

© Т. М. Чернова, В. Н. Тимченко, 2011
УДК 616.921.5-085

Т. М. Чернова
канд. мед. наук

В. Н. Тимченко
докт. мед. наук

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

Противовирусные препараты в лечении гриппа

Серьезной проблемой гриппа является способность возбудителя постоянно изменяться в процессе репликации, что является причиной сезонных эпидемий и пандемий. Даже из-за мелких мутаций вирусы гриппа могут приобретать резистентность к существующим противовирусным препаратам селективного действия. При широком и необоснованном использовании противогриппозных препаратов можно ожидать дальнейшего возрастания числа резистентных к ним циркулирующих штаммов вируса, что приведет к невозможности использования ингибиторов нейраминидазы для лечения гриппа. В связи с этим, при выборе противовирусного средства для лечения гриппа, а также других ОРВИ, особенно в амбулаторных условиях, предпочтение следует отдавать лекарственным препаратам неспецифического действия. Важнейшим фактором естественного иммунитета являются интерфероны, обладающие широким спектром действия и отсутствием формирования к ним вирусной резистентности. Продукция интерферонов значительно отстает от скорости воспроизводства вирусов, поэтому основной задачей неспецифической противовирусной терапии является обеспечение организма интерфероном в максимально ранние сроки от начала заболевания.

Ключевые слова: грипп, резистентность, противовирусная терапия, интерфероны

Вирусы гриппа представляют собой РНК-содержащие вирусы. В зависимости от внутренних антигенов, выделяют три самостоятельных типа вирусов гриппа — *A*, *B* и *C*. На поверхности находятся гликопротеиды наружного слоя оболочки вируса — гемагглютинин (*H*) и нейраминидаза (*N*). В оболочке вирусов гриппа *A* и *B* имеются *M2*- и *NB*-каналы, соответственно. С помощью гемагглютинина вирус связывается с сиаловой кислотой на поверхности эпителиальных клеток, выстилающих дыхательные пути человека, и проникает внутрь эпителиоцита за счет эндоцитоза. В кислой среде эндосом молекулы гемагглютинина вируса гриппа претерпевают конформационные изменения, создавая возможность для слияния вирусной оболочки и эндосомальной мембраны. Через *M2*-каналы в вирусные частицы проникают ионы водорода, которые вызывают диссоциа-

цию комплекса *M1*-белка и рибонуклеопротеида и обеспечивают поступление последнего в ядро клетки. Вирусный нуклеокапсид освобождается в цитоплазму и начинается воспроизводство генетического материала возбудителя гриппа. Образующиеся вирионы транспортируются на поверхность клетки и остаются связанными с ней мостиком между гемагглютинином и сиаловой кислотой. Нейраминидаза разрушает этот мостик и обеспечивает высвобождение новых вирусов, которые инфицируют другие клетки.

Вирусы гриппа *A* и *B* находятся в состоянии генетического дрейфа. Во время транскрипции вирусной РНК постоянно происходят мелкие мутации, которые приводят к изменению структуры гемагглютинина и/или нейраминидазы. Эти мутации, возникающие чаще спонтанно, вызывают появление новых штаммов вируса, которые быстро распространяются среди людей и вызывают ежегодные эпидемии гриппа.

Реже происходят более выраженные изменения генетической структуры вирусов грип-

Татьяна Маратовна Чернова
e-mail: t-chernova@mail.ru

па — антигенный шифт, вероятной причиной которых считают гибридизацию генов вирусов гриппа *A* человека и животных. Вначале РНК вируса синтезируется в виде нескольких больших фрагментов, из которых в дальнейшем собираются новые вирусные частицы. При одновременном воспроизводстве в организме двух разновидностей вируса они легко могут обмениваться своими генетическими фрагментами с образованием реассортанта (гибрида), который будет значительно отличаться по структуре и набору антигенов от обоих «родительских» вариантов. Антигенный шифт может привести к пандемии гриппа, которая характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью, так как большинство людей не обладают иммунитетом к новому штамму вируса.

В XX в., помимо печально известной испанки 1918 г., которой в то время переболело более половины населения Земли и, по разным оценкам, умерло от 20 до 100 млн человек, пандемии гриппа возникали еще дважды: в 1957/1958 г. азиатский грипп унес от 1 до 1,5 млн жизней, а десятилетием позже гонконгский грипп 1968/1969 г. — от 700 тыс. до 1 млн. В 2009/2010 г. разразилась очередная пандемия гриппа, обусловленная новым вирусом *A/H1N1* — реассортантом вирусов гриппа людей, птиц и свиней. В соответствии с общепринятой классификацией, пандемический вирус получил название *A/H1N1/California/04/09*.

Клинические проявления гриппа *A/H1N1/2009* сходны с симптомами обычного сезонного гриппа. Заболевание начинается остро: отмечается резкое повышение температуры тела до 39–40 °С, появляются озноб, общее недомогание, слабость, головная боль (преимущественно в передней части — лоб, глаза, виски), мышечные и суставные боли, сухой кашель, боль в горле, возможен насморк. В отдельных случаях наблюдается диарея и/или рвота. Как и при обычном гриппе, могут развиваться осложнения в виде тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии, дыхательной недостаточности и геморрагического синдрома. К группам высокого риска по развитию тяжелых форм и осложнений, так же как и при сезонном гриппе, относятся дети, пожилые и ослабленные люди, беременные.

В то же время, у большинства заболевших гриппом *A/H1N1/2009* в разных странах отмечается достаточно легкое течение инфекции.

Число подтвержденных смертельных исходов от новой разновидности гриппа не превышает летальность при обычном сезонном гриппе, от которого ежегодно в мире умирает несколько сот тысяч человек.

В настоящее время в мире существует четыре лицензированных противогриппозных препарата: производные адамантана (Амантадин, Римантадин) и ингибиторы нейраминидазы (Занамивир и Озельтамивир).

Амантадин и *Ремантадин* используют во всем мире с начала 1980-х гг. В России применяют только Римантадин (*Ремантадин*). Механизм действия препарата заключается в подавлении ранней стадии специфической репродукции (после проникновения вируса в клетку и до начальной транскрипции РНК). Являясь слабым основанием, Римантадин повышает рН эндосом, блокируя тем самым слияние вирусной оболочки с мембраной эндосомы и выход генетического материала вируса в цитоплазму клетки. Кроме того, Римантадин угнетает выход вирусных частиц из клетки за счет блокады *M2*-каналов, которые имеются только у вирусов гриппа *A*. Поэтому препарат совершенно не активен в отношении вирусов гриппа *B*.

Однако с сезона 2003/2004 г. среди циркулирующих во всем мире вирусов гриппа быстро возросла резистентность к адамантанам. Так, среди изолятов вируса, предоставляемых со всего мира в Центр по эпиднадзору, эпидемиологии и борьбе с гриппом в CDC — Центр по контролю за заболеваниями (США), доля вирусов, устойчивых к этим препаратам, увеличилась с 0,4 % в 1994–1995 г. до 12,3 % в 2003–2004 г. В сезон гриппа 2005/2006 г. было установлено, что уже 92,3 % штаммов вируса гриппа *A/H3N2* и 25 % штаммов *A/H1N1*, выделенных от больных из разных стран, приобрели устойчивость к препаратам адамантанового ряда из-за мутации аминокислоты в положении 31 гена *M2*-канала. Резистентность возникает обычно уже на 2–4-й день приема препарата, причем эти штаммы могут передаваться от больного человека к здоровому и вызывать заболевание. Между Амантадином и Ремантадином существует перекрестная резистентность, то есть формирование устойчивости к одному препарату означает наличие резистентности и к другому.

В 2008–2009 г. все протестированные изоляты вируса гриппа *A/H3N2* и вирусы нового пандемического гриппа *A/H1N1* оказались ре-

Резистентность вирусов гриппа к противовирусным препаратам в 2008–2009 гг. (CDC, 2009)

Штаммы вируса гриппа	Тестируемые изоляты, <i>n</i>	Количество резистентных штаммов				Тестируемые изоляты, <i>n</i>	Количество резистентных штаммов	
		Осельтамивир		Занамивир			адамантаны	
		абс. число	%	абс. число	%		абс. число	%
Сезонный A/H1N1	988	983	99,5	0	0	991	6	0,6
A/H3N2	172	0	0	0	0	179	—	—
B	529	0	0	0	0	Не определяли	Не определяли	
Пандемический A/H1N1	188	0	0	0	0	142	142	100

зистентными к адамантинам (таблица). Поскольку в настоящее время среди циркулирующих вирусов доминируют именно эти штаммы, Амантадин и Ремантадин не рекомендованы для лечения и профилактики гриппа.

Несмотря на то, что структура нейраминидазы постоянно меняется, аминокислотная последовательность активного участка фермента остается постоянной, что делает ее идеальной мишенью для противовирусной терапии. Подавление активности нейраминидазы предупреждает высвобождение образующихся вирусов из клетки хозяина и, таким образом, ограничивает распространение инфекции. Поэтому в качестве этиотропной терапии гриппа в соответствии с рекомендациями ВОЗ используют, в первую очередь, специфические противовирусные препараты — ингибиторы нейраминидазы *Осельтамивир*, *Занамивир*. По сравнению с адамантинами, спектр их активности шире, так как нейраминидаза находится на поверхности вирусов гриппа А и В.

Селективным ингибитором нейраминидазы вирусов гриппа является активный метаболит Осельтамивира карбоксилат. Однако он плохо всасывается при приеме внутрь, поэтому препарат выпускается в форме пролекарства (этиловый эфир осельтамивира фосфата), который хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и быстро превращается в активную форму под действием печеночных эстераз. Осельтамивир (*Тамифлю*) выпускается в капсулах по 75 мг или в виде порошка для приготовления суспензии. Назначается перорально не позднее 48 ч от начала заболевания детям старше 1 года и взрослым. Доза зависит от массы тела: менее

15 кг — 30 мг, 15–23 кг — 45 мг, 24–40 кг — 60 мг, более 40 кг — 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней. Назначение Осельтамивира в меньшей дозировке или позднее 48 ч от начала заболевания увеличивает риск развития резистентности вирусов к препарату. При тяжелом течении болезни может потребоваться более высокая доза (150 мг 2 раза в день) и длительный курс (7–10 дней). До сих пор нет убедительных данных об эффективности Осельтамивира у детей до года.

В 2007–2008 гг. появились сообщения из многих стран мира об устойчивости циркулирующих штаммов вирусов гриппа А/Н1N1 к Осельтамивиру, обусловленной замещением в нейраминидазе гистидина на тирозин (мутация H275Y). Причем большинство лиц, инфицированных резистентными штаммами, ранее препаратом не лечились и не получали его в качестве химиопрофилактики. При этом клинические проявления гриппа, вызванного устойчивыми к Осельтамивиру штаммами вируса гриппа А/Н1N1, не отличались от симптомов заболевания, вызванного осельтамивир-чувствительными штаммами вируса. В сезон 2008/2009 г. уже 99,5 % тестируемых изолятов вирусов гриппа А/Н1N1 от больных из различных стран оказались резистентными к Осельтамивиру (см. таблицу). Появление в 2009 г. нового вируса гриппа А/Н1N1 значительно снизило остроту проблемы, поскольку он практически вытеснил из циркуляции штаммы сезонного гриппа А/Н1N1.

Другой ингибитор нейраминидазы — *Занамивир* (Реленза) появился на нашем рынке относительно недавно, но уже хорошо зарекомен-

довал себя в период пандемии 2009/2010 г. Занамивир выпускается в виде порошка для ингаляций, действует во внеклеточном пространстве поверхностного эпителия дыхательных путей. Применение препарата эффективнее всего в первые два дня заболевания, так как позволяет ограничить распространение инфекции из места входных ворот. Одна доза Занамивира содержит 5 мг. Назначают детям старше 5 лет и взрослым по 2 толчка (10 мг) 2 раза в сут в течение 5 дней (максимальная суточная доза — 20 мг).

Многочисленными наблюдениями показано, что применение ингибиторов нейраминидазы позволяет значительно уменьшить тяжесть лабораторно подтвержденного гриппа и частоту развития осложнений у больных различного возраста, в том числе с хроническими соматическими заболеваниями (бронхиальной астмой, лейкозом и др.).

По данным ВОЗ и Центра по контролю за заболеваниями США (CDC), опубликованным осенью 2009 г., результаты тестов вирусов гриппа *A/H1N1/California/04/09* показали, что новые вирусы чувствительны к ингибиторам нейраминидазы (см. таблицу). Однако уже в 2010 г. появились сообщения об устойчивости к Озельтамивиру не только вирусов гриппа *A/H1N1/2009*, но и вирусов гриппа *B*. При дальнейшем широком использовании препарата можно ожидать возрастание числа устойчивых к нему циркулирующих штаммов вируса гриппа. Это имеет важное значение для общественного здравоохранения, поскольку Озельтамивир является наиболее используемым противогриппозным препаратом во всем мире. Кроме того, отмечены случаи выделения вирусов гриппа со сниженной чувствительностью к Занамивиру, а также к обоим препаратам одновременно. В связи с этим, ингибиторы нейраминидазы рекомендуют назначать при лабораторном подтверждении гриппа у больных с тяжелыми и осложненными формами, пожилого возраста, с тяжелой хронической патологией, у беременных. При легкой форме гриппа, а также при других ОРВИ следует использовать противовирусные препараты неспецифического действия.

Важнейшим фактором естественного (врожденного) иммунитета являются интерфероны — низкомолекулярные белки, которые образуются в инфицированных клетках уже через несколько часов после внедрения вируса. Вы-

деляясь в межклеточное пространство, интерфероны предохраняют соседние клетки от заражения за счет стимуляции образования в них ингибиторов синтеза вирусных нуклеиновых кислот, препятствуя, таким образом, репродукции вирусов. Биологическая активность интерферонов очень высока — достаточно одной молекулы, чтобы сделать клетку резистентной к вирусной инфекции.

Защита организма от вирусной инфекции напрямую зависит от скорости и количества вырабатываемого клетками интерферона. Известно, что максимальная продукция интерферонов при гриппе отмечается со вторых суток от начала заболевания, значительно отставая от скорости воспроизводства вирусов, которые уже через несколько часов после внедрения успевают инфицировать в организме множество клеток. Поэтому основной задачей неспецифической противовирусной терапии является обеспечение организма интерфероном в максимально ранние сроки от начала заболевания.

Гриппферон — отечественный препарат рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ — выпускается в виде капель для интраназального применения, что обеспечивает продолжительный контакт со слизистой оболочкой носовой полости. Механизм его действия основан на подавлении размножения респираторных вирусов в месте первичного внедрения. Гриппферон — препарат широкого спектра действия. Исследования, проведенные в НИИ гриппа РАМН, показали, что Гриппферон высокоэффективен для экстренной профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ (парагрипп, рино-, аденовирусы и др.), а также обладает противовирусной активностью против вирусов птичьего гриппа и коронавируса человека.

При использовании Гриппферона с первых суток заболевания гриппом или ОРВИ наблюдается значительное уменьшение выраженности основных симптомов (температуры, головной боли, насморка, гиперемии глотки и т. д.), а также сокращение продолжительности заболевания в среднем на 30–50 %. Тщательно подобранный состав, благодаря дополнительному адсорбирующему и подсушивающему эффекту, позволяет усилить лечебное действие интерферона- $\alpha 2$ и отказаться от дополнительного назначения деконгестантов.

Методом иммунофлюоресценции было показано, что на фоне приема Гриппферона пре-

крашается выделение вирусных антигенов из носовой слизи больных уже через два дня после начала лечения. Кроме того, его применение при гриппе и ОРВИ в 3–4 раза снижает риск возникновения осложнений — бронхитов, синуситов, пневмоний и т. д.

К Гриппферону не развивается привыкание и резистентность. Препарат разрешен к применению у детей с рождения и взрослых, включая беременных, а также у людей, склонных к аллергическим реакциям. При первых признаках заболевания гриппом или ОРВИ Гриппферон закапывают в нос в течение 5 дней. Доза зависит от возраста: детям до года — по 1 капле в каждый носовой ход 5 раз в день, до 3 лет — по 2 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в день, от 3 до 14 лет — по 2 капли в каждый носовой ход 4–5 раз в день; взрослым — по 3 капли в каждый носовой ход 5–6 раз в день. После каждого закапывания рекомендуется помассировать пальцами крылья носа в течение нескольких минут для равномерного распределения препарата в носовой полости.

Применение Гриппферона для индивидуальной экстренной профилактики дает гарантию защиты от заболевания до 96 %. Препарат закапывают в возрастной дозировке 1–2 раза в день в течение 5–7 дней. При необходимости профилактические курсы повторяют.

При сезонном повышении заболеваемости Гриппферон закапывают в возрастной дозировке утром через 1–2 дня. В организованных коллективах профилактическое назначение Гриппферона в период эпидемии снижает заболеваемость в три раза, а в группах риска — до пяти раз. Препарат успешно используют для профилактики внутрибольничных ОРВИ, он предупреждает возникновение их вспышек в стационарах.

Таким образом, при выборе противовирусного средства для лечения гриппа, особенно в амбулаторных условиях, предпочтение следует отдавать лекарственным препаратам широкого спектра действия с неспецифическим механизмом, которые не формируют резистентных штаммов.

Литература

1. Малеев В. В. Роль ингибиторов нейраминидазы в профилактике и лечении гриппа // *Клин. фармакол. и тер.* 2007. Т. 16. № 1. С. 54–61.
2. Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. Л. Противовирусные и иммунотропные препараты в детской практике. СПб., 2008.
3. Bright R., Shay D., Shu B. et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States // *J.A.M.A.* 2006. Vol. 295. P. 891–894.
4. Fiore A., Fry A., Shay D. et al. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // *MMWR*. 2011 (Jan. 21). 60 (RR01). P. 1–24.
5. Moscona A. Neuraminidase Inhibitors for Influenza // *New Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 1363–1373.

T. M. Chernova, V. N. Timchenko

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, St. Petersburg

Anti-viral medications in influenza treatment

The ability of influenza virus to rapidly mutate during replication is a serious problem and causative for seasonal epidemic and pandemic flares. Even minor mutations can lead to drug resistance. Wide and off-base using of anti-viral medications can lead to further increase in resistant virus strains share and to impossibility of neuraminidase inhibitors usage in influenza treatment. That is why the medications with non-specific kind of action should be the treatment of choice in influenza, especially in ambulatory practice. Interferons are very important part of nature immunity and viral resistance to them does not occur. Natural interferon production passes markedly slower than viral replication. So, non-specific anti-viral therapy is aimed at delivering interferons in the very early stage of viral disease. The most effective route of administration is intranasal route. It helps to block viral replication at the site of primary viral intervention.

Key words: *influenza, resistance, anti-viral therapy, interferons*