/ порошок) на биохимические показатели крови у добровольцев. Оценка динамики показателей биохимического анализа крови (глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, мочевина) была выполнена с использованием критерия Вилкоксона. При сравнительном анализе данных биохимического исследования крови до, в процессе и после окончания приема препарата «Цитовир-3» в двух формах, предназначенных для детской целевой популяции, во всех реперных точках обследования не было выявлено статистически значимых внутригрупповых различий (см. табл. 27). Полученные данные позволяют сделать общий вывод об отсутствии негативного влияния лекарственных форм препарата «Цитовир-3» на биохимические показатели крови, а значит — о безопасности пролонгированного 14-дневного приема лекарственного средства.

 Таблица 27.
 Основные биохимические показатели сыворотки крови у добровольцев

Показатель	Популяционная	Цил дни	Цитовир-3 (сироп), дни обследования	юп), ния	Щито дні	Цитовир-3 (порошок), дни обследования	шок), ния	d
	норма	0-й	4-й	14-й	0-й	4-й	14-й	
Глю, ммоль/л	3,3–5,5	4,79±0,12	4,83±0,08	4,79±0,12 4,83±0,08 4,54±0,07 4,64±0,05 4,63±0,07 4,50±0,08 0,09/0,27/N	4,64±0,05	4,63±0,07	4,50±0,08	0,09/0,27/N
АСТ, ед/л	8-45	19,75±1,07	22,20±1,32	19,75±1,07 22,20±1,32 20,90±1,49 21,20±1,28 16,75±2,00 17,65±1,74 0,48/0,17/N	21,20±1,28	16,75±2,00	17,65±1,74	0,48/0,17/N
АЛТ, ед/л	8-45	18,35±1,81	18,35±1,87	$18,35\pm1,81 18,35\pm1,87 20,05\pm1,86 17,90\pm1,82 19,75\pm1,02 20,20\pm1,10 0,97/0,46/N$	17,90±1,82	19,75±1,02	20,20±1,10	0,97/0,46/N
БилО, ммоль/л	5–20	9,79±0,79	8,09±0,60	10,21±0,58	9,89±0,76	8,47±0,71	8,26±0,74	9,79±0,79 8,09±0,60 10,21±0,58 9,89±0,76 8,47±0,71 8,26±0,74 0,39/0,53/N
Кре, ммоль/л	61–114	88,04±3,21	94,03±2,6	84,58±2,79	83,34±1,97	81,26±2,18	82,80±2,48	88,04±3,21 94,03±2,6 84,58±2,79 83,34±1,97 81,26±2,18 82,80±2,48 0,12/0,68/N
Моч, ммоль/л	2,5–8,2	5,04±0,19	5,27±0,26	4,59±0,25	4,65±0,18	5,03±0,26	4,72±0,23	5,04±0,19 5,27±0,26 4,59±0,25 4,65±0,18 5,03±0,26 4,72±0,23 0,85/0,82/N

Примечание. Глю — глюкоза; БилО — билирубин общий; Кре — креатинин; Моч — мочевина.

Во всех биологических образцах мочи, полученных и проанализированных в ходе исследования, отсутствовали белок и глюкоза. Остальные показатели клинического анализа мочи (плотность, pH, лейкоциты, эритроциты) находились в пределах нормы адаптивного реагирования. Сравнительный внутригрупповой и межгрупповой анализ оцениваемых параметров, выполненный по критерию Вилкоксона, не выявил статистически значимых различий.

Несмотря на то, что оценка эффективности лекарственного средства не являлась основной целью данных клинических исследований, а участниками были не пациенты, а здоровые добровольцы, с учетом того, что сравниваемые лекарственные формы препарата «Цитовир-3» рассчитаны на применение у детей, была выполнена динамическая оценка целого ряда показателей иммунной системы, имеющих непосредственное отношение к резистентности организма при инфицировании возбудителями гриппа и ОРВИ (см. главу 3).

Оценка динамики содержания вирус-индуцированного *IFN* в процессе приема исследуемого препарата в интервале от начала до окончания курса приема показала статистически значимое (χ^2 =6,0; p=0,015) увеличение числа лиц с высоким его значением (титры 1/160 и 1/320), *рис.* 45. К визиту 17 (14-е сутки от начала

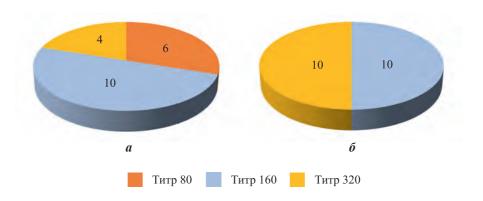


Рис. 45. Число здоровых добровольцев с различными титрами вирус-индуцированного IFN перед началом (a) и после приема (b) Цитовира-3

приема препарата) доля таких лиц повысилась на 40%. Данный факт являлся непосредственным положительным результатом применения исследуемой схемы препарата «Цитовир-3» и может быть отнесен к категории клинически значимых. Как и в предыдущих исследованиях, селективность воздействия препарата «Цитовир-3» на факторы противоинфекционной защиты (*IFN*) при сохранении благоприятного профиля безопасности заключается, прежде всего, в изменении потенциальной активности клеток к продукции *IFN*, которая может быть реализована только в условиях контакта с инфекционным агентом и не проявляется патологическими изменениями лабораторных показателей у практически здоровых лиц. Для относительного количества лиц с исходно высокими титрами вирус-индуцированного *IFN* статистически значимых различий в реперных точках исследования выявлено не было.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что исследуемый препарат оказывает умеренно выраженное стимулирующее влияние на выработку вирус-индуцированного *IFN* преимущественно у добровольцев с исходно низким его значением. В частности, полученные результаты показали, что на фоне курсового приема исследуемого лекарственного средства снижалась доля субъектов, имевших исходно низкие показатели вирус-индуцированного *IFN* (1/40), от 23,8% добровольцев при первичном скрининге до 9,5% ко времени финального обследования. Одновременно с этим на 14,3% возросла доля субъектов исследования со средними титрами вирус-индуцированного *IFN* (1/80).

Прием препарата «Цитовир-3» показал статистически значимое (χ^2 =6,0; p=0,015) увеличение относительного количества добровольцев с высокими титрами (1/160 и 1/320) вирус-индуцированного *IFN* сыворотки после окончания курсового приема лекарственного средства (14-е сутки приема Цитовира-3) по сравнению с исходными данными.

В процессе приема препарата «Цитовир-3» (сироп или порошок) отмечено достоверное повышение медианы стимулированной окислительной активности (оцениваемой по величине флюоресценции с помощью лазерной проточной цитофлюорометрии) нейтрофильных гранулоцитов — от 275 у.е. в период скрининга перед началом приема до 945,5 у.е. к 14-м суткам («Цитовир-3»

порошок) и от 282 у.е. до 453 у.е. соответственно («Цитовир-3» сироп). Полученные данные свидетельствуют об усилении потенциальной способности нейтрофильных гранулоцитов к поглощению и дезинтеграции антигенов, что, в конечном счете, способствует повышению резистентности к инфекционным заболеваниям на фоне применения комбинированного лекарственного средства «Цитовир-3» (рис. 46).

У добровольцев, получавших Цитовир-3, отмечено достоверное увеличение ферментативной активности гранулоцитов, что может свидетельствовать о повышении защитных функций указанных клеток и общей активации врожденного иммунитета (см. рис. 46). О том, что отмеченные явления неслучайны, свидетельствуют и результаты сравнительного расчета достоверности различий активности в динамике исследования (табл. 28).

Так, статистически значимый прирост стимулированной окислительной ферментативной активности нейтрофильных гранулоцитов, выявленный во время исследования сравниваемых дней обследования у здоровых добровольцев, свидетельствует о наличии у комплекса «Цитовир-3» иммуномодулирующей актив-

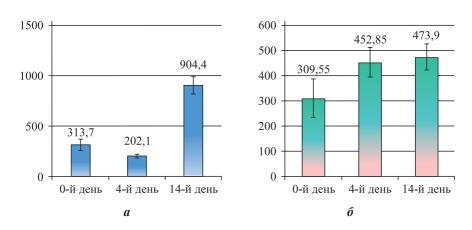


Рис. 46. Изменение окислительной ферментативной активности нейтрофильных гранулоцитов в процессе приема Цитовира-3 (а — порошок; б — сироп); по оси ординат — интенсивность флюоресценции, отн. ед.

Таблица 28. Достоверность различий ферментативной активности нейтрофильных гранулоцитов в динамике приема препарата «Цитовир-3»

Сравниваемые дни обследования	Z	p
2-й ↔ 4-й	3,509271	0,000449
2-й ↔ 14-й	3,919930	0,000089
4-й ↔ 14-й	3,919930	0,000089

Примечание. День 1-й — исходный перед началом приема препарата.

ности, заключающейся в потенцировании метаболических процессов в клетках врожденного иммунитета, которые могут быть реализованы только при воздействии патогенов (вирусы, бактерии, грибы, простейшие) и не изменяют иммунный гомеостаз здоровых людей.

Применение препарата «Цитовир-3» практически не влияло на уровень стимулированной окислительной активности моноцитов, который сохранялся стабильным в пределах нормы адаптивного реагирования на протяжении всего периода участия добровольцев в клиническом исследовании (рис. 47).

В процессе приема препарата не установлено достоверных изменений ферментативной активности моноцитов. Более высокая активность моноцитов у добровольцев перед началом исследования, получавших курс Цитовира-3 (см. рис. 47, 6) уже на 4-е сутки приема препарата в форме сиропа не отличалась от среднепопуляционной. Интегральная оценка состояния нейтрофильно-макрофагального звена иммунной системы позволила сформулировать вывод об отсутствии негативного влияния пролонгированного курсового приема препарата «Цитовир-3» на количественные параметры врожденного иммунитета (содержание фагоцитирующих клеток — нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов периферической крови) и модулирующем воздействии лекарственного средства на функциональную активность клеток, позволяющим повысить резистентность организма к инфекционным агентам различной природы.

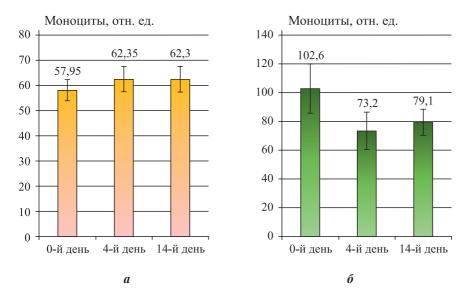


Рис. 47. Изменение окислительной ферментативной активности моноцитов в процессе приема Цитовира-3 (a — порошок, δ — сироп)

Еще одним важным фактором иммунной резистентности, обеспечивающим защиту организма от возбудителей инфекционных заболеваний непосредственно в месте первичного инфицирования (слизистая оболочка респираторного, желудочнокишечного и урогенитального трактов), является содержание сывороточного IgA (рис. 48). Согласно данным, полученным в ходе исследования на фоне приема различных лекарственных форм препарата «Цитовир-3» (порошок и сироп), происходило умеренное снижение уровня IgA в сыворотке крови (с 1,835 г/л до 1,505 г/л — Цитовир-3 порошок и с 1,415 г/л до 1,315 г/л — Цитовир-3 сироп). Выявленное изменение содержания сывороточного IgA не имело клинической значимости, так как его значения не выходили за пределы интервала референсных значений. Продолжение приема препарата в течение последующих 10 дней не приводило к изменению уровня общего *IgA* в крови у добровольцев. Как было указано ранее, подобная динамика данного показателя представляется вполне логичной, так как

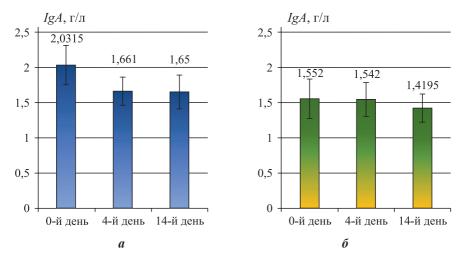
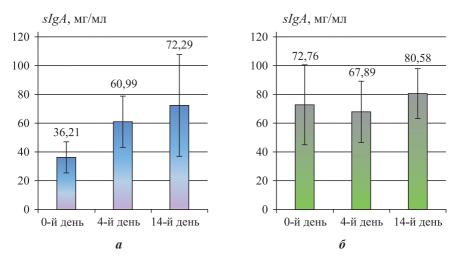


Рис. 48. Содержание IgA в сыворотке крови в процессе приема Цитовира-3 (a — порошок, δ — сироп)

взаимосвязанные параметры, которыми и являются различные фракции IgA (сывороточная и секреторная), обычно имеют тенденцию к синхронным изменениям.

При анализе динамики содержания секреторного IgA (sIgA) в слюне в реперных точках клинического исследования (0-й, 4-й и 14-й день) было отмечено наличие статистической тенденции (p=0,012) к увеличению данного показателя (0-й день — 23,6 мкг/мл; 4-й день — 47,8 мкг/мл; 14-й день — 54,9 мкг/мл) в процессе курсового приема Цитовира-3 (порошок). На фоне приема Цитовира-3 (сироп) на 4-й день отмечено незначительное снижение содержания sIgA по сравнению с данными скрининга, а в дальнейшем в процессе курсового применения показано существенное увеличение уровня sIgA в слюне, который к моменту финального обследования превышал исходный уровень на 18,4% (puc. 49).

Однозначно трактовать данные изменения уровня sIgA у здоровых добровольцев достаточно сложно, так как они могут быть обусловлены различными экзо- и эндогенными факторами — состоянием органов ротовой полости, носоглотки (хронические воспалительные заболевания), изменением пейзажа микрофлоры



Puc. 49. Изменение уровня секреторного IgA (sIgA) в слюне в процессе приема Цитовира-3 (a —порошок, δ — сироп)

при формировании нового коллектива добровольцев, уровнем аллергизации и т. д.), влияние которых сложно предотвратить и отследить даже в условиях стационара.

Несмотря на полученные позитивные результаты, критическая оценка статистической значимости вышеописанных внутригрупповых различий и их трактовка для соблюдения принципов доказательной медицины должна проводиться с применением современных статистических инструментов, учитывающих пересечения межквартильных диапазонов выборок оцениваемого параметра во всех реперных точках обследования. Однако, учитывая изложенные выше данные по достоверному повышению содержания sIgA в слюне на фоне приема препарата «Цитовир-3» (капсулы), полученные в ходе рандомизированного, сравнительного клинического исследования профилактической эффективности и безопасности у детей из организованных коллективов, эту тенденцию данного показателя иммунной реактивности у здоровых добровольцев все-таки следует рассматривать как закономерный, воспроизводимый результат фармакологического действия исследуемого препарата, а не артефакт, обусловленный случайными причинами.

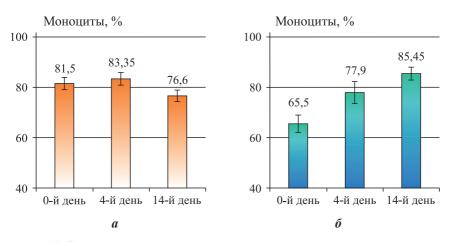
Так как сывороточный IgA и sIgA являются взаимосвязанными показателями (сывороточный IgA служит субстратом для синтеза sIgA), становится понятным механизм изменения данных параметров в результате курсового приема Цитовира-3 (сироп/порошок) [1,30,54]. По-видимому, этот механизм заключается в том, что повышение содержания секреторного компонента достигается не за счет активации (стимуляции) синтеза новых молекул, а преимущественно за счет перераспределения эндогенного Ig с более интенсивной димеризацией на слизистой оболочке верхних дыхательных путей (а возможно, и другой слизистой оболочке бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта и т. д.) сывороточных и sIgA [98]. Эти процессы закономерно могут приводить к умеренному снижению содержания сывороточной фракции Ід на фоне приема исследуемого препарата. Колебания данного параметра исключительно в пределах интервала референсных значений свидетельствуют о безопасности 14-дневного курса приема исследуемого лекарственного средства. В то же время, примерно двухкратное повышение содержания sIgA в слюне определяет высокую клиническую значимость полученных данных [101, 138], которая заключается в увеличении внутри популяции относительного количества лиц с повышенной иммунорезистентностью к возбудителям респираторных инфекций на фоне курсового приема различных лекарственных форм комплексного препарата «Цитовир-3» (сироп, порошок).

Еще одним важным фактором врожденного иммунитета, определяющим общую и местную иммунорезистентность организма к инфекционным агентам, является фагоцитарная активность определенных популяций лейкоцитов, состоящая в их (агентов) поглощении и дезинтеграции. Результаты оценки параметров распределения относительного количества гранулоцитов, фагоцитирующих стандартную культуру бактерий *E. coli* у добровольцев в процессе приема препарата «Цитовир-3», показали, что в реперных точках исследования (до приема препарата, после 5- и 14-дневного курса применения) они имели распределение, отличное от нормального. Динамика данного показателя на фоне приема исследуемого препарата носила линейный характер

и была отнесена к категории положительных, так как его повышение характеризует усиление иммунорезистентности к инфекционным агентам (puc. 50).

В связи с тем, что характеристика распределения данного параметра, согласно критерию Лиллиефорса, до начала приема препарата (0-й день) и при финальном обследовании (14-й день) была квалифицирована как нормальная, а на промежуточном этапе (4-й день) отличалась от такового распределения, для оценки различий использовали статистические инструменты, подходящие по характеристике распределения параметра в соответствующие периоды исследования, — t-критерий Стьюдента для зависимых выборок и критерий Вилкоксона (maбn. 29).

Как следует из анализа полученных данных, у добровольцев в процессе приема Цитовира-3 отмечено последовательное повышение доли фагоцитирующих моноцитов от 1-го к 4-му дню и в дальнейшем от 4-го к 14-му дню. Статистическая значимость различий между средними значениями уровня фагоцитарной активности моноцитов на различных этапах курсового приема препарата «Цитовир-3» (4-й и 14-й дни) с учетом поправки Бонферрони на множественность сравнения была принята



Puc. 50. Содержание фагоцитирующих моноцитов в процессе приема Цитовира-3 (a — порошок, δ — сироп)

Таблица 29. Различие долей фагоцитирующих моноцитов (%) в реперных точках клинического исследования препарата «Цитовир-3»

Сравниваемые дни обследования	Z/t	p
1-й ↔ 4-й	Z=3,379	0,000729
1-й ↔ 14-й	t=-9,46294	<0,000001
4-й ↔ 14-й	Z=2,133	0,032939

Примечание. 1-й день — день первичного обследования.

как незначимая. Вместе с тем, следует отметить, что динамика данного показателя на фоне приема комплексного препарата «Цитовир-3» характеризуется линейным ростом со статистически значимым повышением фагоцитарной активности моноцитов по сравнению с исходными данными.

Несмотря на то, что во всех реперных точках исследования средние значения относительного количества клеток, фагоцитирующих бактерии E. coli, находились в пределах интервала референсных значений (что является свидетельством сохранения благоприятного профиля безопасности исследуемого препарата), повышение уровня данного показателя в результате применения пролонгированного курса препарата «Цитовир-3» имеет стабильную тенденцию к воспроизведению в нескольких клинических исследованиях различных лекарственных форм препарата и, безусловно, имеет клиническую значимость, которая заключается в повышении микробицидной активности гуморальных факторов (sIgA), количественных параметров и функциональной активности клеток врожденного иммунитета. Это в плане основных показаний к применению (профилактика и лечение респираторных инфекций и заболеваний органов дыхания) может рассматриваться в качестве механизмов, способствующих уменьшению местных и общих проявлений респираторного заболевания и предотвращению или снижению количества бактериальных осложнений ОРВИ и гриппа.

Резюмируя данные клинических исследований по оценке состояния иммунной системы на фоне приема исследуемого пре-

парата, следует отметить, что все выявленные изменения иммунных параметров с точки зрения безопасности не относились к категории патологических, так как происходили в пределах интервала нормы адаптивного реагирования. С точки зрения влияния комплексного препарата «Цитовир-3» на иммунорезистентность организма к инфекционным агентам, изменения, которые были зарегистрированы в ходе исследования, являются закономерными и благоприятными, служат подтверждением механизма действия (иммуностимулирующее средство) и основанием для применения с позиций доказательной медицины в профилактике и лечении гриппа и ОРВИ лекарственного средства «Цитовир-3» (сироп/порошок). С высокой вероятностью это обусловлено как составом и дозировками действующих веществ препарата, так и изучаемой схемой приема лекарственного средства.

Оценку профилактической эффективности препарата «Цитовир-3» в виде сиропа проводили в открытом исследовании в детском коллективе в период сезонной вспышки гриппа H1N1 и ОРВИ. Всего под наблюдением находились 124 ребенка, из них 36 получали Цитовир-3 для профилактики. Остальные дети были включены в контрольную группу и с профилактической целью никаких лекарственных средств не получали. По возрастному показателю группы сравнения детей были репрезентативными ($maбn.\ 30$). Структура заболеваемости в анамнезе также была сходна в обеих группах ($maбn.\ 31$).

Дети основной группы получали исследуемый препарат «Цитовир-3» сироп под контролем медицинского работника в возрастной разовой дозе по 4 мл 3 р/сут за 30–40 мин до еды в течение 4 дней (в точном соответствии с инструкцией). В период профилактического приема препарата и в последующие 30 дней дети находились под тщательным медицинским наблюдением, в процессе которого регистрировали все случаи инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, нежелательные явления и другие изменения состояния, которые по мнению исследователей могли иметь отношение к приему препарата.

Как можно видеть из представленных данных, по уровню структуры анамнестической заболеваемости сравниваемые груп-

Таблица 30. Распределение детей по возрасту и группам

Группа	Число детей	Средний возраст, лет
Основная (Цитовир-3)	36	5,2±0,7
Контрольная	88	4,9±1,3

Таблица 31. Структура анамнестической заболеваемости в обеих группах, абс. число (%)

Нозологическая форма	Основная группа	Контрольная группа
Детские инфекции	7 (18,9)	16 (19,2)
Аллергические заболевания	4 (10,8)	10 (12)
ОРВИ 2–3 раза в год	25 (67,5)	78 (93,6)
Часто болеющие дети	5 (13,5)	9 (10,8)

пы детей были близки между собой. Во время исследования родители и медицинские работники отмечали, что дети охотно принимали сироп Цитовир-3, что является немаловажным для препаратов, предназначенных для детской целевой популяции. При этом ни в процессе приема препарата, ни в период катамнестического наблюдения ни у кого из детей не выявлено побочных лекарственных реакций и нежелательных явлений. Прием сиропа Цитовир-3 детьми с преформированной патологией, в том числе нервной и иммунной систем, а также опорно-двигательного аппарата, не приводил к обострению основных заболеваний. Таким образом, при профилактическом приеме сироп Цитовир-3 показал высокий уровень безопасности, в том числе у детей с хроническими заболеваниями.

Последующее наблюдение за детьми показало существенные различия в уровне и динамике инфекционной заболеваемости (maбn. 32). Если оценивать эффективность профилактического приема препарата по уровню посещаемости детьми дошкольного учреждения, то в основной группе она составила 95–100%, в то время как в контрольной — 82–90%.

Таблица 32. Заболеваемость гриппом и ОРВИ в организованном детском коллективе на фоне профилактического приема сиропа Цитовир-3, % ($M\pm m$)

Группа	число		Сроки набл	юдения, дни	
Группа	детей	7-й	14-й	21-й	30-й
Основная	36	0	2,7±0,46	5,4±0,65	0
Контрольная	88	6,0±0,27	7,2±0,30	7,2±0,30	6,0±0,27
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Проводя профилактику гриппа и ОРВИ поликомпонентным препаратом «Цитовир-3», важно понимать, что он, как и другие лекарственные средства, не обеспечивает 100% защиту от инфекции, но достоверно снижает риск развития заболевания. Если на фоне профилактического приема препарата заболевание все же развивается, логично ожидать, что оно будет протекать в более легкой форме как по клиническим проявлениям, так и по их продолжительности и с меньшей вероятностью развития осложнений. В справедливости этого убеждают результаты анализа клинической картины гриппа и ОРВИ у детей обеих групп (табл. 33).

Из основной группы заболели только 3 ребенка (8,1%), при этом у двух из них инфекция протекала без повышения тем-

Таблица 33. Распределение детей по клиническим характеристикам

	Коли-	Клинич	еская х	арактер	оистика за	болевания	
Группа	чество заболев-		нь тяже число (длитель- ность	частота осложне-	
	ших, абс. число (%)	легкая	сред- няя	тяже- лая	течения, сут	ний, абс. число (%)	
Основная, n=36	3 (8,1)	1 (100)	0	0	3,4	0	
Контрольная, <i>n</i> =88	22 (26,4)	16 (72)	4 (18)	2 (9)	10,2	4 (18)	

пературы тела, а у одного ребенка отмечен подъем температуры до субфебрильных значений (37,2°С) в течение одного дня (а вернее, нескольких часов в вечернее время), который при критическом анализе был расценен как эпизод ОРВИ. Наиболее вероятно, что такое повышение температуры без катаральных явлений и других симптомов респираторной инфекции явилось следствием гиперактивности ребенка, который даже не прекращал посещать дошкольное учреждение. У детей с ОРВИ, развившейся на фоне приема препарата «Цитовир-3», основным проявлением заболевания был неосложненный ринофарингит без каких-либо признаков общей инфекционной интоксикации. При этом продолжительность катарального синдрома не превышала 4 лней.

В контрольной группе заболевание даже в легкой форме протекало с субфебрильной температурой (37,5–38,2°С). У 18 (81%) заболевших отмечался выраженный интоксикационный синдром (слабость, боли в суставах, скелетных и глазодвигательных мышцах, а также в глазных яблоках). В тяжелых случаях на фоне лихорадки (39,4–39,9°С) и выраженного синдрома общей интоксикации у 4 детей (18%) развились осложнения со стороны ЛОР-органов, дыхательной и мочевыводящей систем. Более тяжелое и осложненное течение респираторной патологии у детей контрольной группы приводило к достоверному (p<0,005) увеличению продолжительности заболевания по сравнению с детьми, получавшими профилактический курс препарата «Цитовир-3».

Интересные результаты были получены в другом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании в параллельных группах эффективности и безопасности применения порошка Цитовир-3 (1-я группа), сиропа Цитовир-3 (2-я группа) и препарата «Иммунал» (3-я группа) при лечении гриппа и/или ОРВИ. В каждой группе было по 30 детей 2—6 лет.

Основными критериями включения ребенка в исследование были:

- возраст 2–6 лет;
- установленный в соответствии с надлежащими стандартами диагноз гриппа или ОРВИ;

- повышение температуры не более 39°C;
- отсутствие в терапии заболевания противовирусных иммунотропных препаратов;
- продолжительность заболевания до начала лечения (прием 1-й дозы препарата) не более 48 ч;
- наличие информированного согласия родителей (или законного представителя) ребенка на его участие в исследовании.

Цитовир-3 в обеих лекарственных формах применяли по одной возрастной разовой дозе 3 р/сут 4 дня подряд; Иммунал в виде раствора принимали по 1 мл 3 р/сут 7 дней подряд. Эффективность проводимой терапии оценивали:

- по срокам нормализации температуры тела, а также других симптомов интоксикации и местных признаков воспаления;
- по результатам клинического исследования периферической крови (ОАК) и мочи (ОАМ);
- по содержанию sIgA в носовых смывах.

Сформированные когорты обследуемых были в целом сопоставимы (*табл. 34*). Так, в большинстве преобладали дети 2–3 лет (37,7±1,95; 37,1±1,37 и 34,4±1,75 мес — средний возраст детей 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно, различия недостоверны). В 1-й группе было несколько больше мальчиков, а в двух других — девочек (различия недостоверны). Исходный преморбидный фон не имел каких-либо достоверных отличий. Анамнестическая заболеваемость и сопутствующая патология в виде аллергических заболеваний, принадлежности к группе часто болеющих детей, аденопатии, бронхиальной астмы, врожденной (генетически детерминированной) патологии наблюдались в единичных случаях и не могли оказать существенного влияния на достоверность результатов исследования.

В процессе клинического обследования были диагностированы в основном ОРВИ в сочетании с острым бронхитом в простой или обструктивной форме (56,7; 66,7 и 60% случаев в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно). Реже отмечали другие нозологические формы, такие как острый серозный/стенозирующий ларинготрахеит, осложненный отитом, стоматитом, судорожным синдромом, составившие у детей 1-й, 2-й и 3-й групп 13,3; 13,3

Таблица 34. Распределение детей по возрасту, полу и диагнозу, абс. число (%)

	Пили		Группа	
	Признак	1-я, n=30	2-я, n=30	3-я, n=30
Возраст	2–3 года	25 (83,3)	23 (76,7)	21 (70)
	4–6 лет	5 (16,7)	7 (33,3)	9 (30)
	$M\pm m$, мес	37,7±1,95	37,1±1,37	34,4±1,75
	Ме (МКР), мес	35 (30,50–44,25)	35 (27–48)	31,50 (26,75–40)
Пол	мальчики	18 (60)	13 (43,3)	14 (46,7)
	девочки	12 (40)	17 (56,7)	16 (53,3)
Диагноз	ОРВИ	4 (13,3)	6 (20)	1 (3,3)
	ОРВИ +ОСЛТ	4 (13,3)	4 (13,3)	6 (20)
	ОРВИ+острый бронхит	17 (56,7)	20 (66,7)	18 (60)
	ОРВИ+стоматит	0	1 (3,3)	2 (6,7)
	ОРВИ+отит	4 (13,3)	1 (3,3)	2 (6,7)
	ОРВИ+судороги	1 (3,3)	0	1 (3,3)
Сопут-	аденоидит	1 (3,3)	0	1 (3,3)
ству- ющая	аллергопатология	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)
патоло-	врожденная патология	0	2 (6,7)	1 (3,3)
гия	частые недомогания	0	1 (3,3)	1 (3,3)
	бронхиальная астма	0	1 (3,3)	2 (6,7)
	без фоновой патологии	28 (93,3)	26 (86,7)	25 (83,3)

Примечание. Ме — медиана; МКР — межквартильный размах; ОСЛТ — острый стенозирующий ларинготрахеит; здесь и в табл. 35—40: 1-я группа — Цитовир-3 (порошок); 2-я группа — Цитовир-3 (сироп); 3-я группа — Иммунал.

и 20% соответственно. В отдельных случаях имели место неосложненные ринофарингит и ларинготрахеит без признаков стенозирования гортани.

Практически у всех детей заболевание начиналось остро с повышения температуры тела до 37°C и более, симптомов инток-

сикации и катаральных явлений в носоглотке (*табл. 35*). Субфебрильную температуру тела чаще наблюдали у детей 2-й и 3-й групп в отличие от пациентов 1-й, однако достоверных различий статистический анализ не показал.

Таблица 35. Распределение детей с ОРВИ по симптомам, абс. число (%)

	Пинанан		Группа	
	Признак	1-я, n=30	2-я, n=30	3-я, n=30
Повыше-	всего	27 (90)	30 (100)	29 (96,7)
ние тем-	37–37,9°C	12 (40)	20 (66,7)	19 (63,4)
пературы тела	38-38,9°C	14 (46,7)	9 (30)	10 (33,3)
	≥39°C	1 (3,3)	1 (3,3)	0
	<i>M</i> ± <i>m</i> , °C	$37,89 \pm 0,73$	$37,84 \pm 0,50$	$37,92 \pm 0,51$
	Me (MKP), °C	37,95 (37,50–38,60)	37,75 (37,60–38,05)	37,85 (37,60–38,33)
Интокси-	всего	26 (86,7)	28 (93,3)	26 (86,7)
кация	недомогание	3 (10)	3 (10)	5 (16,7)
	адинамия	10 (33,3)	12 (40)	13 (43,3)
	снижение аппетита	26 (86,7)	28 (93,3)	26 (86,7)
	рвота	0	1 (3,3)	1 (3,3)
	бледность	3 (10)	4 (13,3)	6 (20)
	цианоз	1 (3,3)	1 (3,3)	4 (13,3)

Симптомы интоксикации также не имели статистических различий между группами. Катаральные симптомы в носоглотке у детей всех групп проявлялись, в основном, затруднением носового дыхания, слабым и умеренно выраженным слизистосерозным ринитом, сухим (преимущественно) и влажным кашлем, осиплостью голоса и другими симптомами острого стенозирующего ларинготрахеита (*табл. 36*).

Слабая (преимущественно) или умеренно выраженная гиперемия небных дужек зева и задней стенки глотки наблюдалась практически у всех детей, тогда как её зернистость встречалась

Таблица 36. Распределение детей с ОРВИ по начальным симптомам, абс. число (%)

		Пичи			Группа	
		Призн	так	1-я, n=30	2-я, n=30	3-я, n=30
Ка-	в носо-	Всего		30 (100)	30 (100)	30 (100)
та- раль-	глотке и гла-	Затрудн дыхани:	ение носового	20 (66,7)	15 (50)	16 (53,3)
ные явле-	зах	Ринит	серозно-слизистый	22 (73,3)	27 (90)	17 (56,7)
ния			слизисто-гнойный	1 (3,3)	0	0
		Гиперем	иия дужек зева	29 (96,7)	30 (100)	29 (96,7)
		Зернист	ость задней стенки	6 (20)	7 (23,3)	7 (23,3)
		Ка-	сухой	27 (90)	26 (86,7)	26 (86,7)
		шель	влажный	3 (10)	3 (10)	2 (6,7)
		Конъюн	КТИВИТ	0	2 (6,7)	3 (10)
	в ды-	Осипло	сть голоса	4 (13,3)	4 (13,3)	8 (26,7)
	хатель-	Одышка	a	10 (33,3)	8 (26,7)	13 (43,3)
	ных путях	Жестко	е дыхание	27 (90)	28 (93,3)	25 (83,3)
	5	Хрипы	сухие	12 (40)	17 (56,7)	14 (46,7)
		в лег-	влажные	6 (20)	3 (10)	2 (6,7)
		ких	сухие и влажные	0	1 (3,3)	1 (3,3)
Увели	чение		лимфоузлов	1 (3,3)	2 (6,7)	3 (10)
			печени	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)
Стома	тит			0	1 (3,3)	2 (6,7)

на 3,35% чаще у пациентов 3-й группы, чем в двух других. Аускультативно жесткое дыхание регистрировали практически у всех пациентов 1-й и 2-й групп и несколько реже в 3-й. Интересно, что примерно у половины обследованных были выявлены признаки поражения бронхиального дерева в виде сухих, реже влажных хрипов (см. табл. 36). У нескольких пациентов выявлено увеличение периферических лимфоузлов, размеров печени и стоматит. Этиология заболеваний в наблюдаемых группах была установлена в большинстве случаев методом иммуно-

флюоресценции, а также методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), при этом спектр выявленных возбудителей был довольно широким (maбn. 37).

Хотя исследования проводили в период сезонного подъема заболевания гриппом, тем не менее самой частой причиной (по результатам ПЦР-диагностики) был не грипп, а ОРВИ, в частности вызванная респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), которая была выявлена у 40% пациентов 1-й и 2-й групп и у 36,4% — 3-й группы. Интересно отметить, что по результатам ИФА-тестирования практически у каждого третьего пациента во всех группах выявляли вирус парагриппа (ПГВ). Кроме того, методом ИФА нередко выявляли и аденовирусную инфекцию, составившую 16,6; 36,6; 26,7% случаев у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно.

Диагноз гриппа A(H3N2) был доказан лишь у небольшого числа детей во всех сравниваемых группах. Это подтверждает известное положение, что сезонные вспышки гриппа чаще всего представляют собой группу полиморфных ОРВИ-заболеваний различной этиологии, среди которых значительно чаще встречаются случаи РСВ, ПГВ или аденовирусной инфекции, тогда как грипп чаще всего не является доминирующим в общей структуре сезонной вспышки [8]. Как следует из данных табл. 37, этиологическая структура сезонной вспышки ОРВИ позволила получить важные сведения о чувствительности возбудителей ОРВИ немиксовирусной этиологии к сравниваемым препаратам.

Полученные результаты показали, что группы детей по большинству оцениваемых параметров были полностью сопоставимы. Это позволило провести сравнительный анализ эффективности применения Цитовира-3 в двух лекарственных формах — сироп и порошок — и Иммунала в форме раствора для приема внутрь. При этом полученные результаты показали, что все сравниваемые препараты оказывали схожий терапевтический эффект (табл. 38).

Однако клиническое исследование выявило у препаратов сравнения некоторые особенности влияния на течение респираторной инфекции у детей. Так, прием Цитовира-3 способствовал сокращению длительности температурной реакции по сравнению

Таблица 37. Распределение детей с ОРВИ по этиологии заболевания, абс. число (%)

				udţM	0/Н		0		0/Н		0		О/Н		3	(4.5) (4.5) (13.6)
				КВ	0		0		0		0		0		1	(4,5)
				ьсв	0/Н		3	(12)	0/Н		2	(8)	0/Н		1	(4,5)
	В			ud1M+	0/Н		1	(4)	0/Н		1	(4)	0/Н		0	
_	PCB			оном	4	(13,3)	6	(36)	4	(13,3)	6	(36)	4	(13,3)	∞	(36,4)
OPBI				+ b C	2	(6,7)	0		1	(3,3)	0		1	(3,3)	0	
ргия (В			က	0		0		3	(10)	1	(4)	1	(3,3)	0	
тиолс	IILB	(моно)		2	-	(3,3)	0		0		0		1	(3,3)	0	
Подтвержденная этиология ОРВИ		٦		-	4	(13,3)	3	(12)	7	(33,3)	1	(4)	2	(6,7)	0	
ержде				адл	4	(13,3)	0		7	(33,3)	1	(4)	9	(20)	0	
Годтв				+IILB	1	(3,3)	1	(4)	0		0		0		0	
Π		В		4AДB	-	(3,3)	0		1	(3,3)	0		0		0	
	шш			оном	-	(3,3)	0		0		0		0		0	
	грипп		V2	+IILB	0		0		0		0		1	(3,3)	0	
		A	H3N2	оном	2	(6,7)	4	(16)	0		1	(4)	2	(6,7)	3	(77,3) (4,5) (13,6)
				INIH	2	(6,7)	0		0		1	(4)	0		_	(4,5)
	ολc	Іиа	нэц	эдэдпО	20	(66,7)	18	(72)	23	(76,7)	17	(68)	18	(60)	17	(77,3)
	X	HPI	вун	число обследо	30		25		30		25		30		22	
RN	вяні	одэ	மூர	э дотэМ	ΦИ		ПЦР		ΦИ		ЩР		ΦИ		ЩР	
			Группа		1-я,	n=30			2-я,	n=30			3-я,	n=30		

ронавирус; Мұрп — метапневмовирус; ИФ — метод иммунофлюоресценции; ПЦР — полимеразная цепная реакция; — вирус парагриппа; РСВ — респираторно-синцитиальный вирус; КВ — ко-— аденовирус; ПГВ -Примечание. АД -

н/о — не определено.

Таблица 38. Средняя продолжительность течения основных симптомов у детей с ОРВИ, дни (M±m)

Кл	инический		Группа		1 2	2 2
	симптом	1-я, n=30	2-я, n=30	3-я, n=30	p 1–3	p 2–3
Темпе-	≥38 °C	1,07±0,42	1,1±0,68	1,6±0,69	>0,05	>0,05
ратура	всего	2,25±0,61	2,65±0,51	4,65±0,75	0,01	<0,02
Интокс	икация	4,69±1,01	4,62±0,99	4,64±1,18	>0,05	>0,05
Ката- раль- ный	гиперемия дужек и задней стенки глотки	5,79±0,97	4,8±0,73	6,37±1,23	>0,05	>0,05
син- дром	ринит серозно- слизистый	4,5±0,74	3,7±1,01	4,6±1,22	>0,05	>0,05
	кашель	5,67±0,98	5,38±0,97	6,0±0,98	>0,05	>0,05
Хрипы		4,69±0,81	3,95±1,06	5,43±1,13	>0,05	>0,05

с группой детей, принимавших Иммунал. Несмотря на то, что по данному показателю в группах сравнения были выявлены достоверные различия, клиническую значимость их следует признать не слишком высокой, так как в абсолютном выражении сокращение длительности температурной реакции составляло порядка 0,5 сут, что является обычным для большинства видов лечения, используемых в настоящее время. Продолжительность сохранения основных клинических симптомов во всех группах была близкой и не зависела от вида препарата или его лекарственной формы. При анализе клинической эффективности исследуемых препаратов несколько большие различия выявлены в динамике такого признака, как продолжительность сохранения зернистости задней стенки глотки, которая обусловлена реакцией диффузной лимфоидной ткани на патоген (рис. 51).

Полученные данные свидетельствуют о том, что продолжительность сохранения фарингеальной симптоматики была достоверно больше на фоне терапии Иммуналом, тогда как при приеме сиропа Цитовир-3 число пациентов с зернистостью задней стен-

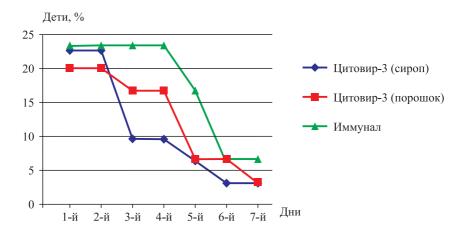


Рис. 51. Наличие зернистости задней стенки глотки у детей с ОРВИ на фоне приема Цитовира-3 и Иммунала

ки глотки снизилось в 2,5 раза уже к 3-му дню лечения. Подобный результат у детей, принимавших Иммунал, был достигнут только к концу 6-го дня терапии. Несколько менее эффективным, чем сироп, но превосходящим препарат «Иммунал» в отношении уменьшения продолжительности лимфоцитарной инфильтрации слизистой оболочки глотки с наличием отчетливой позитивной динамики, оказался порошок Цитовир-3.

При анализе результатов лабораторных исследований периферической крови достоверных межгрупповых различий выявлено не было (*табл. 39*). Норма реакции и колебания исследованных показателей (в основном, в пределах возрастных референсных значений) у пациентов всех групп в целом были однотипными и соответствовали степени тяжести заболевания, уровню поражения респираторного тракта и фазе развития инфекционного процесса без статистически значимых различий при сравнении с исходными показателями. Так, у 56,7; 36,7; 40% детей 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно отмечено повышение на 0,1–0,7•10¹²/л содержания числа эритроцитов по отношению к возрастной норме (3,5–4,5•10¹²/л), что нередко наблюдается при острых и хронических воспалительных процессах в органах дыхания [57]. В процессе динамического наблюдения число лиц с повышенным со-

держанием уровня эритроцитов сокращалось, но статистически значимым оно было только у пациентов 3-й группы. У 13,3—23,3% пациентов всех групп имело место повышение количества лейкоцитов, нормализовавшееся к 6-му визиту. У большинства пациентов всех групп регистрировали увеличение СОЭ с последующим снижением до нормального значения к 6-му визиту у пациентов 2-й и 3-й групп, однако оно было статистически недостоверно по сравнению с данными 1-й группы.

Среди обширного числа показателей, характеризующих состояние иммунного ответа, существенное значение имеет содержание sIgA, прежде всего потому, что во входных воротах инфекции (в наших исследованиях — носоглотка) этот Ig функционирует как защитный фактор, препятствуя тем самым генерализации инфекции и ограничивая зону поражения эпителиальных клеток респираторного тракта [149]. Учитывая столь важное значение sIgA в защите слизистой оболочки от внедрения патогенного возбудителя, мы сочли необходимым исследовать динамику этого показателя на фоне терапии ОРВИ сравниваемыми препаратами (maбл. 40).

У обследованных детей исходный уровень sIgA в секретах из носовых ходов в 76,7–80% случаев был ниже нормы (1,5–3 мкг/мл), но без статистически значимых различий между группами. Повторное исследование показало, что при включении в терапию препарата «Цитовир-3» в виде порошка и сиропа наблюдали восстановление содержания sIgA достоверно чаще, чем при терапии Иммуналом.

Таким образом, полученные результаты клинического испытания показали, что различные детские лекарственные формы препарата «Цитовир-3» (порошок/сироп), использованные в терапии детей с сезонным гриппом и ОРВИ, оказались более активными, чем препарат сравнения «Иммунал». Более высокая терапевтическая активность препарата «Цитовир-3» проявлялась в сокращении продолжительности лихорадочной реакции, длительности фарингеальных симптомов и катарального периода в целом. Показано также, что детские лекарственные формы Цитовира-3 достоверно чаще способствовали нормализации содержания sIgA, чем Иммунал. По результатам мониторинга де-

Таблица 39. Показатели периферической крови у детей с ОРВИ, М±т

	День		Группы		
Показатель	обследо- вания	1-я, n=30	2-я, n=30	3-я, n=30	
Гемоглобин, г/л	1-й	126,87±5,67	125,3±6,0	114,7±5,5	
	4-й	124,77±5,18	123,8±5,5	113,7±5,4	
Эритроциты, •10 ¹² /л	1-й	3,98±0,45	4,3±0,44	4,12±0,42	
	4-й	4,06±0,40	4,3±0,35	4,0±0,36	
Лейкоциты, •10 ⁹ /л	1-й	11,73±9,93	9,24±2,31	9,26±2,49	
	4-й	9,09±3,37*	8,18±1,29*	8,08±1,44	
Эозинофилы, %	1-й	2,48±0,31	1,77±0,22	2,33±0,36	
	4-й	1,86±0,22	1,47±0,26	1,73±0,28	
Нейтрофилы,	1-й	48,07±15,73	49,37±14,5	46,4±12,08	
суммарно,%	4-й	48,23±14,40	48,93±11,8	47,6±12,11	
Нейтрофилы	1-й	3,37±0,35	1,57±0,31	1,33±0,22	
палочкоядерные, %	4-й	1,40±0,08	1,07±0,26	0,50±0,14	
Нейтрофилы сег-	1-й	46,53±15,46	47,87±14,5	45,17±1,48	
ментоядерные,%	4-й	48,00±14,13	47,87±11,7	47,07±1,52	
Лимфоциты, %	1-й	39,47±15,12	42,27±15,6	43,6±11,68	
	4-й	38,03±12,56	41,57±11,4	42,5±11,01	
Моноциты, %	1-й	7,80±0,48	6,70±2,8	7,70±0,64	
	4-й	10,57±0,4	8,03±2,6	8,13±0,58	
Тромбоциты, •109/л	1-й	236,79±63,14	224,1±37,5	213,6±39,5	
	4-й	222,00±57,74	224,5±43,2	213,8±37,9	
СОЭ, мм/ч	1-й	18,43±6,37	19,86±2,78	19,13±7,18	
	4-й	14,16±4,17*	14,8±2,55*	12,83±4,58*	

^{*} Различия показателей статистически значимы по отношению к исходным (1-й день).

Таблица 40. Распределение детей по содержанию секреторного IgA (sIgA) в мазках слизистой оболочки носа, абс. число (%)

	1-я группа, <i>n</i> =30		2-я группа, <i>n</i> =30			3-я группа, <i>n</i> =30			
Уровень sIgA	Дни								
51871	1-й	4-й	7-й	1-й	4-й	7-й	1-й	4-й	7-й
Норма, 1,5–3 мкг/мл	7 (23,3)	16 (53,3)	23 (76,7)	6 (20)	7 (23,3)	21 (70,0)*	7 (23,3)	14 (46,7)	14 (46,7)*
Выше нормы	23 (76,7)	14 (46,7)*	7 (23,3)	24 (80)	23 (76,7)	9/ (30,0)	23 (76,7)	16 (53,3)	16 (53,3)
Повыше-	_	20 (66,7)	20 (66,7)	_	23 (76,7)	23 (76,7)	_	20 (66,7)	16 (53,3)
Снижение	_	1 (3,3)	5 (16,7)	_	4 (13,3)	6 (20)	_	5 (16,7)	16 (53,3)
$M\pm m$	1,42± ±0,33	1,44± ±0,28	1,67± ±0,33	1,23± ±0,25	1,38± ±0,21*	1,57± ±0,28*	1,27± ±0,27	1,41± ±0,23	1,51± ±0,25

^{*} Различия показателей статистически значимы по отношению к исходным (1-й день).

тей, получавших препараты, ни у одного из них на фоне лечения не отмечено ухудшения состояния, развития побочных лекарственных реакций и нежелательных явлений. Прием препаратов способствовал неосложненному течению респираторной инфекции. При статистической обработке результатов объективной (врачами-исследователями) и субъективной (родителями) оценки лечения было выявлено статистически значимое сокращение общей продолжительности заболевания у детей, получавших сироп Цитовир-3.

Описанное исследование было посвящено оценке эффективности терапевтического применения детских лекарственных форм Цитовира-3 в сравнении с Иммуналом. Однако с момента создания Цитовир-3 позиционировался как препарат, предназначенный не только для лечебного, но и для профилактического применения на фоне сезонного повышения заболеваемости

гриппом и ОРВИ. С учетом этого показания было проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование профилактической эффективности препаратов «Цитовир-3» и «Арбидол». Арбидол, как уже было сказано выше, позиционируется как препарат с прямым противовирусным действием и предназначен для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у взрослых и детей [133].

В исследовании приняли участие 207 здоровых детей 6—18 лет, посещающих детские учреждения дошкольного и среднего школьного образования и соответствовавших критериям включения. Гендерное распределение детей соответствовало среднепопуляционному в Северо-Западном регионе России: мальчиков было 119 (57,4%), девочек — 88 (42,63%).

Включение в исследование проводили на добровольной основе. Расовые или национальные особенности при отборе участников не учитывались. Все дети, включенные в исследование, были случайным образом распределены (рандомизированы) на две группы: Цитовир-3 (основная) включала 102 человека; Арбидол (группа сравнения) — 105 человек. Средний возраст детей составлял 8,2 года (Цитовир-3 — 8,7, Арбидол — 7,6, p>0,1). Различия по гендерному признаку и структуре анамнестической заболеваемости в группах сравнения были статистически недостоверны (p=0,46–1,0).

В исследование были включены дети, соответствовавшие следующим критериям: дети/подростки мужского и женского пола 6–18 лет без признаков инфекционного заболевания и интоксикаций, имевших верифицированный диагноз «здоров» (или согласно Приказа МЗ №621 от 30.12.2003 г. отнесенные к 1-й или 2-й группе здоровья), не принимавшие противовирусных, антибактериальных, гормональных и иммунотропных препаратов не менее чем за 2 мес до начала исследования, а также невакцинированные против гриппа в течение предшествующих 12 мес до включения в исследование. Девочки-подростки старше 12 лет должны были иметь отрицательный тест на беременность. Кроме того, ежедневно определяли, а при наличии — регистрировали нежелательные явления и оценивали переносимость препаратов участниками исследования. В группе детей, получавших Цитовир-3, на 1-й, 3-й,

5-й, 7-й, 9-й и 11-й, а в группе детей, получавших Арбидол, на 1-й, 4-й, 8-й, 11-й, 15-й и 18-й день наблюдения измеряли температуру тела, частоту сердечных сокращений, артериальное давление и частоту дыхания. В первый и последний дни приема Цитовира-3 и Арбидола (12-й и 18-й день соответственно) у всех детей определяли содержание *sIgA* в слюне.

Анализ первичных результатов показал, что исходное состояние всех участников удовлетворительное, никто из них не предъявлял каких-либо жалоб на состояние здоровья. Показатели артериального давления в основной группе (Цитовир-3) составили 108,3±7,8/67,2±5,0 мм рт. ст.; в группе сравнения (Арбидол) — $104,6\pm9,8/65,6\pm5,7$ мм рт. ст. Не выявлено также достоверных различий по показателю пульса между группами, получавшими Цитовир-3 $(81,9\pm6,0)$ и Арбидол $(81,7\pm7,8)$, и температуры тела $(36,3\pm0,2$ и $36,4\pm0,2$ °C соответственно). В структуре анамнестической заболеваемости преобладали ОРВИ (100% в обеих группах), ветряная оспа (26 и 29,8% соответственно, p=0.54), ангина (7,7 и 5,8 % соответственно, p=0,54) и острый бронхит (7,7 и 8,6 %)соответственно, p=0.8). Остальные заболевания (отит, аденоидит, скарлатина, пневмония и др.) встречались в виде спорадических случаев. Независимо от этиологии, все заболевания полностью разрешились не позднее чем за 2 мес до начала участия ребенка в клиническом исследовании.

Перед началом исследования у всех участников определяли уровень sIgA в слюне, который составил в группе Цитовир-3 $60,35\pm15,1~(M\pm\sigma)$, Арбидол — $66,83\pm22,5~$ мг/мл. Между сравниваемыми группами выявлены статистически достоверные различия (U=4468,5, p=0,04, где U — критерий Манна–Уитни) [372], однако учитывая, что оцениваемые показатели варьировали в пределах референсных значений (40–170 мкг/мл при исследовании по протоколу производителя), эти различия признаны клинически незначимыми.

Как было отмечено выше, в течение всего времени приема препаратов и последующего наблюдения всех детей ежедневно осматривали для выявления признаков ОРВИ. При этом в период приема сравниваемых препаратов ни одного случая заболевания выявлено не было, несмотря на увеличение уровня респиратор-

ной заболеваемости детского населения в целом. В период последующего наблюдения в общей когорте участников исследования ОРВИ заболели 9 детей (*табл. 41*).

Как видно из полученных данных, число детей, получавших Цитовир-3 и заболевших во время участия в клиническом исследовании, было в 3,5 раза меньше, чем в группе получавших Арбидол, что свидетельствует о наличии устойчивой тенденции к снижению заболеваемости в основной группе. При анализе силы влияния качественных показателей, каковым является уровень заболеваемости [11], не было выявлено достоверных различий при 95% уровне надежности (d=5,6; Δ =6,7–1,9=4,8; 5,6>4,74 — различия недостоверны).

При анализе эффективности профилактического применения препаратов определяли относительную частоту заболеваемости (ОЧЗ) обследуемых лиц, которая составила для основной группы 0,0196 (2/102), для группы сравнения — 0,066 (7/105). Из этого следует, что доля защищенных лиц в каждой группе составила 1—ОЧЗ, иначе 1—0,0196=0,980 для основной группы и 1—0,066=0,934 — для группы сравнения. Исходя из этого, индекс защищенности составил 0,980/0,934=1,049, то есть Цитовир-3 защищал детей в 1,049 раза чаще, чем Арбидол, что отражает соотношение профилактической активности сравниваемых лекарственных средств. Еще одним фактором, определяющим эффективность профилактического применения любого лекарственного препарата, является период сохранения накопленной активности, определяемый как продолжительность периода от начала профилактики до появления в группе лиц, принимавших

Таблица 41. Количество заболевших ОРВИ детей в период постпрофилактического наблюдения

Farmer	Забол		
Группа	абс. число	%	P
Цитовир-3, <i>n</i> =102	2	1,9	0.1
Арбидол, <i>n</i> =105	7	6,7	0,1

препарат, первого заболевшего с последующей оценкой заболеваемости и динамики ее увеличения (maбл. 42).

Таблица 42. Количество заболевших гриппом и ОРВИ детей по периодам исследования, абс. число (%)

Группа	Исходно	В период	В период наблюдения, нед		
Группа	ИСХОДНО	лечения	1-я	2-я	3-я
Цитовир-3, <i>n</i> =102	0	0	0	0	2 (1,6)*
Арбидол, <i>n</i> =105	0	0	0	3 (2,9)	4 (3,8)

^{*} Различия достоверны.

Как следует из представленных данных, во время приема исследуемых препаратов ни один ребенок не заболел, не наблюдалось случаев заболевания на протяжении 1-й недели периода наблюдения после окончания профилактики, но уже на 2-й неделе у 3 пациентов группы Арбидол отмечены симптомы респираторного заболевания, в то время как в основной группе заболевших не было. В течение 3-й недели в группе сравнения заболели уже 4 человека, а в основной — только 2, да и то в последние дни периода наблюдения. Эти результаты позволяют предположить, что в рамках принятой терминологии продолжительность профилактического действия после однократного курса Цитовира-3 составляет примерно 3 нед, а Арбидола — только 2. Естественно, вследствие малого количества участников исследования (чуть более 100 человек в каждой группе) эти результаты носят предварительный характер и нуждаются в дополнительном подтверждении на большем числе наблюдений.

Кроме эпидемиологических показателей, определяли также изменение титров sIgA в слюне перед началом и в конце профилактического приема препаратов, то есть на 12-й день в основной группе и на 18-й — в группе сравнения (maбn. 43).

Значение sIgA в патогенезе респираторных заболеваний, как уже было отмечено выше, состоит в том, что он является наиболее активным компонентом местного иммунного ответа

Таблица 43. Содержание sIgA в слюне, мкг/мл (M±m)

	Период исс	Кратность		
Группа	до профилактики	после профилактики	прироста уровня <i>sIgA</i>	
Цитовир-3, <i>n</i> =102	60,40±1,47	88,63±2,11*	1,47	
Арбидол, <i>n</i> =105	66,84±2,17	85,74±2,36*	1,28	

^{*} Различия достоверны по сравнению с исходными.

слизистой оболочки, являющейся входными воротами для множества различных, в том числе вирусных, инфекций [146, 183]. По содержанию этого компонента в слюне пациента можно в известной мере судить о профилактической эффективности лекарственного препарата и его противовирусной направленности [525]. Результаты показали, что исходные значения титров sIgA оказались близки между собой и не имели существенных межгрупповых различий. После профилактического курса сравниваемых препаратов наблюдали заметное увеличение содержания sIgA, свидетельствующее о существенном повышении местной иммунорезистентности слизистой оболочки верхних отделов респираторного тракта. Достоверность различий между группами и в этом случае оказалась незначимой, однако стоит отметить, что исходные титры sIgA у детей из группы Арбидол оказались несколько выше, а после завершения профилактического курса — ниже, чем у детей, получавших Цитовир-3. Так, уровень содержания sIgA в группе сравнения вырос в 1,28 раза, а в основной — в 1,46. Можно полагать, что больший прирост титров sIgA, при прочих равных условиях, объясняет более высокую профилактическую эффективность Цитовира-3. На основании полученных данных можно утверждать, что Цитовир-3 в виде сиропа и порошка может быть использован для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ как у здоровых детей, так и у страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями. Здесь важно отметить, что с терапевтической целью Цитовир-3, как и другие лекарственные средства противовирусной направленности, следует применять

при появлении первых признаков инфекционного процесса (повышение температуры, насморк, кашель, общее недомогание). Особенно важно, что промедление с началом лечения на 2–3 дня может почти полностью нивелировать эффективность терапии заболевания.

Раннее применение Цитовира-3 в виде сиропа снижает продолжительность респираторного заболевания в среднем на 2–3 дня, при этом общая продолжительность лихорадочной реакции уменьшается на 20–40%. Как правило, на фоне терапии Цитовиром-3 заболевание не осложняется пневмонией даже у часто болеющих детей. Важно подчеркнуть, что в результате неоднократного применения профилактических или лечебных курсов Цитовира-3 частота ОРВИ у этих детей уменьшалась с 5–8 до 1–3 эпизодов в год.

Профилактическое применение Цитовира-3 может оказывать положительное влияние и на последующее течение инфекционного процесса в случае его развития, проявляющееся, например, сокращением общей продолжительности респираторного заболевания и длительности температурной реакции. В эпидемиологии понятие «профилактика» имеет два основных аспекта — экстренная (комплекс профилактических мер в случае реальной угрозы заражения — контакт с заболевшим или применение биологического/бактериологического оружия) и плановая (в случае гипотетической угрозы заражения — сезонное изменение эпидемической обстановки, посещение региона, гиперэндемичного по каким-либо инфекционным заболеваниям) профилактика инфекционных заболеваний.

Понятно, что решение данных задач должно иметь определенные особенности. В случае экстренной профилактики необходимо короткое применение максимально высоких доз профилактического средства/средств. При плановой профилактике наиболее значимым является фактор времени, то есть она предполагает длительный прием профилактического средства/средств в дозах, оказывающих защитный эффект и не вызывающих нежелательных явлений вследствие кумулятивного действия. Новым решением проблемы профилактического применения явилось исследование пролонгированной схемы приема

препарата «Цитовир-3», оптимизированной для планового предотвращения заболевания гриппом и ОРВИ.

Подтверждением эффективности такого подхода было исследование, проведенное у здоровых детей, посещающих учреждения дошкольного и школьного образования, в период эпидемического подъема заболеваемости и сезонной вспышки гриппа и ОРВИ. В процессе клинического исследования была сопоставлена эффективность двух широко применяемых препаратов — Арбидола и Цитовира-3. При этом мы предположили, что увеличение продолжительности профилактического приема Цитовира-3 с 4 до 12 дней при одновременном сокращении суточной дозы препарата с трех до одной капсулы позволит получить искомый профилактический эффект. Результаты исследования показали, что сравниваемые профилактические курсы Цитовира-3 и Арбидола оказались совершенно безопасными и не вызывали каких-либо нежелательных побочных явлений.

В процессе приема сравниваемых препаратов у детей не выявлено случаев заболевания ОРВИ, а при последующем наблюдении отмечены лишь спорадические случаи заболевания. Таких детей, получавших Цитовир-3, было 2 (1,6%), причем заболевания развились уже в последние 2 дня 3-й недели наблюдения. Заболеваемость детей, получавших Арбидол, была несколько выше и составила в сумме 7 человек (6,7%), причем первые три случая выявлены уже на 2-й неделе наблюдения. На первый взгляд, различия значимые, однако при более точном статистическом анализе выявить достоверность различий между сравниваемыми группами не удалось, вероятно, из-за небольшого числа наблюдений. Тем не менее, с определенной степенью вероятности можно утверждать, что продолжительность профилактического действия Арбидола составляет около 2 нед, а Цитовира-3 — до 3 нед, даже при трехкратном снижении суточной дозы. Иначе говоря, такая щадящая схема профилактического применения препарата при значительном уменьшении суточной дозы (лекарственной нагрузки) не уступает по эффективности стандартной лечебно-профилактической схеме применения Арбидола.

Как уже неоднократно было отмечено, выявление содержания sIgA в процессе лечебно-профилактических мер имеет определенное значение для понимания уровня защищенности механизмами местного иммунитета. Как показали исследования, в ответ на профилактическое применение Цитовира-3 наблюдали достоверное увеличение титров sIgA в слюне в среднем в 1,47 раза, аналогичный процесс имел место и при приеме Арбидола, но несколько меньше — всего в 1,28 раза. Й хотя уровень sIgA в конце профилактики достоверно не отличался, тем не менее исходный уровень sIgA в группе добровольцев, рандомизированных на приеме Арбидола, был достоверно выше, чем у лиц, которым назначали Цитовир-3. Это позволяет говорить об определенной тенденции к более активному повышению уровня врожденного иммунитета слизистой оболочки у лиц, которым проводили профилактику Цитовиром-3. Подтверждением правомерности этого факта может служить и более выраженная по сроку защищенность добровольцев, которые с профилактической целью применяли Цитовир-3.

Таким образом, лечебно-профилактическая эффективность и некоторые механизмы иммунотропной активности различных лекарственных форм (капсулы, сироп, порошок) комплексного препарата «Цитовир-3» в отношении гриппа и ОРВИ другой этиологии в целевой популяции детей получили подтверждение в ходе выполнения нескольких рандомизированных клинических исследований.

Проведенные клинические исследования позволяют сделать вывод о том, что пролонгированный 14-дневный курс приема различных лекарственных форм препарата «Цитовир-3», предназначенных, в том числе, для использования в детской целевой популяции, не оказывал негативного влияния на большинство оцениваемых клинико-лабораторных параметров у добровольцев. Положительным результатом данных исследований, на наш взгляд, является отсутствие влияния различных лекарственных форм препарата «Цитовир-3», содержащих значительное количество углеводов в виде моно- и дисахаридов, на уровень глюкозы в крови. Установление факта безопасности пролонгированного приема открывает перспективы возможно-

го увеличения продолжительности профилактического курса различных лекарственных форм препарата «Цитовир-3» (сироп/порошок) в целевой популяции детей для плановой профилактики гриппа и ОРВИ в период эпидемического подъема заболеваемости.

Таким образом, в ходе выполнения рандомизированных клинических исследований было установлено, что на протяжении всего времени участия добровольцев в исследованиях, в том числе и во время приема различных лекарственных форм исследуемого препарата «Цитовир-3» (сироп/порошок), а также в период амбулаторного наблюдения после завершения курсового приема препарата, не было зарегистрировано отрицательной динамики или наличия патологических результатов лабораторных исследований, объективного клинического состояния и инструментальных показателей витальных функций у добровольцев (состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем, ЭКГ) по сравнению с результатами первичного обследования.

Одним из важных показателей переносимости лекарственных средств, предназначенных для профилактики респираторных инфекций, можно считать комплаентность (приверженность пациента/добровольца приему исследуемого препарата). Следует отметить, что все добровольцы и пациенты во время выполнения клинических исследований по оценке эффективности, безопасности и переносимости различных лекарственных форм препарата «Цитовир-3» (капсулы/сироп/порошок) сохраняли 100% приверженность исследуемому лечению, отмечая при этом хорошую переносимость лекарственного средства.

Многолетний мониторинг безопасности по результатам анализа 1 649 медицинских амбулаторных карт пациентов, получавших Цитовир-3 в различных лекарственных формах, не выявил ни одного случая каких-либо нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, что свидетельствует о высоком профиле безопасности разработанного и внедренного в медицинскую практику комплексного препарата для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Кроме того, в рамках рутинного

фармаконадзора и мониторинга безопасности было получено спонтанное сообщение от потребителя о том, что пятилетний ребенок одномоментно выпил 50 мл сиропа без каких-либо последствий и нежелательных реакций. Родителей интересовал вопрос: «Можно ли продолжить лечение ребенка препаратом, так как имеется еще одна упаковка Цитовира-3?» Ответ был положительным, только с рекомендацией соблюдения возрастной дозировки.

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что при выполнении клинических исследований удалось подтвердить сопоставимый с данными многолетнего мониторинга и литературными источниками высокий уровень безопасности и хорошую переносимость различных лекарственных форм препарата «Цитовир-3» (капсулы/сироп/порошок), достигнутые на фоне двухнедельного приема стандартной терапевтической дозы (по 12 мл раствора 3 р/сут) лекарственного средства. Таким образом, результаты клинического исследования безопасности и переносимости свидетельствуют о том, что комбинированный препарат «Цитовир-3» характеризуется высоким профилем безопасности и положительным соотношением польза—риск, что имеет ключевое значение для лекарственного средства, рассчитанного на применение в широкой целевой аудитории, в том числе у детей.

Анализ полученных данных позволяет предположить, что назначение изучаемой схемы приема препарата «Цитовир-3» может способствовать повышению иммунорезистентности организма к респираторным инфекциям различной этиологии, что является доказательной медицинской базой в рамках разрешенных показаний к применению лекарственного средства.

Высокая лечебно-профилактическая эффективность стандартного (четырехдневного) и пролонгированного (12–14 дней) курсового приема комплексного препарата «Цитовир-3» (капсулы) в организованных детских коллективах, благоприятный профиль безопасности и сходные механизмы иммунной активности различных лекарственных форм препарата «Цитовир-3» (капсулы/сироп/порошок), доказанные в результате выполнения клинических исследований, позволяют рекомен-

довать использование данного лекарственного средства для профилактики гриппа и ОРВИ в любой эпидемиологической ситуации (от спорадических случаев до эпидемии) в достаточно широкой целевой аудитории пациентов, включающей детей от 1 года. Все вышесказанное позволяет охарактеризовать комплексный препарат «Цитовир-3» (капсулы/сироп/порошок) как безопасное и эффективное семейное универсальное средство для лечения и профилактики респираторных заболеваний независимо от спектра циркулирующих возбудителей и эпидемического сезона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на впечатляющие успехи современной медицины, грипп и ОРВИ по-прежнему остаются слабо контролируемыми респираторными заболеваниями с высоким эпидемическим потенциалом. С момента самой масштабной пандемии, названной «испанка», которую по праву считают «матерью всех эпидемий» [523], в мире многократно возникали более или менее масштабные пандемии гриппа, сопровождавшиеся множеством жертв и огромным экономическим ущербом. Одной их основных причин подобной ситуации является высокая антигенная изменчивость вируса гриппа, сопровождающаяся появлением в циркуляции новых штаммов с высокой вирулентностью, к которым у людей нет адекватного адаптивного иммунитета либо он недостаточно эффективный.

На страницах монографии авторы попытались дать предельно обобщенное представление биологии возбудителя и патогенеза гриппа. При этом, несмотря на относительную сложность восприятия разделов о молекулярных механизмах взаимодействия возбудителя с клетками макроорганизма, подобный подход оказался, на наш взгляд, единственно возможным, так как научные представления о патогенезе гриппа и других ОРВИ со времени выхода в свет последних изданий [33] претерпели значительные изменения. Мы постарались описать современные представления в максимально сокращенной и доступной форме, поскольку иной способ изложения названных вопросов будет выходить за все разумные пределы возможного объема любой монографии.

Не снижающийся интерес к проблеме гриппа и ОРВИ связан как с их широким распространением, так и с необходимостью поиска новых средств и методов, направленных на уничтожение вируса. Одним из традиционных путей контроля за распространением вируса и предотвращения или ограничения распространения вируса является вакцинация, зародившаяся еще в начале XX в. [346]. За это время технологии приготовления вакцин прошли длинный путь от цельновирионных вакцин, выращивавшихся на РКЭ [110,487], до субъединичных и рекомбинантных поливалентных препаратов, эффективных против многих серотипов вируса и характеризующихся высоким профилем безопасности [116,265].

Вместе с тем, существующие вакцины против гриппа эффективны, в основном, против гриппа типа А и В, да и то если вакцинный штамм комплементарен циркулирующим вариантам. Критическая ситуация может возникнуть при появлении в циркуляции нового типа вируса, в отношении которого адаптивный иммунитет, создаваемый существующими вакцинами, окажется несостоятельным. Кроме того, для формирования постпрививочного иммунитета требуется определенное время, которое не всегда есть в условиях конкретной эпидемической обстановки. В этих ситуациях на помощь приходят многочисленные фармакологические средства с большей или меньшей специфичностью. Среди них большое внимание уделяется интерферонам и их индукторам (см. главу 6). Препараты получили широкое распространение, однако до сих пор отношение к ним неоднозначное. Создается впечатление, что эти препараты могут найти применение в продромальный период инфекционного процесса, но вот эффективность их терапевтического применения в манифестном периоде вызывает определенные вопросы и сомнения, требующие дальнейшего исследования.

Другим классом препаратов, применяемых при терапии гриппа, являются прямые противовирусные средства (см. главу 5). В эту группу объединено большое количество соединений разного химического состава. Первыми в этом ряду были производные адамантана, способные блокировать просвет протонного канала, образуемого трансмембранными *M*2-белками вируса грип-

па [113,155]. Препарат продемонстрировал высокий терапевтический потенциал, однако вскоре вирус выработал резистентность к нему, что потребовало поиска новых более эффективных средств. Таковыми стали препараты семейства ингибиторов нейраминидазы, считающиеся в настоящее время терапевтическим стандартом, применяемым при гриппе. Существенно иначе обстоит ситуация с лечением других ОРВИ негриппозной этиологии. По большей части эти заболевания не имеют пандемического потенциала и чаще всего самопроизвольно излечиваются. Если же заболевание протекает тяжелее, чем обычно, альтернативой могут стать симптоматические препараты (см. главу 7).

Кроме поиска новых средств, направленных на прямое подавление репликации и распространения патогенного вируса, другим направлением является разработка лекарственных препаратов, направленных на предотвращение инфекционного процесса или снижение тяжести его течения путем воздействия на механизмы регуляции развития иммунного ответа на внедрение различных патогенов. Представляется, что интенсивная работа в этом направлении может оказаться особенно плодотворной, поскольку схемы и методы специфического лечения ОРВИ разной этиологии до настоящего времени практически не разработаны.

Одним из перспективных направлений является разработка препаратов, основанных на регуляции или модификации основных механизмов внутриклеточного регуляторного каскада. К их числу относится Цитовир-3 — эффективное средство для профилактики и раннего патогенетического лечения гриппа и ОРВИ. В основе его активности лежит мультифакторное воздействие на ключевые точки патогенеза респираторной инфекции. С учетом современных представлений, к подобным событиям можно отнести гиперпродукцию реактивных форм кислорода, утечку ионов калия, активацию суммарного неконтролируемого и хаотичного цитокинообразования (цитокиновый шторм), которые зачастую являются причиной развития тяжелых системных нарушений, приводящих к фатальным последствиям. Цитовир-3 за счет своего поликомпонентного воздействия способен «гасить» реактивные формы кислорода, предотвращать утечку из клеток ионов калия и связанную с этим активацию выработки провоспалительных

цитокинов, способствуя, тем самым, оптимизации и адекватности иммунного ответа. Преимуществами препарата являются безопасность и эффективность профилактического и лечебного курсов. Препарат совместим со всеми средствами симптоматической терапии гриппа и острых респираторных заболеваний и выгодно отличается от лекарств специфической профилактики и терапии, поскольку он эффективен при лечении широкого круга инфекций, преимущественно верхних и нижних дыхательных путей, независимо от индуцировавшего их этиологического фактора.

Таким образом, проблема биологии вируса гриппа, иммунологического и фармакологического контроля остается по-прежнему актуальной. Этим вопросам посвящено огромное количество исследований, проводимых широким фронтом практически во всех странах мира. Среди них наиболее актуальными являются разработка новых универсальных вакцин, активных для всех типов вируса гриппа, создание новых противовирусных средств, эффективных как против вируса гриппа, так и против возбудителей других ОРВИ. Авторы предлагаемой монографии попытались дать свое видение этих сложнейших проблем. При этом хочется выразить надежду на то, что данная монография послужит для медицинского сообщества источником современных знаний по проблемам развития, профилактики и лечения самых распространенных инфекционных болезней — гриппа и острых респираторных заболеваний.

CONCLUSION

Despite the impressive advances in modern medicine, influenza and acute respiratory viral infections remain poorly controlled respiratory diseases with high epidemic potential. Since one of the largest influenza pandemic known as «Spanish flu», which is fairly considered the «mother of all epidemics» [523], more or less large-scale pandemics have repeatedly occurred in the world, accompanied by high morbidity and enormous economic burden. The main cause of it is in high antigenic variability of the influenza virus, accompanied by the emergence in circulation of new strains with high virulence, to which people do not have adequate adaptive immunity, or it is not effective enough.

In this book the authors made an attempt to give an extremely generalized idea of the pathogen biology and the pathogenesis of influenza. We endeavored to describe up-to-date ideas in the most concise and easy-to-understand form. At the same time, despite the difficulties in perception of sections devoted to molecular mechanisms of pathogen-host cells interaction, this approach is, in our opinion, the only possible one, considering that scientific ideas concerning the pathogenesis of influenza and other acute respiratory viral infections underwent significant changes since the last editions on this subject [33]. The undying interest in the problem of influenza and acute respiratory viral infections is associated with both wide pathogen distribution and the need to search for new tools and methods aimed at eliminating the virus. One of the standard tool in suppressing and controlling the spread of the virus is vaccination, came into use in

the early 1900s [346]. Since then, vaccine preparation technologies have come a long way from whole-virion vaccines grown on chicken embryos [110,487], to subunit and recombinant multivalent drugs effective against many viral serotypes and characterized by a good safety profile [116,265]. However, existing influenza vaccines are effective mainly against viruses type A and B, and only if the vaccine strain corresponds to the circulating variants. A risk of contracting influenza may arise when a new type of virus appears in the circulation, against which there will be no adaptive immunity caused by existing vaccines. In addition, the formation development of post-vaccination immunity requires a certain time, the fact that can be crucial in the conditions of a specific epidemic situation. In these situations, numerous pharmacological agents could be an option. Among them the interferons and their inducers (see Ch. 6) are the most popular. These drugs are overwhelmingly disseminated worldwide, yet the attitude of medical community to them is ambiguous. Such pharmaceuticals can be used during prodromal period of the infectious process, while during acute period their effectiveness is questionable and requires further research.

Another class of therapeutics used in the treatment of influenza is represented by antiviral drugs with direct effect that target a specific viral protein (see Ch. 5). This group contains a large number of compounds of different chemical structure. The first in this series were adamantane derivatives, capable of blocking the lumen of the proton channel formed by transmembrane *M*2 protein of influenza virus [113,155]. Such drugs showed a high therapeutic potential, which is however unstable due to rapid development of resistance. Neuraminidase inhibitors became the second-generation of antiviral drugs, which are currently considered to be the standard in treatment of influenza. The situation with the treatment of other acute respiratory viral infections of non-influenza etiology is far more obscure. These diseases do not have a pandemic potential and in most cases they are cured spontaneously. In case if the symptoms of disease are more severe than usual, symptomatic drugs can become an alternative (see Ch. 7).

Besides the search for new drugs with direct effects on replication and dissemination of the pathogenic viruses, another approach is of great interest, i.e. the development of agents preventing the infectious process or alleviating its severity by affecting the regulatory mechanisms of immunity development in response to invasion of pathogens. Among the pharmaceuticals targeting the intracellular regulatory cascade is, for example, Cytovir-3, which is found to be effective in the prevention and early treatment of influenza and acute respiratory distress syndrome. In the core of its effectiveness is multifactorial effect on key elements of the pathogenesis of respiratory infection. According to current concepts, such elements include hyperproduction of reactive oxygen species, leakage of potassium ions, uncontrolled and chaotic cytokine production («cytokine storm»), which are often the cause of severe systemic disorders leading to fatal consequences. Three-component Cytovir-3 impacts all of them. It is able to «quench» reactive forms of oxygen, prevents leakage of potassium ions from cells and activates production of pro-inflammatory cytokines, thus contributing to the optimization and adequacy of the immune response. Amidst the obvious advantages of Cytovir-3 use are safety and efficacy for both preventive and treatment courses. On the top of that Cytovir-3 is compatible with all means of symptomatic treatment of influenza and acute respiratory diseases and excels other drugs of specific prophylaxis and therapy, since it is shown to be effective in treatment a wide range of respiratory infections (both upper and lower respiratory tract), regardless of the causative agent.

Thus, the issue of immunological and pharmacological control of influenza and acute respiratory viral infections remains challenging. A substantial range of studies aims to explore the new universal vaccines that would be active for all types of influenza virus, to discover of new antiviral agents that would be effective against both the influenza virus and other acute respiratory infection pathogens. The authors tried to give their own vision on these sophisticated issues and would like to express the hope that this monograph would serve for the medical community as a source of state-of-the-art knowledge about development, prevention and treatment of the most widespread infectious diseases — influenza and acute respiratory diseases.

Литература

- 1. *Агаева Н.А.* Роль секреторного IgA в патологии челюстно-лицевой области. Фундаментальные исследования. 2010; (4): 11–16.
- 2. *Аксенов О.А.* Особенности интерфероногенеза при вирусных и бактериальных инфекциях (экспериментальные и клинические данные): Автореф. дис. докт. мед. наук. Л., 1987.
- 3. *Алимбарова Л. М.* Циклоферон и лечение вирусной инфекции герпеса. Антибиотики и химиотер. 2014; 59 (3–4): 22–29.
- 4. *Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и др.* Влияние препарата ингавирин® (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21 (4): 14–23.
- 5. *Беляев А. Л., Бурцева Е. И., Слепушкин А. Н. и др.* Арбидол новое средство для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей. Вестн. PAMH. 1996; (8): 34–37.
- 6. Вислобоков А. И., Мызников Л. В., Тарасенко А. А., Шабанов П. Д. Влияние дибазола и его новых производных на ионные каналы нейронов моллюска. Обзоры по клин. фармакол. и лекарств. тер. 2013; 11 (3): 26–32.
- 7. *Глушков Р.Г., Гуськова Т.А., Крылова Л.Ю*. Механизм иммуномодулирующего действия арбидола. Вестн. РАМН. 1999; (3): 36–40.
- 8. *Горбунов С. Г., Горелов А. В., Косороткина А. И.* Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций у детей, госпитализированных в 1981–1999 гг. Журн. микробиол. 2001; (6): 25–27.
- 9. Грипп: Рук. для врачей / Под ред. Г.И. Карпухина. СПб.: Гиппократ, 2001.
- 10. Деева Э. Г., Русинов В. Л., Чарушин В. Н. и др. Противовирусный препарат «Триазавирин»^{ТМ}: от скрининга до клинической апробации. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014; 2 (7): 144–151.
- 11. Дриневский В. П., Осидак Л. В., Нацина В. К. и др. Химиопрепараты в терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций у детей. Антибиотики и химиотер. 1998; 43 (9): 29–34.

- 12. *Ермольева З. В., Корнеева Л. Е., Балезина Г. И. и др.* Тилорон как индуктор интерферона. Антибиотики. 1973; 18 (6): 517–520.
- 13. *Ершов Ф. И., Киселев О. И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
- 14. Жилова Г. П. Актуальные задачи вакцинопрофилактики гриппа с помощью живой вакцины // В кн.: Вакцины и вакцинация против гриппа. Л., 1985. С. 4–5.
- 15. Жуков В.В. Биохимические механизмы иммунорегулирующего действия пептидов тимуса: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 1991.
- 16. Зарубаев В. В., Гаршинина А. В., Калинина Н. А. и др. Противовирусная активность Ингавирина при экспериментальной летальной гриппозной инфекции у белых мышей, вызванной вирусом гриппа В. Антибиотики и химиотер. 2010; 55 (3–4): 8–11.
- 17. Зарубаев В. В., Гаршинина А. В., Калинина Н. А. и др. Протективная активность Ингавирина при экспериментальной летальной гриппозной пневмонии, вызванной пандемическим вирусом гриппа А (H1N1) у белых мышей. Антибиотики и химиотер. 2010; 55 (5–6): 24–31
- 18. Зарубаев В. В., Калинина Н. А., Гаршинина А. В. и др. Этиотропное действие препарата Ингавирин при экспериментальной гриппозной пневмонии, вызванной пандемическим вирусом гриппа А (H1N1)2009. Грипп А/ H1N1: уроки пандемии. Пульмонология. 2010 (прилож.): 26–31.
- 19. Зарубаев В.В., Кривицкая В.З., Небольсин В.Е., Киселев О.И. Экспериментальное исследование противовирусной активности Ингавирина против вируса парагриппа человека. Антибиотики и химиотер. 2010; 55 (7–8): 13–16.
- 20. Зарубаев В. В., Слита А. В., Беляевская С. В. и др. Противовирусная активность Ингавирина на модели экспериментальной диссеминированной аденовирусной инфекции у животных. Вопр. вирусол. 2011; (6): 23–27.
- 21. *Зарубаев В. В., Слита А. В., Сироткин А. К. и др.* Экспериментальное изучение противовирусной активности Ингавирина в отношении аденовируса человека. Антибиотики и химиотер. 2010; 55 (9–10): 19–24.
- 22. Захаров К. А., Сурков К. Г., Василюк В. Б. и др. Эффективность применения препарата неовир для профилактики заболеваемости острыми респираторными заболеваниями и гриппом в производственном коллективе. Фарматека. 2015; 11 (304): 72–77.
- 23. Земсков А. М., Земсков В. М. Современная концепция и общие закономерности иммуномодулирующей терапии. Успехи соврем. биол. 2014; 134 (1): 26–34.
- 24. Злыдников Д. М., Казанцев А. П., Старшов П. Д. Терапия вирусных инфекций. Л.: Медицина, 1979.
- 25. Иванников Ю. Г., Исмагулов А. Т. Эпидемиология гриппа. Алма-Ата, 1983.

- 26. *Иванова А. М.* Активность новых высоко- и низкомолекулярных индукторов интерферона при экспериментальных вирусных инфекциях: Автореф. дис. канд. биол. наук. Ташкент, 1991.
- 27. *Исаков В. А., Романцов М. Г., Каболова И. В.* Эффективность циклоферона в терапии и профилактике гриппа и OP3. PMЖ. 2011; 16 (23): 1420–1425.
- 28. *Исаков Д. В., Исаков В. А.* Циклоферон: механизм действия и новые перспективы применения в клинической практике. Клин. мед. (Москва). 2015; 93 (9): 46–51.
- 29. *Кагоцел*: новый оригинальный отечественный индуктор интерферона эффективное лекарственное средство лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ и лечения генитального герпеса. М., 2003.
- 30. Караулова А.В. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Мед. информ. агентство, 2002.
- 31. *Кареткина Г. Н.* Применение лекарственного средства Кагоцел[®] при лечении ОРВИ и гриппа. Рецепт. 2015; 6 (104): 18-22.
- 32. *Киргинов В. Л., Блинов В. М., Сафронов П. Ф. и др.* Сравнительный анализ первичных структур М-генов ремантадин-устойчивого и ремантадин-чувствительного штаммов вируса гриппа A/FPV/Weibridge (H7N7). Биоорганич. хим. 1987; 13: 1638–1443.
- 33. *Киселев О.И.* Химиопрепараты и химиотерапия гриппа. СПб.: Росток, 2012.
- 34. *Киселев О. И.*, *Деева Э. Г.*, *Мельникова Т. Н. и др.* Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. Вопр. вирусол. 2012; 57 (6): 9–12.
- 35. *Клячкина И. Л.* Новая возможность лечения острого кашля. Вестн. оториноларингол. 2015; 80 (5): 85–90.
- 36. *Коваленко А. Л., Алексеева Л. Е.* Биологические свойства акридонуксусной кислоты // В кн.: Циклоферон от эксперимента в клинику. СПб.: Полисан, 2002: 17–19.
- 37. *Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Ершов Ф.И.* Акридонуксусная кислота: фармакологические свойства и клиническое применение. Журн. микробиол. 2000; (5): 103–108.
- 38. *Колобухина Л. В., Малиновская А. А., Гатич Р. 3.* Оценка эффективности арбидола при гриппе у взрослых. Вопр. вирусол. 2008; 53 (1): 31–33.
- 39. *Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Щелканов М. Ю. и др.* Эффективность ингавирина в лечении гриппа у взрослых. Тер. арх. 2009; (3): 51–54.
- 40. Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Меркулова Л.Н. и др. Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии. Вестн. РАМН. 2011; 5: 35–39.
- 41. *Куликов С. В., Смирнов В. С., Стукань И. А.* Способ получения L-глутамил-L-триптофана и его солей: Патент РФ № 2120446, 2000.
- 42. *Лебединский В.А.* Ингаляционный (аэрогенный) метод вакцинации. М.: Медицина, 1971.

- 43. *Литвинов И. С., Луценко Г. В., Хайдуков С. В., Дубинская Ю. В.* Изучение связывания тимогена с клетками иммунных органов мышей // В сб.: Тезисы докл. съезда иммунологов России. Новосибирск, 1992: 275–276.
- 44. Литвинова Л.А., Богатский А.В., Грень А.И., Лемпарт Г.В. О синтезе 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуоренона-9. Докл. АН УССР. 1976; (7): 610–612.
- 45. Лобанова Т.П., Кихменко Н.В., Сандахчиев Л.С. Птичий грипп // В кн.: Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф (изд. 2-е, доп.). СПб.: Росток, 2012: 97–138.
- 46. *Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А.* Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя гриппа A (H5N1) в культуре клеток. Антибиотики и химиотер. 2007; 52 (11–12): 18–20.
- 47. *Логинова С.Я., Борисевич С.В., Семенова И.А.* Изучение эффективности ингавирина in vitro в отношении возбудителя гриппа В. Антибиотики и химиотер. 2009; 54 (7–8): 13–15.
- 48. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Русинов В. Л. и др. Изучение лечебной эффективности триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей. Антибиотики и химиотер. 2015; 60 (7–8): 11–13.
- 49. *Методы* испытания и оценки противовирусной активности химических соединений в отношении вируса гриппа. Л.: ВНИИ гриппа, 1977.
- 50. Мирошниченко И.В., Шарова И.Д., Рябинина И.Д. Анализ биологической активности тимогена и синтетических аналогов тимогена и синтетических аналогов тимопентина. Иммунология. 1997; (2): 25–29.
- 51. *Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Малинин В. В.* Пептидные тимомиметики. СПб.: Наука, 2000.
- 52. Найхин А. Н., Кореньков Д. А., Чиркова Т. В. и др. Оценка у людей и экспериментальных животных иммунологической памяти по тестированию трогоцитоза вирус-специфических Т-лимфоцитов. Вопр. вирусол. 2011; 56 (5): 15–21.
- 53. *Нежинская* Г.И., *Сапронов Н. С.* Фармакологическая активность иммунокорректоров при адъювантном артрите. Пат. физиол. 2001; (3): 11-13.
- 54. Передерий В. Т., Земсков А. М., Бычкова Н. Г., Земсков В. М. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. Киев, 1995.
- 55. *Поволоцкий Я. Л., Кривохатская Л. Д.* Влияние дибазола на противовирусную активность человеческого интерферона в культуре клеток. Антибиотики. 1979; 24 (4): 291–294.
- 56. *Полонский В. О.* Коррекция системы интерферона и клиническая эффективность препарата «Кагоцел» при гриппе, других ОРВИ и генитальном герпесе. Автореф. дис. докт мед. наук. М., 2003.
- 57. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002.

- 58. *Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Сологуб Т.В.* Противовирусные препараты при респираторных заболеваниях у детей. Рос. педиат. журн. 2010; (6): 32–38.
- 59. *Русинов В. Л., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н.* Биологически активные азоло-1,2,4-триазины и азолопиримидины. Известия АН (серия «Химия»). 2018; (4): 573–599.
- 60. *Рыков А.И.* Клинико-иммунологическое обоснование применения препаратов тимуса (тималин, тимоген) в комплексной терапии гриппа А у военнослужащих: Автореф. дис. канд. мед. наук. Л., 1991.
- 61. *Селькова Е.П., Турьянов М.Х., Пантиохова Т.Н.* Оценка реактогенных свойств амиксина при профилактике острых инфекций респираторного тракта. Антибиотики и химиотер. 2001; 46 (10): 14–18.
- 62. Семенова Т.А., Перепелкин В.С., Васильева В.И. Эпидемиологическая эффективность неспецифической профилактики острых респираторных инфекций в организованных коллективах. Журн. микробиол. 1988; (11): 71–75.
- 63. Семенова Н. П., Прокудина Е. Н., Львов Д. К. и др. Влияние противовирусного препарата Ингавирин на внутриклеточные преобразования и импорт в ядро нуклеокапсидного белка вируса гриппа А. Вопр. вирусол. 2010; 55 (5): 17–20.
- 64. *Сидорова Н. В., Кийкова О. И.* Опыт применения дибазола как средства профилактики ОРВИ среди учащихся милицейских колледжей. Журн. микробиол. 2000; (6): 122–124.
- 65. Смирнов В. С. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. СПб.: Айсинг, 2010.
- 66. *Смирнов В. С., Ващенко В. И., Морозов В. Г.* Состояние иммунной системы у людей через два года после воздействия факторов радиационной аварии. Иммунология. 1990; (6): 63–65.
- 67. Смирнов В. С., Гаршинина А. В., Гусева В. М. и др. Противовирусная активность комплекса глицирризиновая кислота—глутамил-триптофан при экспериментальной летальной гриппозной инфекции у белых мышей, вызванной озельтамивир-устойчивым штаммом вируса. Вопр. вирусол. 2013; 58 (5): 19–26
- 68. Смирнов В. С., Кудрявцева Т.А. Вартоцид (имихимод). СПб.: Гиппократ, 2018.
- 69. *Смирнов В. С., Куликов С. В., Власов В. Ю.* Фармацевтическая композиция для лечения вирусных заболеваний: Патент № 2155254, 2001.
- 70. Смирнов В. С., Селиванов А. А. Биорегуляторы в профилактике и лечении гриппа. СПб.: Наука, 1996.
- 71. Смирнов В. С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. СПб.: ФАРМИндекс, 2008.
- 72. Смирнов В. С. Цитовир-3. СПб.: ФАРМИндекс, 2002.

- 73. Смирнов В. С., Петленко С. В. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (изд. 3-е). СПб.: Гиппократ, 2019.
- 74. Смирнов Е. И., Лебединский В. А., Гарин Н. С. Эпидемический процесс. М.: Медицина, 1980
- 75. Соколова Т.М., Полосков В.В., Шувалов А.Н. и др. Сигнальные tlr/rlr-механизмы иммуномодулирующего действия препаратов ингавирин и тимоген. Рос. биотер. журн. 2017; 18 (1): 60–66.
- 76. Соколова Т. М., Шувалов А. Н., Полосков В. В. и др. Стимуляция экспрессии генов сигнальных рецепторов и индукция синтеза цитокинов в клетках крови человека при действии препарата рибонуклеат натрия и его комбинаций с гриппозными вакцинами. Молек. мед. 2015; (1): 12–17.
- 77. Сологуб Т.В., Шульдяков А.А., Горячева Л.Г. и др. Эффективность циклоферона в терапии хронического гепатита В (результаты рандомизированного многоцентрового исследования). Антибиотики и химиотер. 2010; 55 (9–10): 37–41.
- 78. *Сологуб Т.В., Шульдяков А.А., Романцов М. Г и др.* Циклоферон как средство лечения и экстренной профилактики гриппа и ОРВИ. Антибиотики и химиотер. 2009; 54 (7–8): 30–36.
- 79. Сологуб Т. В., Токин И. И., Мидикари А. С., Цветков В. В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. Инфекционные болезни. 2017. Т. 15. № 3. С. 25–32.
- 80. Спасов А.А., Иёжица И.Н., Бугаева Л.И., Анисимова В.А. Спектр фаркологической активности и токсикологические свойства производных безимидазола. Хим.-фарм. журн. 1999; 33 (5): 6–17.
- 81. Стукова Н. Ю., Емельянова Н. В., Фирстова В. В. и др. Разработка критериев оценки и прогноза иммунотерапии различных заболеваний и использование препаратов тимуса // В сб.: Тез. докл. IV Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 1997: 296.
- 82. *Сухинин В. П., Зарубаев В. Г., Платонов В. Г и др.* Защитное действие циклоферона при экспериментальной гриппозной инфекции. Вопр. вирусол. 2000; (5): 26–30.
- 83. Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Гордеева М.А., Паевская О.А. Терапия ОРВИ и гриппа иммуномодулирующим препаратом деринат. Арх. внутренней мед. 2012; (2): 30–34.
- 84. Фургал С. М., Дегтярев А. А., Серый С. В., Хавинсон В. Х. Клинико-эпидемиологическая эффективность тимогена при острых респираторных вирусных инфекциях в воинском коллективе. Воен.-мед. журн. 1993; (2): 31–32.
- 85. Хавинсон В. Х., Жуков А. В., Дейгин В. И., Коротков А. М. Влияние тималина и синтетического пептида тимуса на активность ферментов метабо-

- лизма пуриновых нуклеотидов в тимоцитах // В сб.: Тез. докл. науч. конф. «Биохимия медицине». Л., 1988: 198–199.
- 86. Хавинсон В. Х., Синакевич Н. В., Серый С. В. Тимоген. СПб., 1991.
- 87. *Хахалин Л. Н.* Патогенетическое обоснование и принципы профилактики и лечения герпес-вирусных инфекций // В кн.: Неизвестная эпидемия: герпес. Смоленск, 1997: 32–57.
- 88. *Чупахин О. Н., Чарушин В. Н., Русинов В. Л.* Научные основы создания противовирусных и антибактериальных препаратов. Вестн. РАН. 2016; 86. (6): 546.
- 89. Шипицын К. С., Огарков П. И., Смирнов В. С. и др. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций и пневмоний в организованном коллективе. Эпидемиол. и инфекцион. болезни. 2010; (1): 57–61.
- 90. *Штыря Ю. А., Мочалова Л. В., Бовин Н. В.* Нейраминидаза вируса гриппа: структура и функция. Acta naturae. 2009; (1– 2): 26–32.
- 91. *Шумилов В. И., Шустер А. М., Лобастов С. П. и др.* Эффективность арбидола в профилактике и лечении острых респираторных вирусных инфекций у военнослужащих. Воен.-мед. журн. 2002; 9: 51–53.
- 92. Эберт Л.Я., Брауде А.И., Бухарин О.В. Профилактика инфекционных болезней лекарственными средствами. Челябинск, 1968.
- 93. Abderrazaka A., Syrovetsd T., Couchiea D. et al. Review Article NLRP3 inflammasome: From a danger signal sensor to a regulatorynode of oxidative stress and inflammatory diseases. Redox biol. 2015; 4: 296–307.
- 94. *Abed Y., Boivin G.* A Review of clinical influenza A and B infections with reduced susceptibility to both oseltamivir and zanamivir. Open forum infect. dis. 2017; 4 (3): 105.
- 95. Ağaç D., Gill M. A., Farrar J. D. Adrenergic signaling at the interface of allergic asthma and viral infections. Front. immunol. 2018; 9: 736.
- 96. Agathocleous M., Meacham C. E., Burgess R. J. et al. Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function and leukaemogenesis. Nature. 2017; 549 (7673): 476–481.
- 97. *Agrawal S., Khazaeni B.* Acetaminophen toxicity. 2018. Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publ., 2019. Интернет-ресурс: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/
- 98. Ahi T., Reinhol D. T. Subclass distribution of salivary secretory immuno-globulin A antibodies to oral streptococci. Infect. and Immun. 1991; 59: 3619–3625.
- 99. *Ahmed A. E., Nicholson K. G., Niguen-Van-Tam S.* Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989–1990 epidemic. Lancet. 1995; 346: 591–595.
- 100. *Akaike T.* Role of free radicals in viral pathogenesis and mutation. Rev. med. virol. 2001; 11 (2): 87–101.
- 101. *Aldred M.J., Vaughan A. G., Yuill S.J. et al.* Persistence of IgA in neonatal saliva following breast feeding. Early hum dev. 1986; 14 (3–4): 273–276.

- 102. *Aleksandrova G. I., Smorodintsev A. A., Beljaeva N. M. et al.* Testing the safety and effectiveness of oral administration of a live influenza vaccine. Bull. Wld Hlth organ. 1970; 42 (3): 429–436.
- 103. Aligne C.A. Overcrowding and mortality during the influenza pandemic of 1918. Amer. J. publ. Hlth. 2016; 106 (4): 642–624.
- 104. *Allen J. D., Ross T. M.* H3N2 influenza viruses in humans: viral mechanisms, evolution, and evaluation. Hum. vaccin. immunother. 2018; 14 (8): 1840–1847.
- 105. Allen I. C., Scull M. A., Moore C. B. et al. The NLRP3 inflammasome mediatesin vivo innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA. Immunity. 2009; 30: 556–565.
- 106. *Allie S. R., Randall T.D.* Pulmonary immunity to viruses. Clin. sci. 2017; 131 (14): 1737–1762.
- 107. *Altschul S. F., Wootton J. C., Gertz, E. M. et al.* Protein database searches using compositionally adjusted substitution matrices. FEBS J. 2005; 272: 5101–5109.
- 108. Amat F., Plantard C., Mulliez A. et al. RSV-hRV co-infection is a risk factor for recurrent bronchial obstruction and early sensitization 3 years after bronchiolitis. J. med. Virol. 2018; 90 (5): 867–872.
- 109. Andreakos E., Salagianni M., Galani I. E., Koltsida O. Interferon-λs: front-line guardians of immunity and homeostasis in the respiratory tract. Front. immunol. 2017; 8: 1232.
- 110. Andrewes C.H. Immunity in influenza: the bearing of recent research work: (section of epidemiology and state medicine). Proc. roy. Soc. Med. 1939; 32 (3): 145–152.
- 111. *Andrewes C.H.* Influenza: four years' progress. Brit. med. J. 1937; 2 (4001): 513–515.
- 112. *Ascough S., Paterson S., Chiu C.* Induction and subversion of human protective immunity: contrasting influenza and respiratory syncytial virus. Front. immunol. 2018.
- 113. *Astrahan P.I. Arkin I.T.* Resistance characteristics of influenza to amino-adamantyls. Biochem. biophys. Acta (BBA) Biomembranes. 2011; 1808 (2): 547–553.
- 114. *Astrahan P., Flitman-Tene R., Bennett E. R. et al.* Quantitative analysis of influenza M2 channel blockers. Biochem. biophys. Acta. 2011; 1808 (1): 394–398.
- 115. Atkinson N. J. Influenza. J. nat. med. Ass. 1921; 13 (1): 20-21.
- 116. Atsmon J., Caraco Y., Ziv-Sefer S. et al. Priming by a novel universal influenza vaccine (Multimeric-001) a gateway for improving immune response in the elderly population. Vaccine. 2014; 32: 5816–5823.
- 117. *Audsley M. D., Moseley G. W.* Paramyxovirus evasion of innate immunity: Diverse strategies for common targets. Wld J. virol. 2013; 2 (2): 57–70.
- 118. *Ayllon J.*, *García-Sastre A*. The NS1 protein: a multitasking virulence factor. Curr. top. microbiol. immunol. 2015; 386: 73–107.

- 119. Bailey E. S., Fieldhouse J. K., Choi J. Y., Gray G. C. Mini review of the zoonotic threat potential of influenza viruses, coronaviruses, adenoviruses, and enteroviruses. Front. Publ. Hlth. 2018; 6: 104.
- 120. *Baltina L.A., Zarubaev V.V., Baltina L.A. et al.* Glycyrrhizic acid derivatives as influenza A/H1N1 virus inhibitors. Bioorg. med. chem. Lett. 2015; 25 (8): 1742–1746.
- 121. Bandarage U.K., Clark M.P., Perola E. et al. 2-substituted 7-azaindole and 7-azaindazole analogues as potential antiviral agents for the treatment of influenza. ACS med. chem. Lett. 2017; 8 (2): 261–265.
- 122. *Bandurska K., Król I., Myga-Nowak M.* Interferony: między strukturą afunkcją Interferons: between structure and function. Postepy hig. med. dosw. (online), 2014; 68: 428–440.
- 123. *Banerjee D., Kaul D.* Combined inhalational and oral supplementation of ascorbic acid may prevent influenza pandemic emergency: a hypothesis. Nutrition. 2010; 26 (1): 128–132.
- 124. *Barberis I., Myles P., Ault S. K. et al.* History and evolution of influenza control through vaccination: From the first monovalent vaccine to universal vaccines. J. prev. Med. Hyg. 2016; 57 (3): E115–120.
- 125. Barton G.M., Medzhitov R. Toll-like receptor signaling pathways. Science. 2003; 300 (5625): 1524–1525.
- 126. *Bassetti M., Castaldo N., Carnelutti A.* Neuraminidase inhibitors as a strategy for influenza treatment: pros, cons and future perspectives. Expert opin. Pharmacother. 2019: 1–8.
- 127. *Baumgarth N*. Innate-like B cells and their rules of engagement. Adv. exp. med. Biol. 2013; 785: 57–66.
- 128. *Ben-Yedidia T., Marcus H., Reisner Y., Arnon R.* Intranasal administration of peptide vaccine protects human/mouse radiation chimera from influenza infection. Int. Immunol. 1999; 11: 1043–1051.
- 129. *Bertillon J.* La grippe a Paris et dans quelques autres villes de France et de l'étranger en 1889–1890. Annuaire statistique de la ville de Paris pour l'année 1890. 1892: 97–131.
- 130. *Beveridge W. I. B.* The Chronicle of influenza epidemics history and philosophy of the life sciences. 1991; 13 (2): 223–234.
- 131. Bishop-Williams K. E., Sargeant J. M., Berrang-Ford L. A protocol for a systematic literature review: comparing the impact of seasonal and meteorological parameters on acute respiratory infections in Indigenous and non-Indigenous peoples. Syst. rev. 2017; 6 (1):19.
- 132. *Björkman R., Hallman K. M., Hedner J. et al.* Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. Pain. 1994; 57 (3): 259–264.
- 133. *Blaising J., Polyak S.J., Pécheur E.I.* Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. Antiviral res. 2014; 107: 84–94.

- 134. *Bloom-Feshbach K., Alonso W.J., Charu V. et al.* Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. PLoS one. 2013; 8 (2): e54445.
- 135. *Bochkov Y.A., Palmenberg A.C., Lee W.M. et al.* Molecular modeling, organ culture and reverse genetics for a newly identified human rhinovirus C. Nat. Med. 2011; 17: 627–632.
- 136. *Boggu P., Venkateswararao E., Manickam M. et al.* Exploration of 2-benzylbenzimidazole scaffold as novel inhibitor of NF-κB. Bioorg. med. chem. 2016; 24 (8): 1872–1878.
- 137. Boktor S. W., Hafner J. W. Influenza Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018.
- 138. *Bolton R. W., Hlava G. L.* Evaluation of salivary IgA antibodies to cariogenic microorganisms in children. Correlation with dental caries activity. J. dent. res. 1982; 61 (11): 1225–1228.
- 139. Bonnet M. C., Weil R., Dam E., Hovanessian A. G., Meurs E. F. PKR stimulates NF-kappaB irrespective of its kinase function by interacting with the IkappaB kinase complex. Molec. cell. Biol. 2000; 20 (13): 4532–4542.
- 140. Boonstra S., Blijleven J.S., Roos W.H. et al. Hemagglutinin-Mediated Membrane Fusion: A Biophysical Perspective. Ann. rev. biophys. 2018; 47: 153–173.
- 141. *Borden E. C., Murphy F. A.* The interferon refractory state: in vivo and in vitro studies of its mechanism. J. Immunol. 1971; 106 (1): 134–142.
- 142. *Boriskin Y.S., Pécheur E.I., Polyak S.J.* Arbidol: a broad-spectrum antiviral that inhibits acute and chronic HCV infection. Virol. J. 2006; 3: 56.
- 143. *Botting R., Ayoub S. S.* COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty acids. 2005; 72 (2): 85–87.
- 144. *Bowie A. G., O'Neill L. A. J.* Vitamin C inhibits NF-κB activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. J. Immunol. 2000; 165: 7180–7188.
- 145. *Branche A. R., Falsey A. R.* Parainfluenza virus infection. Seminars Resp. Crit. Care med. 2016; 37 (04): 538–554.
- 146. *Brandtzaeg P.* Role of secretory antibodies in the defence against infections. Int. J. med. Microbiol. 2003; 293 (1): 3–15.
- 147. *Brauer R., Chen P.* Influenza virus propagation in embryonated chicken eggs. J. Vis. exp. 2015; (97): 52421.
- 148. *Bredehorn T., Duncker G. I. W.* Tiloron-induzierte funktionelle Veränderungen der Rattenretina. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2000; 216 (4): 219–222.
- 149. *Broggi A., Tan Y., Granucci F., Zanoni I.* IFN-λ suppresses intestinal inflammation by non-translational regulation of neutrophil function. Nat. immunol. 2017; 18 (10): 1084–1093.
- 150. *Brune K., Renner B., Tiegs G.* Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. Europ. J. Pain. 2015; 19 (7): 953–965.

- 151. Buffinton G. D., Christen S., Peterhans E., Stocker R. Oxidative stress in lungs of mice infected with influenza A virus. Free radic. Res. Commun. 1992; 16 (2): 99–110.
- 152. Burlington D. B., Clements M. L., Meiklejohn G. et al. Hemagglutinin-specific antibody responses in immunoglobulin g, a, and m isotypes as measured by enzyme-linked immunosorbent assay after primary or secondary infection of humans with influenza A virus. Infect. and Immun. 1983; 41 (2): 540–545.
- 153. *Buss C., Opitz B., Hocke A. C.* Essential role of mitochondrial antiviral signaling, IFN regulatory factor (IRF)3, and IRF7 in Chlamydophila pneumoniae-mediated IFN-beta response and control of bacterial replication in human endothelial cells. J. Immunol. 2010; 184 (6): 3072–3078.
- 154. *Byrd-Leotis L., Cummings R.D., Steinhauer D.A.* The interplay between the host receptor and influenza virus hemagglutinin and neuraminidase. Int. J. molec. Sci. 2017; 18 (7): pii: E1541.
- 155. *Byrn R.A., Jones S.M., Bennett H.B. et al.* Preclinical activity of VX-787, a first-in-class, orally bioavailable inhibitor of the influenza virus polymerase PB2 subunit. Antimicrob. Agents Chemother. 2015; 59 (3): 1569–1582.
- 156. *Cady S.D., Mishanina T.V., Hong M.* Structure of amantadinebound M2 transmembrane peptide of influenza A in lipid bilayers from magic-angle-spinning solid-state NMR: the role of Ser31 in amantadine binding. J. molec. Biol. 2009; 385: 1127–1141.
- 157. Cady S.D., Schmidt-Rohr K., Wang J. et al. Structure of the amantadine binding site of influenza M2 proton channels in lipid bilayers. Nature. 2010; 463 (7281): 689–692.
- 158. *Cai Y., Li Y.F., Tang L.P. et al.* A new mechanism of vitamin C effects on A/FM/1/47 (H1N1) virus-induced pneumonia in restraint-stressed mice. Biomed. Res. Int. 2015; 2015: 675149.
- 159. Calder L. J., Wasilewski S., Berriman J. A., Rosenthal P. B. Structural organization of a filamentous influenza A virus. Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2010; 107: 10685–10690.
- 160. Camini F. C., Da Silva Caetano C. C., Almeida L. T., De Brito Magalhães C. L. Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. Arch. Virol. 2017; 162 (4): 907–917.
- 161. Carr A. C., Maggini S. Vitamin C and immune function. Nutrients. 2017; 9 (11): pii: E1211.
- 162. *Carter N.J., Curran M.P.* Live attenuated influenza vaccine (FluMist[®]; Fluenz[™]): a review of its use in the prevention of seasonal influenza in children and adults. Drugs. 2011; 71 (12): 1591–1622.
- 163. Chassey B., Aublin-Gex A., Ruggieri A. et al. The interactomes of influenza virus NS1 and NS2 proteins identify new host factors and provide insights for ADAR1 playing a supportive role in virus replication. PLoS path. 2013; 9 (7): e1003440.

- 164. *Chau S. K., Lee S. L., Peiris M. J. et al.* Adenovirus respiratory infection in hospitalized children in Hong Kong: serotype-clinical syndrome association and risk factors for lower respiratory tract infection. Europ. J. Pediat. 2014; 173 (3): 291–301.
- 165. *Chaudhuri S. A., Symons J., Deval J.* Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987–2017 and beyond. Antivir. Res. 2018; 155: 76–88.
- 166. *Chen J., Lee K. H., Steinhauer D. A. et al.* Structure of the hemagglutinin precursor cleavage site, a determinant of influenza pathogenicity and the origin of the labile conformation. Cell. 1998; 95 (3): 409.
- 167. *Chen W., Calvo P.A., Malide D. et al.* A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. Nat. Med. 2001; 7: 1306–1312.
- 168. *Chen X., Liu S., Goraya M. U. et al.* Host Immune Response to Influenza A Virus Infection. Front. Immunol. 2018; 9: 320.
- 169. *Cheng C., Yao L., Chen A. et al.* Inhibitory effect of small interfering RNA specific for a novel candidate target in PB1 gene of influenza A virus. J. Drug. Target. 2009; 17 (2): 133–139.
- 170. *Cheng L., Liu Y., Li B. et al.* Pharmacologic ascorbate treatment of influenza in vivo. Zhonghua jie he he hu xi za zhi. 2014; 37 (5): 356–359.
- 171. Cheung C. Y., Poon L. L., Lau A. S. et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? Lancet. 2002; 360: 1831–1837.
- 172. *Cho E. J., Xia S., Ma L. C. et al.* Identification of influenza virus inhibitors targeting NS1A utilizing fluorescence polarization-based high-throughput assay. J. biomolec. Screen. 2012; 17: 448–459.
- 173. *Chroboczek J., Gout E., Favier A.L., Galinier R.* Novel partner proteins of adenovirus penton. Curr. Top. microbiol. Immunol. 2003; 272: 37–55.
- 174. *Cilloniz C., Shinya K., Peng X. et al.* Lethal influenza virus infection in macaques is associated with early dysregulation of inflammatory related genes. PLoS path. 2009; 5: e1000604.
- 175. Coates B. M., Staricha K. L., Wiese K. M., Ridge K. M. Influenza A virus infection, innate immunity, and childhood. J. A. M. A. Pediat. 2015; 169 (10): 956–963.
- 176. *Cockburn W. C., Delon P. J., Ferreira W.* Origin and progress of the 1968–69 hong kong influenza epidemic. Bull. Wrld Hlth Org. 1969; 41: 345–348.
- 177. *Cockerill G. S., Good J. A. D., Mathews N.* State of the art in respiratory syncytial virus drug discovery and development. J. med. Chem. 2019; 62 (7): 3206–3227.
- 178. *Collins F. M.* Mechanism of cellular suppression induced by oral tilorone treatment of mice. Infect. immunol. 1980; 30 (1): 289–296.
- 179. Combrink K. D., Gulgeze H. B., Yu K. L. et al. Salicylamide inhibitors of influenza virus fusion. Bioorg. med. chem. Lett. 2000; 10 (15): 1649–1652.

- 180. *Conaghan P. G., Arden N., Avouac B. et al.* Safety of paracetamol in osteoarthritis: what does the literature say? Drugs aging. 2019; 36 (Suppl 1): 7–14.
- 181. Corman V. M., Muth D., Niemeyer D., Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. Adv. virus. res. 2018; 100: 163–188.
- 182. Corrales-Medina V.F., Alvarez K.N., Weissfeld L.A. et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. J.A.M.A. 2015; 313 (3): 264–274.
- 183. *Corthésy B*. Role of secretory IgA in infection and maintenance of homeostasis. Autoimmun. Rev. 2013; 12 (6): 661–665.
- 184. *Cortjens B., Lutter R., Boon L. et al.* Pneumovirus-induced lung disease in mice is independent of neutrophil-driven inflammation. PLoS one. 2016; 11 (12): e0168779.
- 185. Cox R.J., Brokstad K.A., Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. Scand. J. Immunol. 2004; 59 (1): 1–15.
- 186. *Crosse K.M., Monson E.A., Beard M.R., Helbig K.J.* Interferon-stimulated genes as enhancers of antiviral innate immune signaling. J. innate Immunol. 2018; 10 (2): 85–93.
- 187. *Dai L., Hu W.W., Xia L. et al.* Transmissible gastroenteritis virus infection enhances sglt1 and glut2 expression to increase glucose uptake. PLoS one. 2016; 11 (11): e0165585.
- 188. *Dai X., Wu L., Sun R., Zhou Z. H.* Atomic structures of minor proteins vi and vii in the human adenovirus. J. Virol. 2017; pii: JVI. 00850–17.
- 189. *Dal Negro R. W., Zanasi A., Turco P., Povero M.* Influenza and influenza-like syndromes: the subject's beliefs, the attitude to prevention and treatment, and the impact in Italian general population. Multidiscip. Respir. Med. 2018; 13: 7.
- 190. Dan-Nielsen S., Bisgaard A.S., Jans S.R. et al. Retrospective study of paracetamol poisoning in children aged zero to six years found no cases of liver injury. Acta paediat. 2018; 107 (10): 1775–1780.
- 191. Davidson S., McCabe T.M., Crotta S. et al. IFNλ is a potent anti-influenza therapeutic without the inflammatory side effects of IFNα treatment. EMBO mol. Med. 2016; 8 (9): 1099–1112.
- 192. Davies W.L., Grunert R.R., Haff R.F. et al. Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine). Science. 1964; 144: 862–863.
- 193. *Dawood F., Luliano D., Reed C. et al.* Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza a H1N1 virus circulation: A modelling study. Lancet infect. Dis. 2012; 12: 687–695.
- 194. *Dawson W.K., Lazniewski M., Plewczynski D.* RNA structure interactions and ribonucleoprotein processes of the influenza A virus. Brief funct. Genomics. 2018; 17 (6): 402–414.
- 195. *De Clercq E., Li G.* Approved antiviral drugs over the past 50 years. Clin. microbiol. Rev. 2016; 29: 695–747.

- 196. De Wit E., Siegers J. Y., Cronin J. M. et al. 1918 H1N1 influenza virus replicates and induces proinflammatory cytokine responses in extrarespiratory tissues of ferrets. J. infect. Dis. 2018; 217: 1237–1246.
- 197. *Delamarre L., Holcombe H., Mellman I.* Presentation of exogenous antigens on major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II molecules is differentially regulated during dendritic cell maturation. J. exp. Med. 2003; 198: 111–122.
- 198. *Delamarre L., Mellman I.* Harnessing dendritic cells for immunotherapy. Seminars Immunol. 2011; 23: 2–11.
- 199. *Demicheli V., Jefferson T., Ferroni E. et al.* Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane database syst. rev. 2018; 2: CD001269.
- 200. *Desborough M. J. R., Keeling D. M.* The aspirin story from willow to wonder drug. Brit. J. Haemat. 2017; 177 (5): 674–683.
- 201. DeVincenzo J. P., Whitley R. J., Mackman R. L. et al. Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study. New Engl. J. Med. 2014; 371: 711–722.
- 202. *DeVincenzo J., Tait D., Oluwayi O. et al.* Safety and efficacy of oral rv521 in a human respiratory syncytial virus (RSV) phase 2a challenge study. Amer. J. Resp. crit. Care med. 2018; 197: A7715-A7715.
- 203. Divangahi M., King I.L., Pernet E. Alveolar macrophages and type I IFN in airway homeostasis and immunity. Trends Immunol. 2015; 36 (5): 307–314.
- 204. *Donnelly R. P., Kotenko S. V.* Interferon-lambda: a new addition to an old familyj interferon. Cytokine Res. 2010; 30(8): 555–564.
- 205. Doshi P., Jefferson T. Neuraminidase inhibitors and influenza infection. J.A.M.A. Intern. Med. 2016; 176 (3): 415–416.
- 206. *Doyle T.M., Li C., Bucher D.J. et al.* A monoclonal antibody targeting a highly conserved epitope in influenza B neuraminidase provides protection against drug resistant strains. Biochem. biophys. Res. commun. 2013; 441: 226–229.
- 207. Du Q. S., Huang R. B., Wang C. H. et al. Energetic analysis of the two controversial drug binding sites of the M2 proton channel in influenza A virus. J. theor. Biol. 2009; 259 (1): 159–164.
- 208. *Duque M.D., Torres E., Valverde E. et al.* Inhibitors of the M2 channel of influenza a virus. Recent advances in pharmaceutical sciences (Ed. Munos-Torrero D.), 2011: 35–64.
- 209. *Ebrahimi S. M., Tebianian M.* Influenza A viruses: why focusing on M2e-based universal vaccines. Virus genes. 2011; 42: 1–8.
- 210. *Eccles R*. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. J. clin. Pharm. Ther. 2006; 31 (4): 309–319.
- 211. *Egli A., Santer D. M., O'Shea D. et al.* IL-28B is a key regulator of B- and T-cell vaccine responses against influenza. PLoS path. 2014; 10 (12): e1004556.

- 212. *Eickhoff T. C., Meiklejohn G.* Protection against Hong Kong influenza by adjuvant vaccine containing A2-Ann Arbor-67. Bull. Wld Hlth Org. 1969; 41: 562–563.
- 213. *Ely J. T.* Ascorbic acid role in containment of the world avian flu pandemic. Exp. biol. Med. (Maywood). 2007; 232 (7): 847–851.
- 214. *Engel D. A.* The influenza virus NS1 protein as a therapeutic target. Antiviral. Res. 2013; 99 (3): 409–416.
- 215. *Erkoreka A*. Origins of the Spanish influenza pandemic (1918–1920) and its relation to the First World War. J. molec. genet. Med. 2009; 3: 190–194.
- 216. Fedaoui N., Ben Ayed N., Ben Yahia A. et al. Aspects épidémiologiques et virologiques de la conjonctivite à adénovirus en Tunisie. J. franc. Ophtalmol. 2017; 40 (1): 29–35.
- 217. Ferhadian D., Contrant M., Printz-Schweigert A. et al. Structural and functional motifs in influenza virus RNAs. Front. Microbiol. 2018; 9: 559.
- 218. Fiers W., De Filette M., El Bakkouri K. et al. M2e-based universal influenza A vaccine. Vaccine. 2009; 27: 6280–6283.
- 219. Finberg R. W., Lanno R., Anderson D. et al. Phase 2b study of pimodivir (jnj-63623872) as monotherapy or in combination with oseltamivir for treatment of acute uncomplicated seasonal influenza A: TOPAZ Trial. J. infect. Dis. 2018.
- 220. Finn A., Fayon M., Bernatoniene J. et al. Safety and pharmacokinetics of the respiratory syncytial virus polymerase inhibitor, ALS-8176, in otherwise healthy infants hospitalized with acute RSV infection. Open forum infect. dis. 2016; 3: 1349–1349.
- 221. Fiore C., Eisenhut M., Krausse R. et al. Antiviral effects of Glycyrrhiza species. Phytother. Res. 2008 (Feb); 22 (2): 141–148.
- 222. Flannery B., Smith C., Garten R.J. et al. Influence of birth cohort on effectiveness of 2015–2016 influenza vaccine against medically attended illness due to 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. J. infect. Dis. 2018; (2): 189–196.
- 223. Fonteneau J. F., Gilliet M., Larsson M. et al. Activation of influenza virusspecific CD4⁺ and CD8⁺ T cells: a new role for plasmacytoid dendritic cells in adaptive immunity. Blood. 2003; 101 (9): 3520–3526.
- 224. Fox J. M., Crabtree J. M., Sage L. K. et al. Interferon lambda upregulates ido1 expression in respiratory epithelial cells after influenza virus infection. J. interferon cytokine Res. 2015; 35 (7): 554–562.
- 225. Fukumi H. Summary report on the Asian influenza epidemic in Japan, 1957. Bull. Wld Hlth Org. 1959; 20 (2–3): 187–198.
- 226. Furuta Y., Takahashi K., Fukuda Y. et al. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound t-705. Antimicrob. Agents chemother. 2002; 46 (4): 977–981.
- 227. Furuta Y., Gowen B.B., Takahashi K. et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res. 2013; 100 (2): 446–454.

- 228. Furuta Y., Takahashi K., Kuno M. et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. Antimicrob. Agents Chemother. 2005; 49: 981–986.
- 229. Furuta Y., Takahashi K., Shiraki K. et al. T-705 (favipiravir) and related compounts: novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. Antiviral res. 2009; 82: 95–102.
- 230. Furuya A., Uozaki M., Yamasaki H. et al. Antiviral effects of ascorbic and dehydroascorbic acids in vitro. Int. J. molec. Med. 2008; 22: 541–545.
- 231. Galani I. E., Triantafyllia V., Eleminiadou E.-E. et al. Interferon-λ mediates non-redundant front-line antiviral protection against influenza virus infection without compromising host fitness. Immunity. 2017; 46 (5): 875–890.
- 232. *Gao J., Couzens L., Burke D.F. et al.* Antigenic drift of the influenza a(h1n1)pdm09 virus neuraminidase results in reduced effectiveness of A/California/7/2009 (H1N1pdm09)-specific antibodies. MBio. 2019; 10 (2): pii e00307-19.
- 233. *Garten W., Hallenberger S., Ortmann D. et al.* Processing of viral glycoproteins by the subtilisin-like endoproteasefurin and its inhibition by specific peptidylchloroalkylketones. Biochimie. 1994; 76 (3–4): 217–225.
- 234. *Giri S., Priya Hemavathy R., Arumugam R. et al.* Molecular epidemiology of rotaviruses in the south-east Asian region from 2009 to 2015. Vaccine. 2018; pii: S0264-410X (18)30291-3.
- 235. *Giron D.J., Schmidt J.P., Pindak F.F.* Tilorone hydrochloride: lack of correlation between interferon induction and viral protection. Antimicrob. Agents. chemother. 1972; 1 (1): 78–79.
- 236. *Glaser L., Stevens J., Zamarin D. et al.* A single amino acid substitution in 1918 influenza virus hemagglutinin changes receptor binding specificity. J. Virol. 2005; 79: 11533–11536.
- 237. *Global Influenza* Surveillance and Response System (GISRS). Ресурс в интернете: http://www.who.int/influenza/gisrs laboratory/en/
- 238. *Gordon A., Reingold A.* The burden of influenza: a complex problem. Curr. epidem. Rep. 2018; 5: 1–9.
- 239. *Graham B. S., Modjarrad K., McLellan J. S.* Novel antigens for RSV vaccines. Curr. Opin. Immunol. 2015; 35: 30–38.
- 240. *Grant E.J., Quinones-Parra S.M., Clemens E.B., Kedzierska K.* Human influenza viruses and CD8 (+) T cell responses. Curr. Opin. Virol. 2016; 16: 132–142.
- 241. *Grebe W., Ionescu E., Gold M.S. et al.* A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenzalike symptoms. Clin. Ther. 2003; 25 (2): 444–458.
- 242. Grohskopf L.A., Sokolow L.Z., Broder K.R. et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory commit-

- tee on immunization practices United States, 2017–18 influenza season. MMWR Recom. Rep. 2017; 66: 1–20.
- 243. *Grove R. D., Hetzel A. M.* Vital statistics rates in the United States: 1940–1960. Washington, DC: US Government Printing Office; 1968.
- 244. *Guan Y., Vijaykrishna D., Bahl J. et. al.* The emergence of pandemic influenza viruses. Protein cell. 2010; 1 (1): 9–13.
- 245. *Guo Y., He L., Song N.* Highly conserved M2e and hemagglutinin epitope-based recombinant proteins induce protection against influenza virus infection. Microb. infect. 2017; 19 (12): 641–647.
- 246. *Hama R*. The mechanisms of delayed onset type adverse reactions to Oseltamivir. Infect. dis. (Lond). 2016; 48 (9): 651–660.
- 247. *Hama R., Bennett C.L.* The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to Oseltamivir. Acta neurol. Scand. 2017; 135 (2): 148–160.
- 248. *Hartel C., Puzik A., Gopel W. et al.* Immunomodulatory effect of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in neonatal cord blood cells. Neonatology. 2007; 91 (1): 54–60.
- 249. *Harvala H., Broberg E., Benschop K. et al.* Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe. J. clin. Virol. 2018; 101: 11–17.
- 250. *Hassan M.E., Smith G.W., Ott R.S. et al.* Reversibility of the reproductive toxicity of gossypol in peripubertal bulls. Theriogenology. 2004; 61 (6): 1171–1179.
- 251. *Hayden F.G., Sugaya N., Hirotsu N. et al.* Baloxavir marboxil investigators group. baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. New Engl. J. Med. 2018; 379 (10): 913–923.
- 252. Heikkinen T. Respiratory viruses and children. J. Infect. 2016; 72 (Suppl): 29–33.
- 253. *Hein L., Lüllmann-Rauch R.* Mucopolysaccharidosis and lipidosis in rats treated with tilorone analogues. Toxicology. 1989; 58 (2): 145–154.
- 254. *Hemann E. A., Gale M. Jr., Savan R.* Interferon lambda genetics and biology in regulation of viral control. Front. Immunol. 2017; 8: 1707.
- 255. Hemilä H. Vitamin C and infections. Nutrients. 2017; 9 (4): pii: E339.
- 256. *Hemilä H., Douglas R.M.* Vitamin C and acute respiratory infections. Int. J. tuberc. lung. Dis. 1999; 3 (9): 756–761.
- 257. *Hemilä H., Louhiala P.* Vitamin C may affect lung infections. J. r. soc. Med. 2007; 100 (11): 495–498.
- 258. *Hennet T., Peterhans E., Stocker R.* Alterations in antioxidant defenses in lung and liver of mice infected with influenza A virus. J. gen. Virol. 1992; 73 (Pt 1): 39–46.
- 259. Hermann N. Effectiveness of live attenuated influenza vaccines and trivalent inactivated influenza vaccines against confirmed influenza. in: children and adolescents in Saxony-Anhalt, 2012/13. Gesundheitswesen. 2015; 77 (7): 499–501.

- 260. *Herold S., Becker C., Ridge K. M., Budinger G. R.* Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. Europ. Resp. J. 2015; 45 (5): 1463–1478.
- 261. *Herold S., Ludwig S., Pleschka S., Wolff T.* Apoptosis signaling in influenza virus propagation, innate host defense, and lung injury. J. leukoc. Biol. 2012; 92 (1): 75–82.
- 262. *Hilgenfeld R., Peiris M.* From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. Antiviral Res. 2013; 100: 286–295.
- 263. Hillaire M.L., Vogelzang-van Trierum S.E., Kreijtz J.H. et al. Human T-cells directed to seasonal influenza A virus cross-react with 2009 pandemic influenza A (H1N1) and swine-origin triple-reassortant H3N2 influenza virus-es. J. gen. Virol. 2013; 94: 583–592.
- 264. *Hiscott J., Grandvaux N., Sharma S. et al.* Convergence of the NF-kappaB and interferon signaling pathways in the regulation of antiviral defense and apoptosis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003; 1010: 237–248.
- 265. Hodinka R. L. Respiratory RNA viruses. Microbiol. Spectr. 2016; 4 (4).
- 266. *Hoelscher M.A., Garg S., Bangari D. S. et al.* Development of adenoviral vector-based pandemic influenza vaccine against antigenically distinct human H5N1 strains in mice. Lancet. 2006; 367: 475–481.
- 267. *Hornsleth A., Klug B., Nir M. et al.* Severity of respiratory syncytial virus disease related to type and genotype of virus and to cytokine values in nasopharyngeal secretions. Pediat. infect. Dis. J. 1998; 17: 1114–1121.
- 268. *Horwitz M. S.* In: Adenoviruses (edn 3rd.) / Fields D.M. et al. (ed.). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
- 269. *Hosakote Y. M., Jantzi P. D., Esham D. L. et al.* Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Amer. J. Resp. crit. Care med. 2011; 183 (11): 1550–1560.
- 270. *Hsu D.J., North C.M., Brode S.K., Celli B.R.* Identification of barriers to influenza vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the 2012 behavioral risk factors surveillance system. Chronic Obstr. Pulm. Dis. 2016; 3 (3): 620–627.
- 271. *Hsu J., Santesso N., Mustafa R. et al.* Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Ann. intern. Med. 2012; 156 (7): 512–524.
- 272. *Hu J., Liu X.* Crucial role of PA in virus life cycle and host adaptation of influenza A virus. Med. Microbiol. immunol. 2015; 204 (2): 137–149.
- 273. *Hufford M.M.*, *Richardson G.*, *Zhou H. et al.* Influenza-infected neutrophils within the infected lungs act as antigen presenting cells for anti-viral CD8(+) T cells. PLoS one. 2012; 7 (10): e46581.
- 274. *Hussain M., Galvin H.D., Haw T.Y. et al.* Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management. Infect. drug Resist. 2017; 10: 121–134.

- 275. *Ijaz M., Jaffar Khan M., Khan J., Usama U.* Association of clinical characteristics of patients presenting with influenza like illness or severe acute respiratory illness with development of acute respiratory distress syndrome. Monaldi arch. chest Dis. 2017; 87 (1): 765
- 276. *Imanishi J., Karaki T., Sasaki O. et al.* The preventive effect of human interferon-alpha preparation on upper respiratory disease. J. interferon Res. 1980 Fall; 1 (1): 169–178.
- 277. *Inglot A. D., Młochowski J., Szulc Z.* Induction of interferon in mice by sodium salt of 9-oxo-10-acridineacetic acid: specific enhancement by analogs. Arch. Immunol. Ther. exp. (Warsz). 1985; 33 (2): 275–285.
- 278. Isaacs A., Burke D. C. Mode of action of interferon. Nature. 1958;182: 1073–1074.
- 279. *Isaacs A., Lindenmann J.* Virus interference. 1. The interferon. Proc. roy Soc. B. 1957; 147: 258–267.
- 280. *Ishii K.J., Koyama S., Nakagawa A. et al.* Host innate immune receptors and beyond: making sense of microbial infections. Cell host Microbe. 2008; 3: 352–363.
- 281. Ison M. G. Antiviral treatments. Clin. Chest. Med. 2017; 38 (1): 139–153.
- 282. *Iwasaki A., Pillai P.S.* Innate immunity to influenza virus infection. Nature rev. Immunol. 2014; 14: 315–328.
- 283. *Jackson C*. History lessons: The Asian flu pandemic. Brit. J. gen. Pract. 2009; 59 (565): 622–623.
- 284. *Jackson D., Elderfield R.A., Barclay W.S.* Molecular studies of influenza B virus in the reverse genetics era. Gen. Virol. 2011; 92: 1–17.
- 285. Jacobs S. E., Lamson D. M., St George K., Walsh T. J. Human rhinoviruses. Clin. microbiol. Rev. 2013; 26 (1): 135–162.
- 286. *Jain S., Self W. H., Wunderink R. G. et al.* Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. Adults. New Engl. J. Med. 2015; 373 (5): 415–427.
- 287. *Jang Y. H., Seong B. L.* Options and obstacles for designing a universal influenza vaccine. Viruses. 2014; 6: 3159–3180.
- 288. *JardetzkyT.S., Lamb R.A.* Activation of paramyxovirus membrane fusion and virus entry. Curr. opin. Virol. 2014; 10: 24–33.
- 289. *Jariwalla R.J., Roomi M.W., Gangapurkar B. et al.* Suppression of influenza A virus nuclear antigen production and neuraminidase activity by a nutrient mixture containing ascorbic acid, green tea extract and amino acids. Biofactors. 2007; 31 (1): 1–15.
- 290. *Jennings L.*, *Huang Q. S.*, *Barr I. et al.* Literature review of the epidemiology of influenza B disease in 15 countries in the Asia-Pacific region. Influenza. Other Resp. Viruses. 2018; 12 (3): 383–411.
- 291. *Jeon S. W., Han C.* Psychiatric symptoms in a patient with influenza A (H1N1) treated with oseltamivir (tamiflu): a case report. Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2015; 13 (2): 209–211.

- 292. *Jewell N.A.*, *Cline T.*, *Mertz S.E. et al.* Lambda interferon is the predominant interferon induced by influenza A virus infection in vivo. J. Virol. 2010; 84 (21): 11515–11522.
- 293. *Jiang W.M., Wang S. C., Peng C. et al.* Identification of a potential novel type of influenza virus in Bovine in China. Virus Genes. 2014; 49: 493–496.
- 294. *Johansson B. E., Matthews J. T., Kilbourne E. D.* Supplementation of conventional influenza A vaccine with purified viral neuraminidase results in a balanced and broadened immune response. Vaccine. 1998; 16: 1009–1015.
- 295. *Johnson T.R.*, *Graham B.S.* Contribution of respiratory syncytial virus G antigenicity to vaccine-enhanced illness and the implications for severe disease during primary respiratory syncytial virus infection. Pediat. infect. Dis. J. 2004; 23: S46–S57.
- 296. *Johnston C.S., Barkyoumb G.M., Schumacher S.S.* Vitamin C supplementation slightly improves physical activity levels and reduces cold incidence in men with marginal vitamin C status: a randomized controlled trial. Nutrients. 2014;6 (7): 2572–2583.
- 297. *Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. et al.* Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. Brit. med. J. 1995; 310 (6989): 1225–1229.
- 298. *Jóźwiak-Bebenista M., Nowak J. Z.* Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. Acta pol. Pharm. 2014; 7 1 (1): 11–23.
- 299. *Kadam R. U., Wilson I.A.* Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2017; 114 (2): 206–214.
- 300. *Kaehler K. C., Blome C., Forschner A. et al.* Preferences of German melanoma patients for interferon (IFN) α-2b toxicities (the DeCOG «GERMELATOX survey») versus melanoma recurrence to quantify patients' relative values for adjuvant therapy. Medicine (Baltimore). 2016; 95 (46): e5375.
- 301. *Kahbazi M., Fahmizad A., Armin S. et al.* Aetiology of upper respiratory tract infections in children in Arak city: a community based study. Acta microbiol. immunol. Hung. 2011; 58 (4): 289–296.
- 302. *Kaihatsu K., Mori S., Matsumura H. et al.* Broad and potent anti-influenza virus spectrum of epigallocatechin-3-O-gallate-monopalmitate. J. molec. Genet. Med. 2009; 3: 195–197.
- 303. *Kalenik B., Sawicka R., Góra-Sochacka A., Sirko A.* Influenza prevention and treatment by passive immunization. Acta biochim. Pol. 2014; 61 (3): 573–587.
- 304. *Kapikian A.Z., Shope R.E.* Rotaviruses, reoviruses, coltiviruses, and orbiviruses // In: Baron S. (ed.). Medical Microbiology (4th ed.). Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.
- 305. *Karlsson E. K., Kwiatkowski D. P., Sabeti P. C.* Natural selection and infectious disease in human populations. Nat. Rev. Genet. 2014; 15 (6): 379–393.
- 306. Karpenko I., Deev S., Kiselev O. et al. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel azolo-1,2,4-triazine-derived inhibitor of

- influenza A and B virus replication. Antimicrob. Agents Chemother. 2010; 54 (5): 2017–2022.
- 307. *Katsnelson M.A., Rucker L. G., Russo H.M., Dubyak G. R.* K⁺ efflux agonists induce NLRP3 inflammasome activation independently of Ca²⁺ signaling. J. Immunol. 2015; 194 (8): 3937–3952.
- 308. *Kawaoka Y., Krauss S., Webster R. G.* Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. J. Virol. 1989; 63: 4603–4638.
- 309. *Keech M., Beardsworth P.* The impact of influenza on working days lost: a review of the literature. Pharmacoeconomics. 2008; 26 (11): 911–924.
- 310. Khaitov M. R., Laza-Stanca V., Edwards M. R. et al. Respiratory virus induction of alpha-, beta-and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. Allergy. 2009; 64 (3): 375–386.
- 311. *Khurana S.* Development and regulation of novel influenza virus vaccines: a united states young scientist perspective. Vaccine. 2018; 6 (2): 24.
- 312. *Kido H., Okumura Y., Yamada H. et al.* Proteases essential for human influenza virus entry into cells and their inhibitors as potential therapeutic agents. Curr. Pharm. Des. 2007; 13 (4): 405–414.
- 313. *Kilbourne E. D.* Influenza pandemics of the 20th century. Emerg. infect. Dis. 2006; 12 (1): 9–14.
- 314. Kim E., Jhun H., Kim J. et al. Species specific antiviral activity of porcine interferon-α8 (IFNα8). Immune netw. 2017; 17 (6): 424–436.
- 315. Kim Y., Kim H., Bae S. et al. Vitamin C Is an essential factor on the antiviral immune responses through the production of interferon- α/β at the initial stage of influenza A virus (H3N2). Infection. Immune netw. 2013; 13 (2): 70–74.
- 316. *Kiseleva I., Dubrovina I., Bazhenova E. et al.* Possible outcomes of reassortment in vivo between wild type and live attenuated influenza vaccine strains. Vaccine. 2012; 30 (51): 7395–7399.
- 317. *Klinger-Gratz P.P., Ralvenius W.T., Neumann E. et al.* acetaminophen relieves inflammatory pain through CB (1) cannabinoid receptors in the rostral ventromedial medulla. J. neurosci. 2018; 38 (2): 322–334.
- 318. *Klinkhammer J., Schnepf D., Ye L. et al.* IFN-λ prevents influenza virus spread from the upperairways to the lungs and limits virus transmission. Elife. 2018; 7: e33354.
- 319. *Kolli D., Velayutham T.S., Casola A.* Host-viral interactions: role of pattern recognition receptors (PRRs) in human pneumovirus infections. Pathogens. 2013; 2 (2): 232–263.
- 320. *Kong W., Wang F., Dong B. et al.* Novel reassortant influenza viruses between pandemic (H1N1) 2009 and other influenza viruses pose a risk to public health. Microbiol. pathog. 2015; 89: 62–72.

- 321. Kong W., Liu Q., Sun Y. et al. Transmission and pathogenicity of novelreassortants derived from Eurasian avian-like and 2009 pandemic H1N1 influenzaviruses in mice and guinea pigs. Sci. Rep. 2016; 6: 27067.
- 322. Kontsek P., Karayianni-Vasconcelos G., Kontseková E. The human interferon system: characterization and classification after discovery of novel members. Acta virol. 2003; 47 (4): 201–215.
- 323. *Koszalka P., Tilmanis D., Hurt A. C.* Influenza antivirals currently in late-phase clinical trial. Influenza Other Respir. Viruses. 2017; 11 (3): 240–246.
- 324. Kotenko S. V. IFN-λs. Curr. Opin. Immunol. 2011; 23(5): 583–590.
- 325. Kotenko S. V., Durbin J. E. Contribution of type III interferons to antiviral immunity: location, location, location. J. biol. Chem. 2017; 292 (18): 7295–7303.
- 326. *Kotenko S. V., Gallagher G., Baurin V. V. et al.* IFN-lambdas mediate antiviral protectionthrough a distinct class II cytokine receptor complex. Nat. Immunol. 2003; 4 (1): 69–77.
- 327. *Kramer M. J., Cleeland R., Grunberg E.* Antiviral activity of 10-carboxymeth-yl-9-acridanone. Antimicrob. Agents chemother. 1976; 9 (2): 233–238.
- 328. *Kreijtz J. H., Suezer Y., De Mutsert G. et al.* Preclinical evaluation of a modified vaccinia virus Ankara (MVA)-based vaccine against influenza A/H5N1 viruses. Vaccine. 2009; 27: 6296–6299.
- 329. Kretzschmar E., Muckenfuss H., Pfleiderer M. Official batch control of influenza vaccines: Is it still useful? Vaccine. 2018; 36 (17): 2364–2370.
- 330. *Król E., Rychłowska M., Szewczyk B.* Antivirals current trends in fighting influenza. Acta biochim. pol. 2014; 61 (3): 495–504.
- 331. Krueger R. F., Mayer G. D. Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent. Science. 1970; 169 (3951): 1213–1215.
- 332. Krueger R. F., Mayer G. D., Yoshimura S., Ludwig K. A. In vivo evaluations of tilorone hydrochloride against Semliki Forest virus. Antimicrob. Agents. chemother. (Bethesda). 1970; 10: 486–490.
- 333. *Krug R. M.* Functions of the influenza A virus NS1 protein in antiviral defense. Curr. Opin. Virol. 2015; 12: 1–6.
- 334. *Kubar O. I., Brjantseva E. A., Nikitina L. E., Zlydnikov D. M.* The importance of virus drug-resistance in the treatment of influenza with rimantadine. Antiviral. Res. 1989; 11 (5–6): 313–315.
- 335. *Kumar A., Meldgaard T. S., Bertholet S.* Novel Platforms for the Development of a Universal Influenza Vaccine. Front. Immunol. 2018;9: 600.
- 336. *Kuriakose T., Kanneganti T.D.* Regulation and functions of NLRP3 inflammasome during influenza virus infection. Molec. immunol. 2017; 86: 56–64.
- 337. Kuznetsov N. Y., Tikhov R. M., Godovikov I. A. et al. Stereoselective synthesis of novel adamantine derivatives with high potency against rimantadineresistant influenza A virus strains. Org. biomolec. Chem. 2017; 15 (15): 3152–3157.

- 338. *Kuzuhara T., Iwai Y., Takahashi H. et al.* Green tea catechins inhibit the endonuclease activity of influenza A virus RNA polymerase. PLoS Curr. 2009; 1: RRN1052.
- 339. *La Gruta N. L., Turner S. J.* T cell mediated immunity to influenza: mechanisms of viral control. Trends Immunol. 2014; 35 (8): 396–402.
- 340. Laborda P., Wang S. Y., Voglmeir J. Influenza neuraminidase inhibitors: synthetic approaches, derivatives and biological activity. Molecules. 2016; 21 (11): pii: E1513.
- 341. *Lakdawala S. S., Lamirande E. W., Suguitan A. L. Jr. et al.* Eurasian-origin gene segments contribute to the transmissibility, aerosol release, and morphology of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. PLoS pathog. 2011; 7: e1002443.
- 342. Lam W. Y., Tang J. W., Yeung A. C. et al. Avian influenza virus A/HK/483/97 (H5N1) NS1 protein induces apoptosis in human airway epithelial cells. J. Virol. 2008; 82 (6): 2741.
- 343. *Laporte M., Naesens L.* Airway proteases: an emerging drug target for influenza and other respiratory virus infections. Curr. Opin. Virol. 2017; 24: 16–24.
- 344. *Larsen D. L., Karasin A., Zuckermann F., Olsen C. W.* Systemic and mucosal immune responses to H1N1 influenza virus infection in pigs. Vet. Microbiol. 2000; 74: 117–131.
- 345. *Lau Y.F., Koh W.V., Kan C. et al.* Epidemiologic analysis of respiratory viral infections among Singapore military servicemen in 2016. BMC infect. Dis. 2018; 18 (1): 123.
- 346. *Leary T.* The use of influenza vaccine in the present epidemic. Amer. J. publ. Hlth. 1918; 8 (10): 754–768.
- 347. *Lee W.M., Lemanske R. F. Jr., Evans M. D. et al.* Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity. Amer. J. Resp. crit. Care med. 2012; 186: 886–891.
- 348. *Leneva I.A.*, *Falynskova I.N.*, *Makhmudova N.R. et al.* Umifenovir susceptibility monitoring and characterization of influenza viruses isolated during ARBITR clinical study. J. med. Virol. 2019; 91 (4): 588–597.
- 349. Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of arbidolresistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of antiinfluenza action of arbidol. Antiviral. Res. 2009; 81 (2): 132–140.
- 350. Li F., Ma C., Wang J. Inhibitors targeting the influenza virus hemagglutinin Curr. med. Chem. 2015; 22 (11): 1361–1382.
- 351. *Li H., Cao B.* Pandemic and avian influenza a viruses in humans: epi-demiology, virology, clinical characteristics, and treatment strategy. Clin. chest Med. 2017; 38(1): 59–70.
- 352. *Li S., Min J. Y., Krug R. M., Sen G. C.* Binding of the influenza A virus NS1 protein to PKR mediates the inhibition of its activation by either PACT or double-stranded RNA. Virology. 2006; 349: 13–21.

- 353. *Li S., Yue J., Dong B. R. et al.* Acetaminophen (paracetamol) for the common cold in adults. Cochrane database syst. rev. 2013; (7): CD008800.
- 354. *Li S. F., Gong M. J., Zhao F. R. et al.* Type I interferons: distinct biological activities and current applications for viral infection. Cell physiol. Biochem. 2018; 51 (5): 2377–2396.
- 355. *Li Z.-N.*, *Lin S.-C.*, *Carney P.J. et al.* IgM, IgG, and IgA antibody responses to influenza a (h1n1)pdm09 hemagglutinin in infected persons during the first wave of the 2009 pandemic in the united states. Clin. Vaccin. Immunol. 2014; 21 (8): 1054 –1060.
- 356. *Lillie P.J., Berthoud T.K., Powell T.J. et al.* Preliminary assessment of the efficacy of a T-cell-based influenza vaccine, MVA-NP+M1, in humans. Clin. infect. Dis. 2012; 55: 19–25.
- 357. *Lim H., In H.J., Lee J. A. et al.* The immunogenicity and protection effect of an inactivated coxsackievirus A6, A10, and A16 vaccine against hand, foot, and mouth disease. Vaccine. 2018: 36 (24): 3445–3452.
- 358. *Lin M. R., Yang S. L., Gong Y. N. et al.* Clinical and molecular features of adenovirus type 2, 3, and 7 infections in children in an outbreak in Taiwan, 2011. Clin. microbiol. Infect. 2017; 23 (2): 110–116.
- 359. *Lin Y.P., Gregory V., Bennett M., Hay A.* Recent changes among human influenza viruses. Virus Res. 2004; 103: 47–52.
- 360. *Liu C., Mo L., Niu Y. et al.* The role of reactive oxygen species and autophagy in periodontitis and their potential linkage. Front. Physiol. 2017; 8: 439.
- 361. *Liu Q., Xiong H.R., Lu L. et al.* Antiviral and anti-inflammatory activity of arbidol hydrochloride in influenza A (H1N1) virus infection. Acta Pharmacol. Sin. 2013; 34 (8): 1075–1083.
- 362. *Liu Q.*, *Zhou Y.H.*, *Yang Z.Q.* The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. Cell. molec. Immunol. 2016; 13 (1): 3–10.
- 363. *Liu Y.X.* Control of spermatogenesis in primate and prospect of male contraception. Arch. Androl. 2005; 51 (2): 77–92.
- 364. Lorcy S., Gaudy-Marqueste C., Botta D. et al. Effets secondaires cutanés de l'association télaprévir/peg-interféron/ribavirine pour le traitement de l'hépatite C chronique: étude prospective d'une cohorte multicentrique. Ann. derm. Vénéréol. 2016; 143 (5): 336–346.
- 365. *Lund J., Sato A., Akira S. et al.* Toll-like receptor 9-mediated recognition of Herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells. J. exp. Med. 2003; 198 (3): 513–520.
- 366. *Luoto R., Jartti T., Ruuskanen O. et al.* Review of the clinical significance of respiratory virus infections in newborn infants. Acta Paediat. 2016; 105 (10): 1132–1139.
- 367. *Maggi S.* Vaccination and healthy aging. Expert Rev. Vaccines. 2010; 9 (3 Suppl.): 3–6.

- 368. *Mahlakõiv T., Hernandez P., Gronke K. et al.* Leukocyte-derived IFN-α/β and epithelial IFN-λ constitute a compartmentalized mucosal defense system that restricts enteric virus infections. PLoS Pathog. 2015; 11: e1004782.
- 369. *Malerba M., Ragnoli B.* Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. Expert opin. Drug metab. Toxicol. 2008; 4 (8): 1119–1129.
- 370. *Mallory R. M., Yu J., Kameo S. et al.* The safety and efficacy of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in Japanese children aged 2–18 years: Results of two phase 3 studies. Influenza other Resp. Viruses. 2018; 2 (4): 438–445.
- 371. *Manini I., Trombetta C.M., Lazzeri G. et al.* Egg-independent influenza vaccines and vaccine candidates. Vaccine (Basel). 2017; 5: 18.
- 372. *Mann H. B., Whitney D. R.* On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. Ann. math. Stat. 1947; (18): 50–60.
- 373. *Manzoor R., Igarashi M., Takada A.* Influenza A virus M2 protein: roles from ingress to egress. Int. J. molec. Sci. 2017; 18 (12): pii: E2649.
- 374. *Marcus P.I., Rojek J.M., Sekellick M.J.* Interferon induction and/or production and its suppression by influenza A viruses. J. Virol. 2005; 79: 2880–2890.
- 375. *Marian C. V., Mihăescu G.* Diversificarea virusurilor gripale. Soc. Româna Microbiol. 2009; 54 (2): 117–123.
- 376. *Martin E. T., Kuypers J., Chu H. Y. et al.* Heterotypic infection and spread of Rhinovirus A, B, and C among child care attendees. J. infect. Dis. 2018; 218 (6): 848–855.
- 377. *Martini M., Gazzaniga V., Bragazzi N.L., Barberis I.* The Spanish Influenza Pandemic: a lesson from history 100 years after 1918 J. prev. Med. hyg. 2019; 60 (1): E64–E67.
- 378. *Masip M., Tuneu L., Pagès N. et al.* Prevalence and detection of neuropsychiatric adverse effects during hepatitis C treatment. Int. J. clin. Pharm. 2015; 37 (6): 1143–1151.
- 379. *Maxwell S.R.* Tamiflu and neuropsychiatric disturbance in adolescents. Brit. med. J. 2007; 334: 1232–1233.
- 380. *Mayer G.D., Krueger R.F.* Tilorone hydrochloride: mode of action. Science. 1970; 169 (3951): 1214–1215.
- 381. *Mazanec M.B., Coudret C.L., Fletcher D.R.* Intracellular neutralization of influenza virus by immunoglobulin a anti-hemagglutinin monoclonal antibodies. J. Virol. 1995; 69: 1339–1343.
- 382. *McAuley J.L., Gilbertson B.P., Trifkovic S.* Influenza virus neuraminidase structure and functions. Front. Microbiol. 2019;10: 39.
- 383. *McKimm-Breschkin J.L.* Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. Influenza other Resp. Viruses. 2013; (7 Suppl. 1): 25–36.
- 384. *McKinstry K. K., Strutt T.M., Kuang Y. et al.* Memory CD4⁺ T cells protect against influenza through multiple synergizing mechanisms. J. clin. Invest. 2012; 122 (8): 2847–2856.

- 385. *Merler S., Ajelli M., Pugliese A., Ferguson N.M.* Determinants of the spatiotemporal dynamics of the 2009 H1N1 pandemic in Europe: Implications for real-time modelling. PLoS comput. Biol. 2011; 7: e1002205.
- 386. *Mifsud E. J., Hayden F. G., Hurt A.* Antivirals targeting the polymerase complex of influenza viruses. Antiviral Res. 2019;169:104545.
- 387. *Mishra B*. 2015 resurgence of influenza a (H1N1) 09: Smoldering pandemic in India? J. glob. infect. Dis. 2015; 7: 56–59.
- 388. *Moffitt H. C.* Clinical Features of Influenza Since the Pandemic of 1889–1890. Cal. State J. med. 1908; 6 (9): 308–312.
- 389. *Mooney A.J., Li Z., Gabbard J.D. et al.* Recombinant parainfluenza virus 5 vaccine encoding the influenza virus hemagglutinin protects against H5N1 highly pathogenic avian influenza virus infection following intranasal or intramuscular vaccination of BALB/c mice. J. Virol. 2013: 87: 363–371.
- 390. *Moorthy N.S., Poongavanam V., Pratheepa V.* Viral M2 ion channel protein: a promising target for anti-influenza drug discovery. Mini Rev. med. Chem. 2014; 14 (10): 819–830.
- 391. *Mordstein M., Kochs G., Dumoutier L. et al.* Interferon-lambda contributes to innate immunity of mice against influenza A virus but not against hepatotropic viruses. PLoS pathog. 2008; 4 (9): e1000151.
- 392. Munoz-Planillo R., Kuffa P., Martínez-Colón G. et al. K(+) efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. Immunity. 2013; 38: 1142–1153.
- 393. Musso D., Gubler D. J. Zika Virus. Clin. microbiol. Rev. 2016; 29(3): 487–524.
- 394. *Nagappan A., Park K. I., Park H. S. et al.* Vitamin C induces apoptosis in AGS cells by down-regulation of 14-3-3σ via a mitochondrial dependent pathway. Food. chem. 2012; 135 (3): 1920–1928.
- 395. Nakatsu S., Murakami S., Shindo K. et al. Influenza C and D Viruses Package Eight Organized Ribonucleoprotein Complexes J. Virol. 2018; 92 (6): pii: e02084-17.
- 396. *Narasaraju T., Yang E., Samy R. P. et al.* Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis. Amer. J. Pathol. 2011; 179 (1): 199–210.
- 397. *Nedland H., Wollman J., Sreenivasan C. et al.* Serological evidence for the cocirculation of two lineages of influenza D viruses in equine populations of the Midwest United States. Zoonoses publ. Hlth. 2018; 65 (1).
- 398. *Negishi H., Taniguchi T., Yanai H.* The Interferon (IFN) class of cytokines and the IFN regulatory factor (IRF) transcription factor family. Cold Spring Harb. perspect. Biol. 2018; 10 (11): pii: a028423.
- 399. *Neirynck S., Deroo T., Saelens X. et al.* A universal influenza A vaccine based on the extracellular domain of the M2 protein. Natur. med. 1999; 5: 1157–1163.
- 400. Nemerow G.R., Stewart P.L. Reddy Structure of Human Adenovirus. Curr. opin. Virol. 2012; 2 (2): 115–121.

- 401. *Netea M. G., Van der Meer J. W., Kullberg B. J.* Toll-like receptors as an escape mechanism from the host defense. Trends microbiol. 2004; 12 (11): 484–488.
- 402. *Neu K. E., Dunand C. J. H., Wilson P. C.* Heads, stalks and everything else: how can antibodies eradicate influenza as a human disease? Curr. opin. Immunol. 2016; 42: 48–55.
- 403. *Neuman B. W., Kiss G., Kunding A. H. et al.* A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology J. struct. Biol. 2011; 174, (1): 1–22.
- 404. *Nguyen M. L., Hatton L., Li J. et al.* Dynamic regulation of permissive histone modifications and GATA3 binding underpinacquisition of granzyme A expression by virus-specific CD8 (+) T cells. Europ. J. Immunol. 2016; 46 (2): 307–318.
- 405. *Nicholls J. M.* The battle between influenza and the innate immune response in the human respiratory tract. Infect. Chemother. 2013; 45 (1): 11–21.
- 406. *Nicholls J. M., Bourne A. J., Chen H. et al.* Sialic acid receptor detection in the human respiratory tract: evidence for widespread distribution of potential binding sites for human and avian influenza viruses. Respir. Res. 2007; 8: 73.
- 407. *Nickol M. E., Kindrachuk J.* A year of terror and a century of reflection: perspectives on the great influenza pandemic of 1918–1919. BMC infect. Dis. 2019; 19: 117.
- 408. *Nobata K., Fujimura M., Ishiura Y. et al.* Ambroxol for the prevention of acute upper respiratory disease. Clin. exp. Med. 2006; 6 (2):79–83.
- 409. *Noshi T., Kitano M., Taniguchi K. et al.* In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. Antiviral Res. 2018; 160: 109–117.
- 410. *Noton S.L., Medcalf E., Fisher D. et al.* Identification of the domains of the influenza A virus M1 matrix protein required for NP binding, oligomerization and incorporation into virions. J. genet. Virol. 2007; 88: 2280–2290.
- 411. *Null D.Jr., Pollara B., Dennehy P.H. et al.* Safety and immunogenicity of palivizumab (Synagis) administered for two seasons. Pediat. infect. Dis. J. 2005; 24: 1021–1033.
- 412. *Nunes M. C., Madhi S. A.* Prevention of influenza-related illness in young infants by maternal vaccination during pregnancy [version 1; referees: 2 approved] F1000. 2018; 7: 122.
- 413. Obando-Pacheco P., Justicia-Grande A.J., Rivero-Calle I. et al. Respiratory syncytial virus seasonality: A global overview. J. infect. Dis. 2018; 217 (9): 1356–1364.
- 414. *Odendall C., Kagan J. C.* The unique regulation and functions of type III interferons in antiviral immunity. Curr. opin. Virol. 2015; 12: 47–52.
- 415. *Ohuchi M., Asaoka N., Sakai T., Ohuchi R.* Roles of neuraminidase in the initial stage of influenza virus infection. Microbes infect. 8 (2006) 1287–1293.
- 416. *Okomo-Adhiambo M., Fry A.M., Su S. et al.* Oseltamivir-resistant influenza A (H1N1)pdm09 viruses, United States, 2013–14. Emerg. infect. Dis. 2015; 21 (1): 136–141.

- 417. *Organ E. L., Rubin D. H.* Pathogenesis of reovirus gastrointestinal and hepatobiliary disease. Curr. top. Microbiol. Immunol. 1998; 233 (Pt 2): 67–83.
- 418. Osterhaus A.D., Rimmelzwaan G.F., Martina B.E. et al. Influenza B virus in seals. Science. 2000; 288: 1051–1053.
- 419. *Padayatty S. J., Katz A., Wang Y. et al.* Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. J. amer. College nut. 2003; 22 (1): 18–35.
- 420. *Palese P., Shaw M.L.* Orthomyxoviridae: the viruses and their replication // In: Knipe D. M., Howley P. M. (ed.). Fields virology. Williams & Wilkins, 2007.
- 421. *Palgen J. L., Jurgens E. M., Moscona A. et al.* Unity in diversity: shared mechanism of entry among paramyxoviruses. Prog. molec. Biol. transl. Sci. 2015; 129: 1–32.
- 422. *Palmenberg A. C.* Rhinovirus C, asthma, and cell surface expression of virus receptor CDHR3 J. Virol. 2017; 91 (7): e00072–17.
- 423. *Palmenberg A. C., Spiro D., Kuzmickas R. et al.* Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. Science. 2009; 324: 55–59.
- 424. *Panda S., Mohakud N. K., Pena L., Kumar S.* Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. Int. J. infect. Dis. 2014; 25: 45–52.
- 425. *Papadopoulos N. G., Megremis S., Kitsioulis N. A.* Promising approaches for the treatment and prevention of viral respiratory illnesses. J. Allergy. clin. Immunol. 2017; 140 (4): 921–932.
- 426. *Pappas D. E., Hendley J. O., Hayden F. G., Winther B.* Symptom profile of common colds in school-aged children. Pediat. infect. Dis. J. 2008; 27: 8–11.
- 427. *Pappas G., Kiriaze I.J., Falagas M.E.* Insights into infectious disease in the era of Hippocrates. Int. J. infect. Dis. 2008; 12 (4): 347–350.
- 428. *Parzmair G.P., Gereke M., Haberkorn O. et al.* ADAP plays a pivotal role in CD4⁺ T cell activation but is only marginally involved in CD8⁺ T cell activation, differentiation, and immunity to pathogens. J. leukoc. Biol. 2017; 101 (2): 407–419.
- 429. *Passali D., Spinosi M. C., Crisanti A.* Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. Multidiscip. Resp. Med. 2016 2; 11: 18.
- 430. *Paul M. C., Vergne T., Mulatti P. et al.* Editorial: Epidemiology of Avian Influenza Viruses. Front. Vet. Sci. 2019; 6: 150.
- 431. Pauling L. Vitamin C and the common cold. San Francisco: Freeman, 1970.
- 432. *Perdue M. L., Arnold F., Li S. et al.* The future of cell culture-based influenza vaccine production. Expert. Rev. Vaccine. 2011; 10: 1183–1194.
- 433. *Pervolaraki K., Stanifer M. L., Münchau S. et al.* Type I and type III Interferons display different dependency on mitogen-activated protein kinases to mount an antiviral state in the human gut. Front. Immunol. 2017; 8: 459.
- 434. *Peteranderl C., Herold S., Schmoldt C.* Human influenza virus infections. Semin. Resp. Crit. Care Med. 2016; 37 (4): 487–500.

- 435. Peteranderl C., Morales-Nebreda L., Selvakumar B. et al. Macrophage-epithelial paracrine crosstalk inhibits lung edema clearance during influenza infection. J. clin. Invest. 2016; 126 (4): 1566–1580.
- 436. *Petrescu A.* Secretory antibodies in respiratory virus infections. Virologie. 1984; 35 (2): 133–138.
- 437. *Pétrilli V., Papin S., Dostert C. et al.* Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration. Cell. Death. differ. 2007; 14 (9): 1583–1589.
- 438. *Petrova V.N.*, *Reingold A*. The evolution of seasonal influenza viruses. Nat. Rev. Microbiol. 2018; 16 (1): 47–60.
- 439. *Pipkin M. E., Sacks J. A., Cruz-Guilloty F. et al.* Interleukin-2 and inflammation induce distinct transcriptional programs that promote the differentiation of effector cytolytic T cells. Immunity. 2010; 32 (1): 79–90.
- 440. *Platanias L. C.* Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. Nat. Rev. Immunol. 2005; 5 (5): 375–386.
- 441. *Poehling K.A., Caspard H., Peters T.R. et al.* 2015–2016 Vaccine Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccines in Children in the United States. Clin. infect. Dis. 2018; 66 (5): 665–672.
- 442. *Poon L. L., Guan Y., Nicholls J. M. et al.* The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome. Lancet. infect. Dis. 2004; 4: 663–671.
- 443. *Pott J., Mahlakõiv T., Mordstein M. et al.* IFN-lambda determines the intestinal epithelial antiviral host defense. Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2011; 108: 7944–7949.
- 444. *Potter C. W.* A history of influenza. J. appl. volume Microbiol. 2001; 91 (4): 572–579.
- 445. *Pratter M. R.* Cough and the common cold: ACCP evidence-based clinical practiceguidelines. Chest. 2006; 129 (1 Suppl.): 72S–74S.
- 446. *Próchnicki T., Latz E.* Inflammasomes on the crossroads of innate immune recognition and metabolic control. Cell metab. 2017; 26 (1): 71–93.
- 447. *Radke J. R.*, *Cook J. L.* Human adenovirus infections: update and consideration of mechanisms of viral persistence. Curr. opin. Infect. Dis. 2018; 31 (3): 251–256.
- 448. *Ramiro D., Garcia S., Casado Y. et al.* Age-specific excess mortality patterns and transmissibility during the 1889–1890 influenza pandemic in Madrid, Spain. Ann. Epidem. 2018; 28 (5): 267–272.
- 449. Rangelmoreno J., Carragher D.M., Misra R.S. et al. B cells promote resistance to heterosubtypic strains of influenza via multiple mechanisms. J. Immunol. 2008; 180 (1): 454–463.
- 450. Reading P.C., Tate M.D., Pickett D.L., Brooks A.G. Glycosylation as a target for recognition of influenza viruses by the innate immune system. Adv. exp. med. Biol. 2007; 598: 279–292.
- 451. *Reece P.A.* Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses. J. med. Virol. 2007; 79 (10): 1577–1586.

- 452. *Reichert T., Chowell G., McCullers J.A.* The age distribution of mortality due to influenza: pandemic and peripandemic. BMC med. 2012; 10: 162.
- 453. *Reid A. H., Fanning T. G., Hultin J. V., Taubenberger J. K.* Origin and evolution of the 1918 «Spanish» influenza virus hemagglutinin gene. Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1999; 96: 1651–1656.
- 454. *Reina J., Reina N.* Favipiravir, un nuevo concepto de fármaco antiviral frente a los virus gripales. Rev. esp. Quimioter. 2017; 30 (2): 79–83.
- 455. *Renegar K.B., Small P.A. Jr.* Passive transfer of local immunity to influenza virus infection by IgA antibody. J. Immunol. 1991; 146: 1972.
- 456. Renegar K.B., Small P.A., Boykins L.G., Wright P.F. Role of IgA versus IgG in the control of influenza viral infection in the murine respiratory tract. J. Immunol. 2004; 173 (3): 1978–1986.
- 457. Report on the Deliberation Results. 2014; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.
- 458. *Rey-Carrizo M.*, *Gazzarrini S.*, *Llabrés S. et al.* New polycyclic dual inhibitors of the wild type and the V27A mutant M2 channel of the influenza A virus with unexpected binding mode. Europ. J. med. Chem. 2015; 96: 318–329.
- 459. *Richard S.A.*, *Sugaya N.*, *Simonsen L. et al.* A comparative study of the 1918–1920 influenza pandemic in Japan, USA and UK: mortality impact and implications for pandemic planning. Epidem. infect. 2009; 137 (8): 1062–1072.
- 460. Robledo-Aceves M., Moreno-Peregrina M.J., Velarde-Rivera F. et al. Risk factors for severe bronchiolitis caused by respiratory virus infections among Mexican children in an emergency department. Medicine (Baltimore). 2018; 97 (9): e0057.
- 461. Rodrigue-Gervais I. G., Labbé K., Dagenais M. et al. Cellular inhibitor of apoptosis protein cIAP2 protects against pulmonary tissue necrosis during influenza virus infection to promote host survival. Cell. host Microbe. 2014; 15 (1): 23–35.
- 462. *Rodriguez-Fernandez R., Tapia L.I., Yang C.F. et al.* Respiratory syncytial virus genotypes, host immune profiles, and disease severity in young children hospitalized with bronchiolitis. J. infect. Dis. 2017; 217 (1): 24–34.
- 463. Rosenberg M.R., Casarotto M.G. Coexistence of two adamantane binding sites in the influenza A M2 ion channel. PNAS, 2010; 107 (31) 13866–13871.
- 464. *Routes J. M.* Adenovirus E1A inhibits IFN-induced resistance to cytolysis by natural killer cells. J. Immunol. 1993; 150 (10): 4315–4322.
- 465. *Rubin B. K.* Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. Resp. Care. 2007; 52 (7): 859–865.
- 466. *Ruigrok R., Baudin F., Petit I., Weissenhorn W.* Role of influenza virus M1 protein in the viral budding process. Int. Congress Series. 2001; 1219: 397–404.
- 467. *Rusu G., Dănilă G., Nechifor M.* Producerea benzimidazelor cu antigripale și trombocitariene antiagregante. Rev. med. chir. Soc. med. nat. Iasi. 1993; 97 (2): 269–271.

- 468. *Rux J. J., Burnett R. M.* Adenovirus Structure. Human gene ther. 2004; 15 (12): 1167–1176.
- 469. Saffarzadeh M., Juenemann C., Queisser M.A. et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. PLoS one. 2012; 7 (2): e32366.
- 470. *Salk J. E., Lavin G. I., Francis T.* The antigenic potency of epidemic influenza virus following inactivation by ultraviolet radiation. J. exp. Med. 1940; 72 (6): 729–745.
- 471. *Samji T.* Influenza A: understanding the viral life cycle. Yale. J. biol. Med. 2009; 82 (4): 153–159.
- 472. *Samson M.*, *Pizzorno A.*, *Abed Y.*, *Boivin G.* Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. Antiviral Res. 2013; 98: 174–185.
- 473. *Sarvestani S. T., McAuley J. L.* The role of the NLRP3 inflammasome in regulation of antiviral responses to influenza A virus infection. Antiviral Res. 2017; 148: 32–42.
- 474. *Sasazuki S., Sasaki S., Tsubono Y. et al.* Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial. Europ. J. clin. Nutr. 2006; 60 (1): 9–17.
- 475. Sato S., Li K., Kameyama T., Hayashi T. et al. The RNA sensor RIG-I dually functions as an innate sensor and direct antiviral factor for hepatitis B virus. Immunity. 2015; 42: 123–132.
- 476. Saunders-Hastings P.R., Krewski D. Reviewing the History of Pandemic Influenza: Understanding Patterns of Emergence and Transmission. Pathogens. 2016; 5 (4): 66.
- 477. Sautto G.A., Kirchenbaum G.A., Ross T.M. Towards a universal influenza vaccine: different approaches for one goal. PLoS one. 2016; 11 (10): e0164296.
- 478. *Schnell J. R., Chou J. J.* Structure and mechanism of the M2 proton channel of influenza A virus. Nature. 2008; 451 (7178): 591–595.
- 479. *Schorn C., Frey B., Lauber K. et al.* Sodium overload and water influx activate the NLRP3 inflammasome. J. biol. Chem. 2011; 286 (1): 35–41.
- 480. *Schotsaert M., García-Sastre A.* Inactivated influenza virus vaccines: the future of TIV and QIV. Curr. opin. Virol. 2017; 23: 102–106.
- 481. Schröfelbauer B., Raffetseder J., Hauner M. et al. Glycyrrhizin, the main active compound in liquorice, attenuates pro-inflammatory responses by interfering with membrane-dependent receptor signalling. Biochem. J. 2009; 421 (3): 473–482.
- 482. Seemungal T.A. R., Harper-Owen R., Bhowmik A. et al. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Europ. Resp. 2000; J16 (4): 677–683.
- 483. *Segura E., Villadangos J.A.* Antigen presentation by dendritic cells in vivo. Curr. opin. Immunol. 2009; 21: 105–110.
- 484. *Sellers S. A., Hagan R. S., Hayden F. G., Fischer W. A.* 2nd. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. Influenza other Resp. Viruses. 2017; 11 (5): 372–393.

- 485. Seo S.H., Hoffmann E., Webster R. G. Lethal H5N1 influenza viruses escape host antiviral cytokine responses. Nat. Med. 2002; 8: 950–954.
- 486. *Shin W.J., Seong B.L.* Type II transmembrane serine proteases as potential target for anti-influenza drug discovery. Expert. opin. Drug. Discov. 2017; 12 (11): 1139–1152.
- 487. *Shope R. E.* Immunization experiments with swine influenza virus. J. exp. Med. 1936; 64 (1): 47–61.
- 488. *Short K. R., Kedzierska K., Van de Sandt C. E.* Back to the future: lessons learned from the 1918 influenza pandemic. Front. cell. infect. Microbiol. 2018; 8: 343.
- 489. Short K. R., Veeris R., Leijten L. M. et al. Proinflammatory cytokine responses in extra-respiratory tissues during severe influenza. J. infect. Dis. 2017; 216 (7): 829–833.
- 490. Shrestha S., Foxman B., Weinberger D.M. et al. Identifying the interaction between influenza and pneumococcal pneumonia using incidence data. Sci. transl. Med. 2013; 5 (191): 191ra84.
- 491. *Siddique Y. H., Beg T., Afzal M.* Protective effect of ascorbic acid against oxidative damage induced by hydrogen peroxide in cultured human peripheral blood lymphocytes. Indian. J. clin. Biochem. 2009; 24 (3): 294–300.
- 492. Simonsen L., Spreeuwenberg P., Lustig R. et al. The G.C. T. global mortality estimates for the 2009 influenza pandemic from the glamor project: A modeling study. PLoS med. 2013; 10: e1001558.
- 493. Smith J. G., Wiethoff C. M., Stewart P. L., Nemerow G. R. Adenovirus. Curr. top. microbiol. Immunol. 2010; 343: 195–224.
- 494. Smith W., Andrewes C.H., Laidlaw P.P. A virus obtained from influenza patients. Lancet. 1933; 222: 66–68.
- 495. *Snekalatha S., Kanthakumar P.* Ascorbic acid does not modulate potassium currents in cultured human lymphocytes. J. basic clin. Physiol. Pharmacol. 2017; 28 (4): 371–375.
- 496. *Son E. W., Mo S. J., Rhee D. K., Pyo S.* Vitamin C blocks TNF-alpha-induced NF-kappa B activation and ICAM-1 expression in human neuroblastoma cells. Arch. pharm. Res. 2004; 27 (10): 1073–1079.
- 497. *Song J. M., Lee K. H., Seong B. L.* Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus. Antiviral Res. 2005; 68: 66–74.
- 498. *Spada F., Barnes T.M., Greive K.A.* Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids. Austral. J. Dermatol. 2018; 59 (3): e168–e174.
- 499. *Stevaert A., Naesens L.* The Influenza Virus polymerase complex: an update on its structure, functions, and significance for antiviral drug design. Med. Res. Rev. 2016; 36 (6): 1127–1173.
- 500. Stobart C. C., Nosek J. M., Moore M. L. Rhinovirus biology, antigenic diversity, and advancements in the design of a human rhinovirus vaccine. Front. Microbiol. 2017; 5 (8): 2412.

- 501. Stockton W., Chen Y., Jun A. et al. Initial palivizumab dose administration in outpatient clinic after hospital discharge. Pediat. infect. Dis. J. 2018.
- 502. *Stray S.J., Pittman L.B.* Subtype- and antigenic site-specific differences in biophysical influences on evolution of influenza virus hemagglutinin. Virol. J. 2012; 9: 91.
- 503. *Strayer D. R., Carter W. A.* Recombinant and natural human interferons: analysis of the incidence and clinical impact of neutralizing antibodies. J. interferon cytokine Res. 2012; 32 (3): 95–102.
- 504. *Strayer D. R., Carter W. A., Stouch B. C. et al.* Protection from pulmonary tissue damage associated with infection of cynomolgus macaques by highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) by low dose natural human IFN-α administered to the buccal mucosa. Antiviral. Res. 2014; 110: 175–180.
- 505. Strowig T., Henao-Mejia J., Elinav E. et al. Inflammasomes in health and disease. Nature. 2012; 481 (7381): 278–286.
- 506. Su W. C., Yu W. Y., Huang S. H., Lai M. M. C. Ubiquitination of the Cytoplasmic Domain of Influenza A Virus M2 Protein Is Crucial for Production of Infectious Virus Particles. J. Virol. 2018; 92 (4): pii: e01972–17.
- 507. Sulczewski F.B., Liszbinski R.B., Romão P.R.T., Rodrigues Junior L.C. Nanoparticle vaccines against viral infections. Arch. Virol. 2018; 163 (9): 2313–2325.
- 508. Suzuki T., Kawaguchi A., Ainai A. et al. Relationship of the quaternary structure of human secretory IGA to neutralization of influenza virus. Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2015; 112: 7809–7814.
- 509. *Syedbasha M., Egli A.* Interferon lambda: modulating immunity in infectious diseases. Front. Immunol. 2017; 8: 19.
- 510. *Tacken P.J.*, *De Vries I.J.*, *Gijzen K. et al.* Effective induction of naive and recall T-cell responses by targeting antigen to human dendritic cells via a humanized anti-DC-SIGN antibody. Blood. 2005; 106: 1278–1285.
- 511. *Takahashi T., Takaguchi M., Kawakami T., Suzuki T.* Sulfatide regulates caspase-3-independent apoptosis of influenza A virus through viral PB1-F2 protein. PLoS one. 2013; 8 (4): e61092.
- 512. *Takei H., Baba Y., Hisatsune A. et al.* Glycyrrhizin inhibits interleukin-8 production and nuclear factor-kappaB activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors. J. pharmacol. Sci. 2008; 106 (3): 460–468.
- 513. *Takeuchi O., Akira S.* Innate immunity to virus infection. Immunol. rev. 2009; 227: 75–86.
- 514. *Talon J., Horvath C.M., Polley R. et al.* Activation of interferon regulatory factor 3 is inhibited by the influenza A virus NS1 protein. J. Virol. 2000; 74: 7989–7996.
- 515. *Tan P.H.*, *Beutelspacher S. C.*, *Xue S. A. et al.* Modulation of human dendritic-cell function following transduction with viral vectors: implications for gene therapy. Blood. 2005; 105 (10): 3824–3832.

- 516. *Tan P.H., Sagoo P., Chan C. et al.* Inhibition of NF-kappa B and oxidative pathways in human dendritic cells by antioxidative vitamins generates regulatory T cells. J. Immunol. 2005; 174 (12): 7633–7644.
- 517. Tan R. S., Ho B., Leung B. P., Ding J. L. TLR cross-talk confers specificity to innate immunity. Int. rev. immunol. 2014; 33 (6): 443–453.
- 518. *Tang G., Lin X., Qiu Z. et al.* Design and synthesis of benzenesulfonamide derivatives as potent anti-influenza hemagglutinin inhibitors. ACS med. chem. Lett. 2011; 2 (8): 603–607.
- 519. *Tanner W.D., Toth D.J., Gundlapalli A.V.* The pandemic potential of avian influenza A (H7N9) virus: a review. Epidem. infect. 2015; 143 (16): 3359–3374.
- 520. *Tate M.D.*, *Deng Y.M.*, *Jones J.E. et al.* Neutrophils ameliorate lung injury and the development of severe disease during influenza infection. J. Immunol. 2009; 183 (11): 7441–7450.
- 521. *Tate M.D., Ong J.D., Dowling J.K. et al.* Reassessing the role of the NLRP3 inflammasome during pathogenic influenza A virus infection via temporal inhibition. Sci. Rep. 2016; 6: 27912.
- 522. *Taubenberger J. K., Reid A. H., Krafft A. E. et al.* Initial genetic characterization of the 1918 «Spanish» influenza virus. Science. 1997; 275 (5307): 1793–1796.
- 523. *Taubenberger J. K., Morens D. M.* 1918 Influenza: the mother of all pandemics. Emerg. infect. Dis. 2006; 12: 15–22.
- 524. *Taylor J. L., Schoenherr C. K., Grossberg S. E.* High-yield interferon induction by 10-carboxymethyl-9-acridanone in mice and hamsters. Antimicrob. Agents Chemother. 1980; 18 (1): 20–26.
- 525. *Terauchi Y., Sano K., Ainai A. et al.* IgA polymerization contributes to efficient virus neutralization on human upper respiratory mucosa after intranasal inactivated influenza vaccine administration. Hum. Vaccin. Immunother. 2018; 14 (6): 1351–1361.
- 526. *Terry R. D., Marks T.A., Hamilton R. D. et al.* Prevention of tilorone developmental toxicity with progesterone. Teratology. 1992; 46 (3): 237–250.
- 527. *Thelander L., Berg P.* Isolation and characterization of expressible cDNA clones encoding the M1 and M2 subunits of mouse ribonucleotide reductase. Molec. cell biol. 1986; 6 (10): 3433–3442.
- 528. *Thelmo W.L., Levine S.* Renal lesions induced induced by tilorone and an analog. Ultrastructure and acid phosphatase study. Amer. J. Pathol. 1978; 91 (2): 355–360.
- 529. *Thomas M., Bomar P.A.* Upper Respiratory Tract Infection. 201823. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. Интернетресурс http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532961/
- 530. *Thomas P. G., Dash P., Aldridge Jr. J. R. et al.* The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1. Immunity. 2009; 30: 566–575.
- 531. *Thun M.J., Jacobs E.J., Patrono C.* The role of aspirin in cancer prevention. Nat. Rev. clin. Oncol. 2012; 9 (5): 259–267.

- 532. *Tian C., Wang H., Wang W., Luo X.* Influenza vaccination coverage among US children from 2004/2005 to 2015/2016. J. publ. Hlth (Oxf). 2018.
- 533. *Tisa V., Barberis I., Faccio V. et al.* Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. J. prev. Med. Hyg. 2016; 57: E28–33.
- 534. *Toovey S., Rayner C., Prinssen E. et al.* Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. Drug. saf. 2008; 31: 1097–1114.
- 535. *Travis R. R., Machamer C. E.* A single polar residue and distinct membrane topologies impact the function of the infectious bronchitis coronavirus E protein. PLoS path. 2012; 8 (5): e1002674.
- 536. *Tree J. A., Richardson C., Fooks A. R. et al.* Comparison of large-scale mammalian cell culture systems with egg culture for the production of influenza virus A vaccine trains. Vaccine. 2001; 19: 3444–3450.
- 537. *Trevejo J. M., Asmal M., Vingerhoets J. et al.* Pimodivir treatment in adult volunteers experimentally inoculated with live influenza virus: a Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Antivir Ther. 2018; 23 (4): 335–344.
- 538. *Tsang J. S.* Utilizing population variation, vaccination, and systems biology to study human immunology. Trends. Immunol. 2015; 36 (8): 479–493.
- 539. *Tuells J., García-Román V., Duro-Torrijos J. L.* Cobertura de vacunación antigripal (2011–2014) en profesionales sanitarios de dos departamentos de salud de la comunidad valenciana y servicios hospitalarios más vulnerables a la gripe. Rev. esp. Salud. Públ. 2018; 92: e1–e8.
- 540. *Uchide N.*, *Toyoda H.* Antioxidant therapy as a potential approach to severe influenza-associated complications. Molecules. 2011; 16 (3): 2032–2052.
- 541. Van de Sandt C. E., Kreijtz J. H., Geelhoed-Mieras M. M. et al. Differential recognition of influenza a viruses by M158-66 epitope-specific CD8⁺ T cells is determined by extraepitopic amino acid residues. J. Virol. 2015; 90 (2): 1009–1022.
- 542. *Varga Z. T., Grant A., Manicassamy B., Palese P.* Influenza virus protein PB1-F2 inhibits the induction of type I interferon by binding to MAVS and decreasing mitochondrial membrane potential. J. Virol. 2012; 86 (16): 8359–8366.
- 543. *Vasold M.* Die Influenzapandemie von 1782, unter besonderer Berücksichtigung ihrer Vorkommen in der Kaiserstadt Nürnberg. Wurzbg Medizin. Mitt. 2011; 30: 386–417.
- 544. *Vaudry W., Stirling R.* National Advisory Committee on Immunization (NACI). Summary of the NACI Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2017–2018. Can. commun. Dis. Rep. 2017; 43 (5): 96–103.
- 545. Vega-Briceño L. E., Pulgar B. D., Potin S. M. et al. Características clínicas y epidemiológicas de la infección por virus parainfluenza en niños hospitalizados Rev. chil. Infect. 2007; 24 (5): 377–383.

- 546. *Velthuis A.J., Fodor E.* Influenza virus RNA polymerase: insights into the mechanisms of viral RNA synthesis. Nat. rev. Microbiol. 2016; 14 (8): 479–493.
- 547. *Velthuis A.J., Oymans J.* Initiation, elongation, and realignment during influenza virus mRNA synthesis. J. Virol. 2018; 92: e01775–17.
- 548. *Venkataraman S., Prasad B. V.L. S., Selvarajan R.* RNA Dependent RNA polymerases: insights from structure, function and evolution. Viruses. 2018; 10 (2). pii: E76.
- 549. *Venkatesan S., Myles P.R., Bolton K.J. et al.* Neuraminidase inhibitors and hospital length of stay: a meta-analysis of individual participant data to determine treatment effectiveness among patients hospitalized with nonfatal 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection. J. infect. Dis. 2019; pii: jiz152.
- 550. *Viboud C., Grais R. F., Lafont B. A. et al.* Multinational influenza seasonal morbidity study groupmultinational impact of the 1968 Hong Kong pandemic: evidence for a smoldering pandemic. J. infect. Dis. 2005; 192: 223–248.
- 551. *Viboud C., Simonsen L., Fuentes R. et al.* Global mortality impact of the 1957–1959 influenza pandemic. J. infect. Dis. 2016; 213: 738–745.
- 552. Vicentini C.B., Guidi E., Lupi S. et al. L'influenza nelle ondate epidemiche del XIX secolo. Infez. med. 2015; 23 (4): 374–389.
- 553. *Voynow J.A., Rubin B.K.* Mucins, mucus, and sputum. Chest. 2009; 135: 505–512.
- 554. *Vries E., Schutten M., Fraaij P. et al.* Influenza virus resistance to antiviral therapy. Adv. Pharmacol. 2013; 67: 217–246.
- 555. Wang H., Li Z. Y., Liu Y. et al. Desmoglein 2 is a receptor for adenovirus serotypes 3, 7, 11 and 14. Nat. med. 2011; 17 (1): 96–104.
- 556. Wang J.M., Gu C.H., Qian Z.M., Jing G.W. Effect of gossypol on testicular blood flow and testosterone production in rats. J. reprod. Fertil. 1984; 71 (1): 127–133.
- 557. Wang J., Oberley-Deegan R., Wang S. et al. Differentiated human alveolar type II cells secrete antiviral IL-29 (IFN-lambda1) in response to influenza A infection. J. Immunol. 2009; 182 (3): 1296–1304.
- 558. Wang K., Xi W., Yang D. et al. Rhinovirus is associated with severe adult community-acquired pneumonia in China. J. Thorac. Dis. 2017; 9 (11): 4502–4511.
- 559. Wang X., Li M., Zheng H. et al. Influenza A virus NS1 protein prevents activation of NF-kappaB and induction of alpha/beta interferon. J. Virol. 2000; 74 (24): 1156–1173.
- 560. Warren-Gash C., Smeeth L., Hayward A.C. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. Lancet infect. Dis. 2009; 9 (10): 601–610.
- 561. *Wasilenko J.L., Lee C.W., Sarmento L. et al.* NP, PB1, and PB2 viral genes contribute to altered replication of H5N1 avian influenza viruses in chickens. J. Virol. 2008; 82 (9): 4544–4553.

- 562. Webster R. G., Bean W.J., Gorman O.T. et al. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol. Rev. 1992; 56 (1): 152–179.
- 563. Webster R. G., Sharp G. B., Claas E. C. Interspecies transmission of influenza viruses. Amer. J. respir. crit. Care. Med. 1995; 152: 25–30.
- 564. *Wedzicha J.A.* Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Proc. amer. thorac. Soc. 2004; 1 (2): 115–120.
- 565. Wegzyn C., Toh L. K., Notario G. et al. Safety and effectiveness of palivizumab in children at high risk of serious disease due to respiratory syncytial virus infection: a systematic review. Infect. Dis. ther. 2014; 3 (2): 133–158.
- 566. Wevera P. C., van Bergenc L. Death from 1918 pandemic influenza during the First World War: a perspective from personal and anecdotal evidence. Influenza other Resp. Vir. 2014; 8 (5): 538–546.
- 567. Whitmire J. K., Tan J. T., Whitton J. L. Interferon-gamma acts directly on CD8⁺ T cells to increase their abundance during virus infection. J. exp. Med. 2005; 201 (7): 1053–1059.
- 568. WHO World Now at the Start of 2009 Influenza Pandemic [(accessed on 23 March 2016)]. Интернет-ресурс: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1 pandemic phase6 20090611/en/
- 569. Wiersma L., Rimmelzwaan G., De Vries R. Developing universal influenza vaccines: hitting the nail, not just on the head. Vaccine (Basel). 2015; 3: 239–262.
- 570. *Williams O. W., Sharafkhaneh A., Kim V. et al.* Airway mucus: From production to secretion. Amer. J. resp. cell. molec. Biol. 2006; 34: 527–536.
- 571. *Wohlbold T.J., Krammer F.* In the shadow of hemagglutinin: a growing interest in influenza viral neuraminidase and its role as a vaccine antigen. Viruses. 2014; 6: 2465–2494.
- 572. *Woo T.* Pharmacology of cough and cold medicines. J. pediat. Hlth Care. 2008; 22 (2): 73-79; quiz 80-82.
- 573. Worden L., Wannier R., N., Hoff A. Projections of epidemic transmission and estimation of vaccination impact during an ongoing Ebola virus disease outbreak in Northeastern Democratic Republic of Congo, as of Feb. 25, 2019. PLoS negl. trop. Dis. 2019; 13 (8): e0007512.
- 574. Wrammert J., Koutsonanos D., Li G. M. et al. Broadly cross-reactive dominate the human B cell response against 2009 pandemic H1N1 influenza virus infection. J. exp. Med. 2011; 208 (1): 181–193.
- 575. Wrammert J., Smith K., Miller J. et al. Rapid cloning of high-affinity human monoclonal antibodies against influenza virus. Nature. 2008; 453: 667–671.
- 576. Wu S., Huang J., Gazzarrini S. et al. Isocyanides as influenza A virus subtype H5N1 wild-type M2 channel inhibitors. Chem. med. 2015;10 (11): 1837–1845.
- 577. Wu S., Metcalf J. P., Wu W. Innate immune response to influenza virus. Curr. opin. Infect Dis. 2011; 24 (3): 235–240.

- 578. *Xia W., Wu Z., Guo C. et al.* Recombinant adenovirus-delivered soluble CD163 and sialoadhesin receptors protected pigs from porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. Vet. Microbiol. 2018; 219: 1–7.
- 579. *Yamashita M., Tomozawa T., Kakuta M. et al.* CS-8958, a prodrug of the new neuraminidase inhibitor R-125489, shows long-acting anti-influenza virus activity. Antimicrob. Agents chemother. 2009; 53 (1): 186–192.
- 580. Yang B., Yao D. F., Ohuchi M. et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. Europ. resp. J. 2002; 19 (5): 952–958.
- 581. Yang S. G., Wo J. E., Li M. W. et al. Construction and cellular immune response induction of HA-based alphavirus replicon vaccines against human-avian influenza (H5N1). Vaccine. 2009; 27: 7451–7458.
- 582. *Yin W., Gorvel L., Zurawski S. et al.* Functional specialty of CD40 and dendritic cell surface lectins for exogenous antigen presentation to CD8 (+) and CD4 (+) T cells. E. biomed. 2016; 5: 46–58.
- 583. *Yinka-Ogunleye A., Aruna O., Dalhat M. et al.* Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: a clinical and epidemiological report. Lancet inf. Dis. 2019;19 (8): 872–879.
- 584. *Yoneyama M., Kikuchi M., Natsukawa T. et al.* The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. Nat. Immunol. 2004; 5: 730–737.
- 585. *Yu K. L., Ruediger E., Luo G. et al.* Novel quinolizidine salicylamide influenza fusion inhibitors. Bioorg. med. chem. Lett. 1999; 9 (15): 2177–2180.
- 586. Zanoni I., Granucci F., Broggi A. Interferon (IFN)-λ takes the helm: immunomodulatory roles of type III IFNs Front. immunol. 2017; 8: 1661.
- 587. Zarubaev V., Slita A. V., Lavrentyevaa I. N., Smirnov V. S. Protective activity of ascorbic acid at influenza infection. Inf. Immun. 2017; 7 (4): 319–326.
- 588. Zemans R. L., Colgan S. P., Downey G. P. Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury. Amer. J. resp. Cell molec. Biol. 2009; 40 (5): 519–535.
- 589. Zhang J., Miao J., Hou J., Lu C. The effects of H3N2 swine influenza virus infection on TLRs and RLRs signaling pathways in porcine alveolar macrophages. Virol. J. 2015; 12: 61.
- 590. Zhang W., Jang S., Jonsson C. B., Allen L. J. S. Models of cytokine dynamics in the inflammatory response of viral zoonotic infectious diseases. Math. med. Biol. 2018: 1–27.
- 581. *Zhang Y., Mallefet P.* Time-to-onset of cold and flu symptom relief: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study for a multi-symptom combination product. Int. J. clin. pharmacol. Ther. 2018; 56 (12): 604–611.
- 592. Zhou N.N., Senne D.A., Landgraf J.S. et al. Genetic Reassortment of Avian, Swine, and Human Influenza A Viruses in American Pigs. J. Virol. 1999; 73 (10): 8851–8856.

- 593. Zhu J., Yamane H., Paul W. E. Differentiation of Effector CD4 T Cell Populations. Ann. Rev. Immunol. 2010; 28: 445–489.
- 594. *Zhu W., Yang L., Shu Y.* Did the Highly Pathogenic Avian Influenza A(H7N9). Viruses Emerged in China Raise Increased Threat to Public Health? Vector borne zoonotic Dis. 2019; 19 (1): 22–25.
- 595. Zinkovsky V. G., Zhuk O. V., Sumriy S. K. Pharmacokinetics of a synthetic interferon inducer amixin in mice. Pharmacol. Rep. 2007; 59 (6): 739–751.
- 596. *Zlydnikov D.M., Kubar O.I., Kovaleva T.P., Kamforin L.E.* Study of rimantadine in the USSR: a review of the literature. Rev. infect. Dis. 1981; 3 (3): 408–421.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие сотрудников НИИ эпидемиологии	
и микробиологии им. Пастера	7
Предисловие генерального директора	
АО МБНПК «ЦИТОМЕД»	10
Предисловие авторов	
Введение	18
Глава 1. Краткий очерк эпидемиологии гриппа	
Глава 2. Возбудители гриппа и ОРВИ	
Глава 3. Краткий очерк патогенеза гриппа	62
Глава 4. Вакцинопрофилактика гриппа	80
Глава 5. Противовирусные химиопрепараты	
для профилактики и лечения гриппа	93
Глава 6. Интерфероны и их индукторы	115
Глава 7. Средства симптоматической терапии	
гриппа и ОРВИ	149
Глава 8. Комплексный препарат «Цитовир-3»	177
Глава 9. Клинические аспекты применения	
препарата «Цитовир-3»	216
Глава 10. Опыт применения препарата «Цитовир-3» у детей.	
Заключение	
Conclusion	293
Литература	296

Вячеслав Сергеевич Смирнов Владимир Викторович Зарубаев Сергей Викторович Петленко

Биология возбудителей и контроль гриппа и **ОРВИ**

Научное издание

Редактор *Н. А. Габузов* Корректор *Н. Ю. Крамер* Оформление, компьютерная верстка *М. Н. Клочков*



Подписано в печать 22.01.2020.
Формат 60×90½6. Бумага офсетная.
Гарнитура «Таймс». Печать офсетная.
Усл. печ. л. 21. Тираж 1 000 экз. Заказ № 19110354.
Издательство «Гиппократ»
197110 Санкт-Петербург, Чкаловский пр., д. 15, лит. 3, тел. +7 (931) 286 32 00
Эл. адрес hpt.info@mail.ru.
www.hyppokrat.ru

Отпечатано в типографии «Лесник-принт» Санкт-Петербург, ул. Сабировская, д. 37



ВЯЧЕСЛАВ СЕРГЕЕВИЧ СМИРНОВ

Доктор медицинских наук, профессор, специалист в области иммунологии, иммунофармакологии и медицины катастроф.

Главный научный сотрудник АО МБНПК «ЦИТОМЕД», ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора.

Опубликовал более 300 работ, является автором или соавтором 11 монографий, четырех методических руководств, семи российских и двух европейских патентов.



ВЛАДИМИР ВИКТОРОВИЧ ЗАРУБАЕВ

Доктор биологических наук, специалист в области противовирусной химиотерапии и разработки средств лечения вирусных инфекций.

Старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора.

Автор более 140 научных работ, является автором и соавтором трёх монографий и 18 российских патентов в области средств противовирусной защиты.



СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ ПЕТЛЕНКО

Доктор медицинских наук, специалист в области инфекционной иммунологии, иммунофармакологии и иммунологии экстремальных состояний.

Руководитель отдела клинических исследований АО МБНПК «ЦИТОМЕД», ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России.

Опубликовал более 220 работ, является автором или соавтором пяти монографий.

