

УДК 616.921.5-036.21.001.18

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ГРИППА А H1N12009

С.Л. Рыбалко, Е.А. Краснобаев, Э.Н. Жеребцова, В.Л. Васильева, А.И. Гриневич (Киев)
ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины»
Институт ветеринарной медицины Национальной аграрной академии наук
Украинский центр гриппа

Резюме. Проанализировано современное состояние проблемы гриппа А (H1N1California/2009). Освещены некоторые этапы изучения пандемических штаммов вируса гриппа. Представлена классификация уровней пандемии гриппа. Показано соответствие лекарственных средств основным требованиям к выбору препаратов для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины присутствуют препараты (в том числе разработанные в нашей стране) с различными механизмами действия, показанные для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ.

Ключевые слова: грипп А (H1N1California/2009), лечение, профилактика.

Вопреки всем известным успехам медицины, грипп человека по-прежнему остается одной из крупнейших проблем общественного здравоохранения как по уровню ежегодной смертности и утраты трудоспособности из-за этого заболевания, так и по своей способности вызывать сокрушительные пандемии. Недавние открытия подчеркивают, как же недостаточно мы знаем о вирусе гриппа и о его «взаимоотношениях» с хозяевами (Yewdell & Garcia-Sastre, 2002; Al-Hajjar & McIntosh, 2010). Это банальное утверждение было в который раз доказано в 2009–2010 гг. во время эпидемии гриппа А; сейчас, после всех предыдущих недоразумений (включая название «свиной грипп» – «swine flu»), вирус-возбудитель назван «H1N1California/04/09» (или «H1N1California/2009»). Сообщения о регистрации случаев заболевания гриппом стали появляться с апреля 2009 г. в Латинской Америке; объявленная в Мексике эпидемия вскоре распространилась по всему миру. С 11 июля 2009 г. объявлена впервые за 41 год пандемия гриппа. Эпидемиологи опасались значительного роста уровня заболеваемости и тяжелого течения недуга по той причине, что длительное время вирусные штаммы H1N1 практически не циркулировали среди населения. Кроме того, опасения касались и появления нового штамма вируса гриппа, который мог бы возникнуть вследствие рекомбинации этого штамма

(H1N1California/2009) с вирусом гриппа H5N1, который в настоящее время циркулирует в популяции птиц.

Штамм вируса гриппа, явившийся причиной пандемии 2009 г., оказался необычным вирусом, поскольку он сочетает невиданным прежде образом гены по крайней мере четырех штаммов гриппа А, поражающих человека, свиней и птиц (Al-Hajjar & McIntosh, 2010). Это гены PA¹ и PB2 из североамериканской линии птичьего гриппа H3N2; ген PB1 из генома H3N2; гены NA, NP и NS из генома вируса классического гриппа свиней; гены NA и M из евразийского штамма свиного гриппа. Необходимо отметить, что один из генов вируса свиного гриппа был получен этим вирусом в 1918 г. от вируса гриппа человека, и поэтому пандемический штамм 2009 г. – это представитель 4-го поколения вируса 1918 г. Аль-Хаджар и Макинтош (Al-Hajjar & McIntosh, 2010) представили в своем обзоре таблицу, освещающую эволюцию гриппа А у свиней после пандемии гриппа А («испанки») у человека в 1918 г. и заражения свиней от больных людей. Примечательно, что еще один штамм вируса гриппа человека, H3N2, тоже оказался патогенным для свиней, заболевание которых в Азии последовало после пандемии 1968 г. (табл. 1).

Интересно, что в лаборатории молекулярных механизмов вирусного патогенеза НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАЕН стремились точнее разобрать

¹ Список сокращений для обозначения генов, кодирующих структурные и неструктурные белки вирусов гриппа, и самих этих белков: транскриптазы (РНК-зависимые РНК-полимеразы; их три) – PB1, PB2 и PA; поверхностные гликопротеины – гематоглиутинин H или HA; нейраминидаза – N и NA; матриксные белки – M1 и M2; белок нуклеокапсида – NP.

Таблиця 1

Некоторые этапы изучения пандемических штаммов вируса гриппа

Годы	Проявление разных штаммов вируса гриппа
1918–1919	Пандемический вирус гриппа H1N1 поражал также и свиней
1930	Штамм H1N1 впервые выделен у свиней
1968	Штамм H3N2 в Азии поражал свиней после пандемии у людей
1976	Вспышка гриппа, вызванная новым свиным штаммом H1N1 A/New Jersey/1976 среди военнослужащих в Форте Дикс (Fort Dix, New Jersey)
1998	Выделение от свиней вирусных штаммов-триассортантов
1958–2005	Сообщено о 37 случаях гриппа у людей, заразившихся от свиней
2005–2009	У людей описано 11 случаев заражения гриппом, вызванном штаммами-триассортантами
2009	Возник в человеческой популяции и вызвал глобальную пандемию гриппа новый штамм H1N1 A/California/07/2009, сочетающий гены от четырех штаммов разных видов (quadruple reassorted virus strain), включая свиной штамм

ся в том, каков эпидемический потенциал H1N1 A/California/07/2009 для человека (Жирнов, 2010). Исследователи проанализировали свойства гена, кодирующего нуклеокапсидный белок (NP). В него упаковывается вирусная РНК – носитель вирусной информации. Как известно, все, без исключения, вирусы, вызывающие эпидемии, имеют в составе белка NP каспазные участки ETD↓G, чувствительные к клеточным каспазам. Все вирусы гриппа птиц и свиней имеют последовательность ETGG, устойчивую к каспазам клетки-хозяина. Пока что в этом правиле не обнаружено исключений для эпидемических штаммов вирусов гриппа человека H1N1, H2N2 и H3N2. Эксперименты по обратной генетике, проведенные с геном NP вирусов гриппа человека и птиц, показали значимость приобретения каспазного сайта ETD↓G (полнее Glu-Thr-Glu↓Asp) с точки зрения адаптации чужеродных вирусов к организму человека. Следовательно, наличие этого специфического домена в белке NP может служить показателем эпидемического потенциала вируса для людей.

Как указывает О. Жирнов (2009), на сегодня полностью расшифрованы нуклеотидные последовательности генов тех изолятов, которые выделены при эпидемии 2009–2010 гг. в Европе и США (PubMed:/NLM/NCBI H1N1 Flu Resources). У всех изолятов обнаружена «птичья» последовательность ETGG в протеолитическом домене NP. Следовательно, современный «свиной» вирус H1N1 пока «не дотягивает» до того, чтобы полностью соответствовать требованиям, при которых

он предельно усилит свой эпидемический потенциал и усилит агрессивность против человека. Такой сценарий соответствует двуволновому развитию «испанки», когда при первой волне ее в марте-апреле 1918 г. в Северной Америке наблюдали первые случаи, так называемого, мягкого гриппа. Затем, уже во вторую, осеннюю, волну в сентябре-октябре того же года зафиксирован мощный эпидемический процесс с огромным количеством смертей. Обращает на себя внимание то, что вирус гриппа A/Brevig Mission/1918 (H1N1), выделенный от больного, который погиб от второй волны «испанки» и сохранился замороженным в Северной Америке, имеет типичный маркер ETDG человеческого вируса. Следует отметить, что циркулировавшие параллельно свиные вирусы гриппа H1N1 (A/swine/Iowa/30) имели типичный «птице-свиной» маркер ETGG. Выходит, что около 1918 г. «свиной» или «птице-свиной» вирус перешел на человека, вызвав вначале «мягкий грипп», а затем «подстроился» к человеку, приобретя участок ETDG в NP; после этого стал агрессивным и вызвал известную пандемию. Есть опасения, что современная ситуация со свиным гриппом может разрешиться по сценарию «испанки». Если вирус калифорнийского гриппа получит последовательность NP/ETDG в результате природной рекомбинации с типичным человеческим вирусом гриппа, тогда можно прогнозировать появление агрессивного вируса H1N1 осенью 2010 г.

Другие «возможности» развития эпидемических процессов состоят в том, что вирусы гриппа водоплава-

ющих птиц могут преодолевать межвидовой барьер, передаваться другим видам птиц и некоторым видам млекопитающих, вызывая у них или транзиторную инфекцию, или гибель. Зарегистрированы вспышки гриппа у свиней (H1N1), лошадей (H3N8), китов (H7N7, H5N5, H4N6, H13N2, H13N9), норок (H10N4).

Передача «птичьего» вируса свиньям, появление вируса в новом для него биотопе, конечно же, ускоряет его мутирование. Организм свиньи становится своеобразным «сосудом для смешивания» при образовании новых реассортантов вируса гриппа, поскольку вирусы гриппа птиц и человека хорошо размножаются в клетках респираторного тракта свиней, имеющих рецепторы к обоим вирусам.

Для того чтобы произошло заражение нового хозяина, необходимо взаимодействие между вирусными антигенами и клеточными рецепторами; именно это определяет чувствительность клеток к данному вирусу.

Рецепторная специфичность HA вируса гриппа зависит от вида хозяина: вирусы гриппа человека подтипа H3 связываются с клеточными сиалоолигосахаридами, у которых концевая сиаловая кислота соединена с галактозой $\alpha 2-6$ связью, тогда как вирусы гриппа лошадей и птиц – с сиалоолигосахаридами SAa2, 3Gal. При пассировании вирусов может измениться рецепторсвязывающая специфичность HA в результате мутации гена HA. Кроме того, в сыворотках многих видов есть ингибиторы HA, это тоже может играть роль в ограничении круга хозяев.

Есть данные о роли гена нейраминидазы и других генов, кодирующих структурные и неструктурные белки, в определении круга хозяев.

Таким образом, преодоление межвидового барьера в природных условиях в сочетании с генетическими взаимодействиями вирусов является одним из механизмов возникновения пандемических штаммов вируса А. С другой стороны, следует указать, что сам по себе прорыв межвидового барьера еще недостаточен для возникновения эпидемии (пандемии). Природа позаботилась о том, чтобы возникновение пандемических штаммов вируса гриппа было сложным и, следовательно, маловероятным. Однако при стечении определенных обстоятельств повторение смертоносных пандемий все же возможно.

Учитывая все вышесказанное, для быстрой передачи вируса от одного хозяина к другому главным является наличие соответствующих рецепторов у вируса и клеток верхних дыхательных путей человека, способность к быстрому расщеплению гемагглютинина и высокая активность нейраминидазы, а также гены, которые кодируют транскриптазный комплекс вируса гриппа PB1, PA, PB2.

Давно известно, что ортомиксовирусам, к которым принадлежит возбудитель гриппа, присуща крайне

высокая изменчивость, уступающая разве что изменчивости ретровирусов, включая ВИЧ. Отсутствие действенного механизма исправления повреждений после репликации вирусоспецифических РНК приводит к высокой ее мутабельности из-за появления частых ошибок в нуклеотидной последовательности. Кроме того, фрагментарность РНК-генома способствует появлению многочисленных комбинаций, разных сочетаний кусков РНК в вирионах («реассортации»). Естественно, число и разнообразие этих комбинаций (квазивидов) многократно умножается при заражении одного и того же хозяина разными вирусными штаммами. Поэтому усиливается опасность появления патогенных вариантов при заражении людей вирусами птиц и других животных, хотя не всегда при этом возникают штаммы, высокопатогенные для человека. Зачастую инфекция может существовать в скрытом состоянии, когда заражение не имеет вообще никаких клинических последствий. В случае вирусов птичьего гриппа стало известно, что они могут передаваться человеку от птиц-хозяев (в частности, от водоплавающих птиц), но при этом человек-носитель инфекции по каким-то причинам не передает ее другим людям; не доказана передача вируса, полученного от птиц, внутри человеческой популяции.

Как оказалось, патогенность штаммов H1N1/2009 для млекопитающих выше, чем описано ранее для сезонных вирусов H1N1; эти штаммы способны размножаться и вызывать патологические изменения в легких не только человека, но и мышей, хорьков и обезьян. Исследователи указывают на быстрое распространение вирусных штаммов-носителей новых антигенных детерминант, причем обращает на себя внимание высокая степень патогенности для людей по сравнению с другими штаммами вируса гриппа, вызывающими сезонные гриппозные инфекции. Интересно отметить зависимость степени заболеваемости гриппом от географического региона.

Известно, что основным свойством пандемических штаммов гриппа является их высокая вирулентность. Чтобы идентифицировать гены, связанные с высокой вирулентностью, создали серию химерных вирусов (реассортантов), несущих различные сочетания генов, взятых от вируса гриппа А 1918 г. и вируса современного гриппа H1N1. Затем вирусы были введены хорькам, являющимся оптимальной экспериментальной моделью гриппозной инфекции. В ходе эксперимента показали, что только вирус 1918 РВ1/к173 размножается в легких хорьков. Этот вирус содержит тот же транскриптазный комплекс, что и вирус 1918 г. Выходит, что быструю адаптацию вируса к легочной ткани хозяина и его вирулентность обеспечивают гены транскриптазного комплекса.

Каким же образом происходит быстрая гибель легочной ткани?

В работах английских и американских ученых показано, что пандемические вирусы содержат нейраминидазу с высокой ферментативной активностью. В то же время известно, что именно нейраминидаза вируса гриппа активирует апоптоз клеток легочной ткани, зараженных вирусом гриппа. Вероятно, именно нейраминидаза как компонент высокой токсичности и вызывает такую масштабную гибель легочной ткани. В связи с этим лекарственные препараты, ингибирующие нейраминидазную активность вирусов, должны широко применяться для минимизации последствий действия таких вирусов на легочную ткань человека.

В литературе представлены классификации случаев заболевания гриппом H1N1/2009 по классификации CDC:

- подтвержденный случай: больной с острым респираторным вирусным заболеванием (ОРВИ), которое сопровождается лихорадкой; в лаборатории подтвердили гриппозную инфекцию H1N1/2009 при помощи ПЦР или выделением вируса;
- вероятный случай: больной с гриппоподобным заболеванием (т.е. недуг сопровождается лихорадкой и кашлем, першением в горле), дающий положительную реакцию на грипп А в экспресс-методе, но отрицательную – при проверке в ПЦР;
- подозреваемый случай: больной, не соответствующий определениям для подтвержденного или возможного случая пандемического гриппа А H1N1, но для которого подозревают эпидемическую связь с этим заболеванием, например контакты с лицом, для которого подтвержден или вероятен случай гриппа А в течение последних 7 дней.

В наставлениях ВОЗ представлена классификация уровней пандемии гриппа:

- фаза 1 – нет сообщений о вирусах, циркулирующих среди животных и способных вызывать заболевание у человека;
- фаза 2 – найден вирус гриппа, циркулирующий среди диких или домашних животных и способный заражать людей, а потому речь идет о возможной угрозе пандемии;
- фаза 3 – реассортантный вирус гриппа, который поражает или только животных, или же и человека и животных, вызывает спорадические случаи заболевания у людей или охватывает небольшие скопления людей, но не приводит к передаче вируса от человека к человеку с частотой, достаточной для того, чтобы поддерживать вспышки инфекции на уровне сообщества. Может происходить ограниченная передача болезни от человека к человеку при близких контактах зараженного и незараженного лица, но вирус среди людей широко не распространяется;
- фаза 4 – доказана передача реассортантного вируса гриппа, поражающего животных или же и чело-

века, и животных, когда вирус способен поддерживать вспышки инфекции на уровне сообщества. При этом риск пандемии достоверно возрастает;

- фаза 5 – показана передача болезни от человека к человеку хотя бы в двух странах одного региона ВОЗ. Объявление фазы 5 – серьезный сигнал о приближении пандемии;
- фаза 6 – характеризуется вспышками на уровне сообщества хотя бы в одной стране еще в другом регионе ВОЗ. Приближается глобальная пандемия.

ВОЗ представила также клинические признаки, указывающие на быстрое нарастание болезни и необходимость немедленной медицинской помощи:

- у взрослых: затрудненное дыхание или краткость вдоха; чувство боли или давления в груди или брюшной полости; время от времени неожиданное головокружение; тяжелая или постоянная рвота; гриппоподобное заболевание, когда больному иногда становится лучше, но затем возвращаются жар и кашель; спутанное сознание;
- у детей: учащенное или затрудненное дыхание; изменение цвета кожи на серый или голубой; сильная жажда; тяжелая или постоянная рвота; гриппоподобное заболевание, когда наступают улучшения, но затем жар и кашель возвращаются; раздражительность или забытие.

По данным на 27.06.2010 г., вирус гриппа H1N1 продолжает активно циркулировать в определенных тропических регионах, включая Карибский бассейн, Западную Африку, Южную и Юго-Восточную Азию. В южном полушарии сейчас наблюдается циркуляция вирусов гриппа А H3N2 и H1N1/2009. Доля обнаруживаемых штаммов гриппа А H3N2 возросла в Австралии и Южной Африке, тогда как H1N1/2009 преобладает в Южной Америке (в Бразилии и Чили). Вместе с тем из северного полушария поступает большее количество сообщений о вирусе гриппа В по сравнению с вирусом гриппа А; грипп В преобладает во многих странах северного полушария, включая Китай (69,7% всех обнаруженных штаммов) и Российскую Федерацию (86,7%). Эти сведения легли в основу рекомендаций ВОЗ о штаммах, широкое представительство которых в мире должно быть принято во внимание при разработке будущих вакцин. Исходя из обобщения полученных сводок эпидемиологических данных, касающихся всемирной циркуляции вирусов гриппа в начале этого года, ВОЗ опубликовал 18 февраля 2010 г. эти рекомендации. В основе разработки противогриппозных вакцин при подготовке ко второй волне ожидаемой эпидемии H1N1 в северном полушарии на сезон 2010–2011 гг. следует исходить из преобладания штаммов, подобных:

- А H1N1/California/7/2009;
- А H3N2/Perth/16/2009;
- В Brisbane/60/2008.

Данные, опубликованные в бюллетене EuroFlu об активности вируса гриппа в Европе в период с начала

апреля до середины мая 2010 г., свидетельствуют, что обнаруженные и исследованные до сих пор штаммы вирусов гриппа А и В (их было 3.984) соответствуют тем, которые указаны в рекомендациях ВОЗ, касающихся создания вакцин.

Из-за очевидной полифилетичности происхождения нынешнего штамма А Н1N1/California/7/2009, а также возможного одновременного заражения человека этим штаммом и каким-либо одновременно циркулирующим изолятом гриппа А, например, Н3N2, не говоря уже о других случайностях, можно ожидать появления новых вирусных вариантов. Тяжелые пандемии происходят в тех случаях, когда у населения нет предсуществующих антител против антигенных детерминант нового вирусного штамма с выраженной вирулентностью и патогенностью.

Минувшей пандемии гриппа в Украине предшествовал ряд мероприятий Кабинета Министров и Министерства здравоохранения Украины, ставших основой для нормативных документов по диагностике и лечению гриппа. Первый случай гриппа Н1N1/California в Украине в июне 2009 г. (диагноз подтвержден в ПЦР) был занесен из США; заболевание протекало в легкой форме. Своевременная госпитализация заболевшего молодого человека приостановила тогда распространение инфекции.

В октябре 2009 г. в столице наблюдали привычный сезонный подъем заболеваемости ОРВИ, включая и грипп. К концу месяца количество госпитализированных заболевших резко увеличилось, и констатировали начало эпидемии. Заболеваемость ОРВИ в столице выросла по сравнению с предыдущим годом на 17,48%, причем гриппом заболело в 1,81 раза больше людей (количество случаев достигло 31776). При выборочном исследовании клинических материалов методом ПЦР зарегистрировали 387 случаев Н1N1, из которых умерло 54 чел. (т.е. 14,0%). Интересно, что по сравнению с предыдущим годом количество заболевших гриппом возросло в 20 раз, а ОРВИ – в 2,4 раза.

О положении с ожидаемой волной эпидемии сезонного гриппа в Украине трудно судить по ряду обстоятельств. Прежде всего, отсутствуют надлежащие данные о заболеваемости вообще, так как доступная статистика основывается только на формальных клинических суждениях. Из-за отсутствия необходимого оборудования, соответствующего требованиям биобезопасности, в Украине не выделяли вирусов гриппа и не получили полевых штаммов, не говоря уже о более глубоком исследовании штаммов. Несколько информативнее данные о пандемии, касающиеся нашей столицы (Шестакова и Гудзенко, 2010).

Что касается свойств выделенных в мире штаммов Н1N1, то согласно данным, которыми сегодня располагает ВОЗ, большинство выделенных в мире штаммов вируса Н1N1/2009 сохраняют чувствитель-

ность к осельтамивиру, однако и количество резистентных к нему штаммов неуклонно растет; около 1% изолятов Н1N1/2009 среди тех, которые проверены CDC с начала сентября 2004 г., уже не чувствительны к этому препарату. Насущной становится проблема создания и испытания новых противогриппозных препаратов.

Эти препараты разрабатываются, принимая во внимание основные закономерности возникновения вирулентных штаммов. Основные механизмы действия антигриппозных препаратов должны быть направлены на этапы прикрепления вирусов гриппа к клеткам верхних дыхательных путей, т.е. воздействия на сиало-специфические рецепторы, адсорбцию и проникновение и выход вируса из клетки, нейраминидазную активность, а также на процессы транскрипции РНК, т.е. транскриптазный комплекс.

Назрела необходимость, основываясь на патогенезе заболевания, особенностях клинического течения, обобщить и выделить основные требования к препаратам для профилактики и лечения гриппа. Учитывая возможность пандемических вспышек заболевания, его опасность для населения, целесообразно в критерии оценки препаратов включить фактор экономической доступности.

Препараты для профилактики гриппа должны:

- отвечать требованиям токсикологической безопасности при назначении детям младшего возраста, беременным и кормящим женщинам;
- вызывать индукцию интерферонов альфа-, бета-, гамма-; это позволит нормализовать (повысить) функциональную активность иммунной системы человека и предотвращать репродукцию вируса;
- не развивать явления рефрактерности при длительном приеме (свыше 30 дней);
- быть удобной лекарственной формой для дозирования и режима приема;
- быть доступными по цене.

Препараты для лечения гриппа, в отличие от препаратов для профилактики, должны обладать дополнительно следующими фармако-динамическими свойствами:

- препятствовать репродукции вируса на разных стадиях;
- иметь высокую биодоступность к слизистым оболочкам верхних дыхательных путей;
- обладать детоксикационными, противоокислительными свойствами;
- обладать синергическим взаимодействием и совместимостью с антибиотиками.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины присутствуют препараты с различными механизмами действия, показанные для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ, включая и препараты, разработанные в нашей стране. К ним относятся противови-

русные препараты, иммуномодуляторы, индукторы интерферона и сами препараты интерферона.

Хорошо себя зарекомендовали отечественные препараты. В частности, к ним относятся препараты растительного происхождения протекфлазид (иммунофлазид) и альтабор. Первый из них создан фирмой «Экофарм» на основе флавоноидных гликозидов, полученных из местного сырья – злаков с совершенно безобидной репутацией – щучки (*Deschampsia caespitosa L.*) и вейника (*Calamagrostis epigeios L.*). Препарат подавляет синтез вирусоспецифической РНК и нейраминидазную активность вируса вызывает синтез альфа- и гамма-интерферонов. Он не токсичен и может назначаться беременным и кормящим женщинам.

Другой зарегистрированный в Украине растительный противогриппозный препарат с подобным же механизмом действия – альтабор – содержит полифенолы и фенолокислоты из соцветий двух видов ольхи (эллаготанины моно- и олигомерной природы, эллаговую и галловую кислоты, дилактон валоневый и их моно- и олигосахариды, а также некоторые моносахара). Препарат, выпускаемый Борщавским химфармзаводом, не испытан, и пока не показан к применению детям, при беременности и кормлении грудью.

Отрадно, что, по данным лаборатории экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины», отечественные препараты Протекфлазид и Альтабор куда менее токсичные по сравнению с разными коммерческими разновидностями озелтамивира (Тамифлю и его генерики), и сопоставимы с ним по противовирусной активности.

Кроме того, следует упомянуть также зарегистрированный в Украине препарат Лективир, включающий лектин сапрофитной бактерии *Vacillus subtilis*. Лективир осуществляет защиту организма от вируса гриппа за счет связывания сиалоспецифичных гликопротеинов (т.е. гемагглютинаина), торможения репликации РНК и нейраминидазы вируса гриппа.

Недавно Институтом молекулярной биологии и генетики НАН Украины предложен нуждающийся в дополнительном изучении препарат Нуклекс (Нуклеинат), содержащий низкомолекулярную дрожжевую РНК с большим количеством минорных оснований, давно известную как индуктор интерферона. Оказалось, что подобно большинству противогриппозных соединений, Нуклекс задерживает размножение вируса также за счет воздействия на активность нейраминидазы и гемагглютинаина.

Довольно давно применяемый наряду с Амизоном синтетический препарат Амиксин (ВАТ «ИнтерХим», Одесса) часто (но, по ряду отзывов, не всегда) показывает противовирусную активность как профилактический препарат. Этот модулятор цитокиновых реакций относится к классу флуоренонов.

Недавно статус противовирусного препарата вернулся к аминокaproновой кислоте, для которой показано антипротеклитическое действие, на расщепление гемагглютинаина и соответствующее влияние на инфекционные свойства вирусов гриппа.

Следует упомянуть, кроме того, что в Украине давно налажен выпуск рекомбинантных α -интерферонов (ИФН) человека (Лаферон, Лаферобион), а также рекомбинантного β -ИФН для применения в виде капель и инъекции, используется также лейкоцитарный β -ИФН («Биофарма»). Кроме того, приоритетное значение приобрел эффективный противовирусный препарат, включающий, наряду с ИФН, пробиотик Субалин.

Анализ качественных параметров, согласно сформулированных ранее требований к профилактическим и лечебным лекарственным препаратам, присутствующим на фармацевтическом рынке Украины, приведены в таблицах 2 и 3. Все исходные данные для анализа взяты из инструкций по медицинскому применению, а сами препараты закуплены в аптечной сети г. Киева.

Из таблицы 2 видно, что в ряде случаев рекомендуемые для лечения препараты являются профилактическими (не обладают специфической активностью), и ни один из них не соответствует полностью приведенным выше требованиям. Таблица 3 демонстрирует, что, несмотря на рекламу, ряд препаратов имеют явные ограничения по показаниям к применению, а по показателям стоимости являются малодоступными для широкого круга потребителей, что особенно важно при пандемических уровнях заболевания.

Кроме того, в таблице 3 представлены сравнительные данные, касающиеся клинко-фармакологических и фармако-экономических показателей.

Из приведенных данных следует, что в Украине производится ряд противогриппозных препаратов, и среди них есть вещества с разным механизмом действия, которые можно успешно применять для лечения. Тем не менее, по словам Юрия Черткова, директора Агентства медицинского маркетинга¹, прошедшая пандемия вскрыла, наряду с прочими несовершенствами нашего здравоохранения, также и огромную зависимость Украины² от импорта необходимых лекарственных препаратов. Еще до сегодняшнего кризиса доля импортируемых препаратов, включая и противогриппозные, достигла 80%. Эти препараты дороже украинских в 2–3 раза, а иногда даже на 700–800%. Лишь в прошлом году цена импортных препаратов возросла на 67%, а отечественных – в 2 раза меньше. Обидно, что происходит это на фоне определенных успехов украинской фармацевтической промышленности, особенно в производстве генериков³, которые по качеству не уступают импортным препаратам и при этом стоят

¹ См. его недавнее интервью львовской газете «Експрес» (15-22.07.2010).

² Во многом, кажется, и ничем не оправданную.

³ Т.е. биоэквивалентных копий оригинальных препаратов.

Таблиця 2

Соответствие лекарственных средств основным требованиям к выбору препаратов для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций

Свойства препарата	Арбидол	Альгатор	Амизон	Амиксин	Анаферон	Анаферон дет.	Гропринозин	Иммунофлазид	Иммустат	Кагоцел	Лавомакс	Назоферон	Полиоксидоний	Протефлазид	Тамивир	Тамифлю	Флавозид	Циклоферон таб
Способность препятствовать репродукции вируса на разных стадиях (имеет механизм прямого противовирусного действия)	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-
Способность индуцировать эндогенные интерфероны (α и γ)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+
Не вызывает рефрактерности иммунной системы человека (или нет исследований на рефрактерность)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Соответствие требованиям токсикологической безопасности при назначении детям младшего возраста (0–6 лет)	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+
Соответствие требованиям токсикологической безопасности при назначении беременным и кормящим женщинам	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-
Удобство лекарственной формы для дозирования и режима приема	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Высокая биодоступность к слизистым оболочкам верхних дыхательных путей	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-
Имеет детоксикационные, противоокислительные свойства	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-
Имеет синергическое взаимодействие и совместимость с антибиотиками	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Доступность по цене (курс лечения и профилактики не превышает 250 грн)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
ВСЕГО (+)	5	6	5	5	5	5	6	9	6	3	5	7	4	9	4	3	9	5
ВСЕГО (-)	5	4	5	5	5	5	4	1	4	7	5	3	6	1	6	7	1	5

Примечания: «+» – наличие обозначенного свойства препарата в инструкции по медицинскому применению;

«-» – отсутствие обозначенного свойства препарата в инструкции по медицинскому применению.

гораздо дешевле. То же касается и ряда оригинальных препаратов украинских производителей.

Важно, что коллектив украинских вирусологов, ранее руководимый Н.С. Дяченко, наладил метод производства иммуноглобулинов, обогащенных специфическими антителами, тоже применяемыми для лечения гриппа.

Важный подход к контролю вирусной инфекции – профилактика заболевания при помощи вакцинации. В настоящее время в мире производятся и применяются живые, инактивированные цельновирионные, субвирионные и расщепленные вакцины (сплит-вакцины), а также субъединичные поливалентные гриппозные вакцины.

Таблиця 3

Сравнительная характеристика клиничко-фармакологических и фармако-экономических показателей

№ п.п.	Рыночное название лекарственного средства	Условия отпуска	Действующее вещество	АТС группа	С какого возраста показан	Назначение		Стоимость курса, розничная (грн)		Страна производитель
						беременным женщинам	в период лактации	лечение	профилактика	
1.	Тамифлю	по рецепту	озельтамивир	JO5AH02	с 1-го года	противопоказан		139–348	140–1464	Швейцария
2.	Гропринозин	по рецепту	иозин-пранобекс	JO5AX	с 1-го года	противопоказан		97,7–195	показаний нет	Польша
3.	Арбидол	без рецепта	арбидол	LO3AX	с 6 лет	противопоказан		117–280	88–164	Россия
4.	Полиоксидоний	без рецепта	полиоксидоний	LO3X	с 12 лет	противопоказан		712–1425	763–1527	Россия
5.	Лавомакс	без рецепта	тилорон	LO3AX	с 12 лет	противопоказан		86–143	172	Россия
6.	Анаферон таб. (гомеопатический препарат)	без рецепта	антитела к гамма-интерферону человека	гомеопатический препарат	с 12 лет	противопоказан		122	211	Россия
7.	Анаферон детский, таб. (гомеопатический препарат)	без рецепта	антитела к гамма-интерферону человека	гомеопатический препарат	с 6 месяцев	детский препарат		120	208	Россия
8.	Циклоферон, таб.	по рецепту	кислота акрелиновая	LO3AX12	с 4 лет	противопоказан		60–120	60–480	Россия
9.	Кагоцел	без рецепта	кагоцел	LO3AX	с 16 лет	противопоказан		270	72–431	Россия
10.	Тамивир	по рецепту	озельтамивир	JO5AH02	с 13 лет	противопоказан		167	701	Украина
11.	Амизон	без рецепта	амизон	JO5AX10	с 6 лет	противопоказан		15–84	12–18	Украина
12.	Назоферон	без рецепта	интерферон альфа-2b	LO3AB05	от рождения	возможно		17–62	10–29	Украина
13.	Амиксин	без рецепта	амиксин	LO3AX	с 7 лет	противопоказан		27–110	110	Украина
14.	Альтабор	без рецепта	альтабор	JO5AX10*	с 14 лет	противопоказан		Показаний нет	58	Украина
15.	Протефлазид	по рецепту	протефлазид	JO5AX	от рождения	возможно		4–80	6–80	Украина
16.	Флавозид	по рецепту	протефлазид	JO5AX	от рождения	возможно		10–120	8–91	Украина
17.	Иммунофлазид	без рецепта	протефлазид	JO5AX10 LO3AX	от рождения	возможно		10–113	20–226	Украина
18.	Иммустат	без рецепта	иммустант	JO5AX	с 2 лет	противопоказан		36–144	25–100	Украина

Живые гриппозные вакцины изготавливаются из аттенуированных (ослабленных) безопасных для человека штаммов вируса гриппа типов А и В, культивируемых в аллантоисной жидкости куриных эмбрионов. При введении живой гриппозной вакцины воспроизводится ослабленная естественная инфекция, в ходе которой формируется как местный, так и клеточный и гуморальный иммунитет. Реактогенность таких вакцин значительно выше, чем в инактивированных, однако они более экономичны. Такими вакцинами можно прививать взрослых и детей старше 3 лет. Однако живые вакцины имеют довольно много противопоказаний (сердечные заболевания, болезни почек, бронхиты, аллергии и т.д.).

Инактивированные вакцины представляют собой вирусы гриппа типов А и В, полученные из вируссодержащей аллантоисной жидкости куриных эмбрионов, инактивированных формалином или ультрафиолетовым излучением. При введении инактивированных вакцин формируется местный (на слизистых) и общий иммунитет, обеспечивающий защиту от гриппа. Такие вакцины имеют меньше противопоказаний и поэтому широко рекомендуются для иммунизации детей от 7 лет (в том числе и детей с различными хроническими заболеваниями), а также лиц преклонного возраста. Ввиду плохой переносимости инактивированных вакцин их не могут применять для прививки маленьким детям.

Расщепленные вакцины содержат поверхностные и внутренние антигены вируса гриппа. По данным зарубежных исследователей, благодаря высокой степени очистки их можно применять во всех возрастных группах, в том числе для прививки детей, начиная с 6-месячного возраста.

Субъединичные вакцины готовятся только из поверхностных белков вируса – гемагглютинина и нейраминидазы, а внутренних белков не содержат.

ВОЗ для профилактики гриппа рекомендует ис-

пользовать современные противогриппозные вакцины: субъединичные и расщепленные.

При анализе полученных сведений о прошлой пандемии и современного состояния вопроса можно сделать следующий вывод. Прежде всего, выходит, что необходимо создавать коллекцию полевых штаммов вирусов гриппа, обнаруживаемых в Украине. Без такой коллекции, без исследования полученных штаммов невозможно научно обосновать прогноз будущих эпидемий, создать вакцины и т.д. Полученные штаммы необходимо исследовать на чувствительность к противовирусным препаратам, чтобы получить данные, нужные для клиницистов.

Необходимо создать диагностические тест-системы, например, на основе ИФА и ПЦР. Принимая во внимание опыт прошлого гриппозного сезона и невозможность для украинских исследователей работать с высокоопасными штаммами из-за отсутствия надлежащих технических возможностей, следует создать лабораторию, условия работы в которой обеспечили бы право вирусологов проводить исследования с очень опасными штаммами вирусов гриппа.

Успешная разработка двух перспективных противогриппозных препаратов на растительной основе свидетельствует о необходимости использования огромного опыта украинских врачей-нутриционистов в лечении инфекционных и простудных заболеваний, почерпнутого из народной медицины (Носаль, 1995; Лавренова и Лавренов, 1997; Поліщук, 2007 и др.). Растения могут стать богатым источником новых препаратов, менее токсичных по сравнению с современными ведущими противовирусными веществами.

Очевидно, всему этому должно способствовать создание всеукраинского центра, направленного на всестороннее изучение гриппозных инфекций и их возбудителей, на научно осмысленную организацию противогриппозной защиты – профилактики гриппа и его лечения.

Список литературы

1. *Активность гриппа в Европе – на внесезонных уровнях* // EuroFlu – 2010. – 18 июня [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.euroflu.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi. – Название с экрана.
2. *Жирнов О. П.* Станет ли «свиной грипп» более опасным для людей? / О. П. Жирнов // В мире науки. – 2009. – № 6. – С. 14–15.
3. *Лавренова Г. В.* Энциклопедия лекарственных растений : в 2-х т. / Г. В. Лавренова, В. К. Лавренко. – Донецк : Донеччина, 1997.
4. *Носаль И. М.* Від рослини до людини / И. М. Носаль. – К. : Веселка, 1995. – 608 с.
5. *Поліщук Є.* Дивосил. Застереження допитливого лікаря / Є. Поліщук. – К. : Дім, сад, город, 2007. – 88 с.
6. *Шестакова И. В.* Грипп А (H1N1)Калифорния/04/09 в г. Киеве / И. В. Шестакова, О. А. Гудзенко // Сучасні інфекції. – 2010. – № 1. – С. 18–19.

7. *Al-Hajjar S.* The first influenza pandemic of the 21th century / S. Al-Hajjar, K. McIntosh. – Ann. Saudi Med. – 2010. – Vol. 30, issue 1. – P. 1–10.
8. *Nicoll A. A.* New decade, a new seasonal influenza: the Council of the European Union Recommendations on seasonal influenza vaccination. – Eurosurveillance. – 2010. – Vol. 15, issue...03.07.2010 [Electronic resource]. – Access mode : <http://www.eurosurveillance.org/VIEWARTICLE.ASPX?ARTICLEID=19458> – Title from screen.
9. *Yewdell J.* Influenza virus still surprises / J. Yewdell, A. Garcia-Sastre. – Curr. Opinion Microbiol. – 2002. – Vol. 5. – P. 414–418.

Сучасний стан проблеми грипу А Н1N12009

*С.Л. Рибалко, Є.А. Краснобаєв,
Е.Н. Жеребцова, В.Л. Васильєва, А.І. Гриневич (Київ)*

Проаналізовано сучасний стан проблеми грипу А (H1N1California/2009). Висвітлено деякі етапи вивчення пандемічних штамів вірусу грипу. Представлено класифікацію рівнів пандемії грипу. Показано відповідність лікарських засобів основним вимогам щодо вибору препаратів для лікування і профілактики грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ).

Сьогодні на фармацевтичному ринку України існують препарати (у тому числі розроблені в нашій країні) з різними механізмами дії, показані для лікування та профілактики грипу і ГРВІ.

Ключевые слова: грип А (H1N1California/2009), лікування, профілактика.

Modern state of flu problem A H1N12009

*S.L. Rybalko, Ye.A. Krasnobayev, Ye.N. Zherebtsova,
V.L. Vasylyeva, A.I. Grynevych (Kiev)*

The modern state of flu problem A (H1N1California/2009) has been analysed. Some stages of studying pandemic strains virus of flu have been elucidated. It is submitted classification of levels pandemic flu. Conformity of drugs to the basic requirements concerning a choice of preparations for treatment and prevention of flu and other sharp respiratory virus infections (SRVI) has been shown.

Today on pharmaceutical market of Ukraine there are preparations (including those that developed in our country) with different mechanisms of action which are used for treatment and prevention of flu and SRVI.

Key words: flu A (H1N1 California/2009), treatment, prevention.

Рецензент: канд. мед. наук П.М. Михайленко.