

Осельтамивир — средство противовирусной терапии гриппа A(H1N1)pdm09 у детей и взрослых

Л. В. ОСИДАК, В. В. ЗАРУБАЕВ, О. И. АФАНАСЬЕВА, Л. В. ВОЛОЩУК, В. В. ГОНЧАР, М. М. ПИСАРЕВА, Е. Г. ГОЛОВАЧЕВА, Е. А. ДОНДУРЕЙ, В. С. АФАНАСЬЕВА, В. Ф. СУХОВЕЦКАЯ, Е. В. ОБРАЗЦОВА, Е. В. РОЖКОВА, А. ГО, В. М. ГУСЕВА, А. А. ШТРО, Н. Ю. КАЙКА

ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург

Представлены результаты сравнительного исследования чувствительности вирусов гриппа к противовирусным препаратам, ингибитору нейраминидазы — осельтамивиру и блокатору М2 канала — римантадину, а также данные изучения лечебной эффективности осельтамивира в терапии 331 пациента (детей и взрослых) с верифицированным гриппом A(H1N1)pdm/2009, госпитализированных в течение эпидсезонов 2009—2010 и 2015—2016 гг. в условиях наблюдательного клинического исследования. Показано, что препарат может успешно использоваться при лечении детей и взрослых с гриппом A(H1N1)pdm09 и через 8—9 лет после начала пандемического цикла.

Ключевые слова: Грипп A(H1N1)pdm2009, дети, взрослые, ингибитор нейраминидазы, осельтамивир

Oseltamivir as Antiviral Therapy of Influenza A(H1N1)pdm09 in Children and Adults

L. V. Osidak, V. V. Zarubaev, O. I. Afanasyeva, L. V. Voloshuk, V. V. Gonchar, M. M. Pisareva, E. G. Golovacheva, E. A. Dondurey, V. S. Afanasyeva, V. F. Suhovetskaya, E. V. Obraztsova, E. G. Rozhkova, A. Go, V. M. Guseva, N. Y. Kaika

Research Institute of Influenza of The Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

In this article are presented the results of comparative of experimental (on cell cultures) study of the influenza virus strains sensitivity to neuraminidase inhibitor — Oseltamivir and blocker of M-canal — Rimantadin and the results of study effectiveness of the inclusion in the complex therapy of 331 hospitalized patients (children and adults) of A(H1N1)pdm09 antiviral drug — inhibitor of neuraminidase Oseltamivir that occurred during the epidemic seasons 2009—2010 and 2015—2016 in terms of observational clinical studies. It is shown that this drug, can be successfully used in the treatment of children and adults with influenza A(H1N1)pdm09 during 8—9 years after beginning of pandemic cycle.

Keywords: Influenza A(H1N1)pdm09, children, adults, inhibitor of neuraminidase Oseltamivir

Контактная информация: Осидак Людмила Викторовна — д.м. н., профессор, в. н. с. отделения РВИ у детей НИИ гриппа МЗ РФ; 196237, С.-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17; +7(812) 499-15-40; lvsidak@mail.ru

Osidak Ludmila — DMS, professor, senior researcher of department of respiratory infections in children, Research Institute of Influenza, Russian Federation, St. Petersburg; +7(812) 499-15-40; lvsidak@mail.ru

УДК 616.9:578.832.1

Появление в циркуляции нового вируса гриппа A(H1N1)pdm2009, сочетающего в себе гены вирусов человека, птиц и свиней и отсутствие специфического иммунитета обеспечило быстрое распространение инфекции, появление большого числа тяжелых и осложненных форм заболевания, нередко с летальным исходом, и длительное сохранение этого вируса в роли возбудителя гриппа, что наблюдается и в эпидподъеме гриппа 2015—16 гг. [1—7].

В связи с вышесказанным набирают популярность препараты селективного действия — ингибиторы нейраминидазы, в частности — Осельтамивир (Tamiflu), производства Ф. Хоффманн-Ля Рош, Швейцария, блокирующий ключевой фермент репликации вирусов гриппа А и В — нейраминидазу, контролирующую процессы инфицирования клеток хозяина и выхода из них вирионов [8, 9].

Данный препарат для лечения гриппа — пролекарство (осельтамивира фосфат). Сырьем для его производства является экстракт шикимовой кислоты, выделяемой из оболочки семян, произрастающий в четырех горных провинциях на юго-западе Китая (Guanxi, Sichuan, Yunnan and Guizhou), известных урожайностью и особой чистотой [10]. Активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) избирательно ингибирует

нейраминидазу вирусов гриппа типов А и В, в том числе и гриппа A(H1N1)pdm2009, предотвращая распространение вируса гриппа в организме. После приема внутрь осельтамивира фосфат легко всасывается в пищеварительном тракте и в значительной степени превращается в активный метаболит под действием печеночных эстераз, определяясь в плазме крови в течение 30 мин. Максимальная концентрация препарата достигается через 2—3 ч после приема и значительно (более чем в 20 раз) превышает концентрацию пролекарства. Препарат, обладающий системным действием, проникает во все органы и ткани организма, предупреждает высвобождение новообразованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновение в клетки дыхательных путей и дальнейшее распространения вируса гриппа в организме. Применение препарата в США, Канаде и Швейцарии было начато в 1999—2000 гг., в Европе, как и в России, в 2002—2003 гг. Однако следует помнить, что осельтамивир не эффективен при лечении пациентов с острыми респираторными заболеваниями негриппозной этиологии [11].

Основной принцип успешной этиотропной терапии гриппа — раннее начало (при появлении первых признаков заболевания) с учетом степени тяжести,

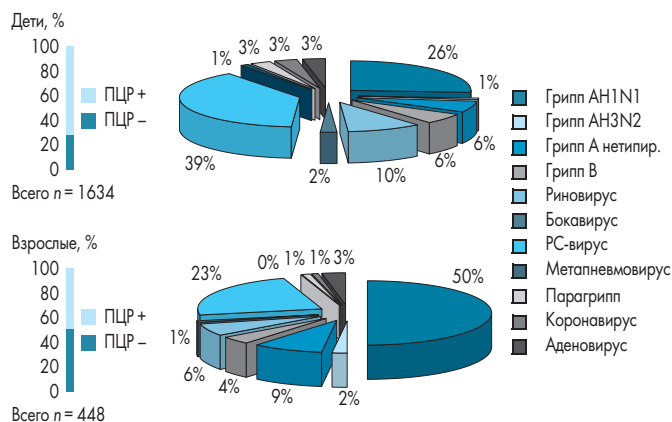


Рисунок 1. Этиология ОРИ у госпитализированных детей и взрослых (XII/2015 — IV/2016)

выраженности симптомов и наличия осложнений, возраста и преморбидного фона пациента.

Целью настоящего исследования было проведение сравнительного анализа клинико-лабораторных характеристик гриппа в эпидемические подъемы 2015–2016 и 2009–2010 гг. (пандемия) с оценкой эффективности использования осельтамивира в комплексной терапии детей с гриппом A(H1N1)pdm09 в указанные сезоны.

Материалы и методы исследования

Исследование чувствительности вирусов гриппа к ингибитору нейраминидазы — осельтамивиру проводили в реакции с флюорогенным субстратом [12]. Чувствительность изолятов к блокаде М2-канала — римантадину оценивали при помощи титрования вирусной активности в культуре клеток MDCK по снижению титра вируса в присутствии препарата. В качестве контроля использовали чувствительный к осельтамивиру и устойчивый к римантадину вирус A/PR/8/34 и изолят A/Владивосток/2/09, резистентный к осельтамивиру и чувствительный к римантадину. На основании полученных данных рассчитывали 50% ингибирующую концентрацию (IC_{50}) препаратов для каждого вируса. Вирус считали устойчивым к препарату, если значение IC_{50} составляло ≥ 50 нМ.

Определение содержания провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-1 β в сыворотке крови проводилось стандартными наборами для иммуноферментного анализа ООО «Цитокин», Санкт-Петербург.

Оценка эффективности включения в комплексную терапию пациентов (детей и взрослых) с верифицированным гриппом A(H1N1)pdm/2009 ингибитора ней-

раминидазы осельтамивира проводилась в соответствии с протоколом от 02.12.2009 наблюдательного сравнительного клинического исследования. Ингибитор нейраминидазы назначался 2 раза в день, согласно инструкции, взрослым в капсулах по 75 мг препарата, а детям в дозе, зависящей от массы тела пациента: ≤ 15 кг — по 30 мг (в виде суспензии), > 15 –23 кг — по 45 мг, > 23 –40 кг — по 60 мг, > 40 кг — по 75 мг препарата в течение 5 дней.

Группы сравнения формировали всегда методом случайной выборки, а основным критерием включения пациентов в наблюдение были: клинические симптомы, характерные для гриппа (острое начало с повышением температуры тела $\geq 38,5^\circ\text{C}$, наличием интоксикации и катаральных симптомов в носоглотке; госпитализация пациента в период разгара заболевания (прием первой дозы препарата производился в течение 40 часов от появления первых симптомов). Анализировались только данные, полученные от пациентов с верифицированным гриппом A(H1N1)pdm09. Пациенты обеих групп, кроме того, получали адекватную патогенетическую терапию (жаропонижающие, капли в нос, отхаркивающие и т.д.).

Диагностика гриппа осуществлялась методом ПЦР (ОТ-ПЦР в режиме реального времени) с использованием комплекта реагентов по протоколу CDC (Атланта, США), а также наборов Ампли Сенс Influenza virus A/H1-swine-FL (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора) на базе лаборатории молекулярной вирусологии и генной инженерии ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ [13].

Статистическая обработка данных проводилась на ПК с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007, Stat Soft Statistica v 6.0.

Результаты и их обсуждение

Анализ этиологии и клинико-лабораторных показателей гриппа и гриппоподобных заболеваний (ГПЗ) в эпидсезон 2015–2016 гг., проведенный у 2082 госпитализированных пациентов (1634/78,6% детей и 448/ 21,4% взрослых), показал, что из 159 случаев верифицированного гриппа у взрослых, пациенты с гриппом A(H1N1)pdm09 (123 человека) составили 77,4%, из 588 случаев гриппа у детей, пациенты с гриппом A(H1N1)pdm09 (396 человек) составили 67,3%. Эти данные статистически значимо не отличались от результатов обследования в первый (2009–2010 гг.) и второй (2010–2011 гг.) сезоны пандемического цикла, когда в качестве этиологического агента преобладали вирусы гриппа A(H1N1)pdm09 (74,9% и 54,9% у детей и 75,1% и 76,8% у взрослых

Тамифлю®

Создан специально для лечения гриппа
Противовирусный препарат прямого действия

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



соответственно). Вместе с тем, к сожалению, гриппоподобные заболевания у 59 взрослых пациентов (27,1%) и 626 детей (51,6%) в эпидподъеме 2015–16 гг. были обусловлены не вирусами гриппа, а другими возбудителями, среди которых доминировал РС-вирус, не чувствительный к осельтамивиру, чего не наблюдали в первый год пандемического цикла, когда в этиологии заболеваний доминировали вирусы гриппа (моно, микст) (рис. 1).

В отличие от первого года пандемии, когда среди госпитализированных пациентов преобладали школьники (53,3%) и взрослые в возрасте 18–39 лет (76,5%), а пациентов ≤ 2 (27,6%) и ≥ 60 лет (2,5%) было существенно меньше, в эпидсезон 2015–2016 гг. преобладали дети первых 2 лет жизни (1089/66,5%), а детей в возрасте 7–17 лет было 170/10,4%.

Клиническая симптоматика гриппа A(H1N1)pdm09 в сравнимые сезоны у пациентов любого возраста была типичной для данной инфекции. Практически у всех пациентов, независимо от возраста, степени тяжести заболевания и наличия осложнений, регистрировались те или иные симптомы интоксикации в виде повышенной температуры тела, слабости/адинамии, головной, мышечных или суставных болей, озноба, повышенной потливости, иногда потери сознания или судорог (у детей). Выраженность клинических синдромов в значительной степени определялась развившимися осложнениями, в первую очередь — поражением нижних отделов респираторного тракта или развитием острого стенозирующего ларинготрахеита — ОСЛТ (у детей), частота которого у лиц с гриппом A(H1N1)pdm 2009 в сезон 2015–2016 гг была примерно такой же (70 из 445/15,7 %), как в первый (2009–2010 гг.) сезон (39 из 221 /17,6%) пандемического цикла.

Степень тяжести гриппа как у детей, так и у взрослых в сравнимые сезоны, в основном, была среднетяжелой. Тяжелая степень инфекции у взрослых пациентов в 2015–2016 гг. развилась примерно с такой же (14/11,3%) частотой, как и в первый пандемический год (в 22/12,9% случаев) чаще всего у лиц с пневмонией. Летальных исходов было 5 (3,14%), что статистически значимо не отличалось от показателей летальности 16 (2,1%) от гриппа A(H1N1)pdm 2009 в 2009–10 гг. У детей частота тяжелой степени гриппа как в 2015–2016 гг. (21/3,6%), так и в первый год пандемии (6/2,7%), была статистически

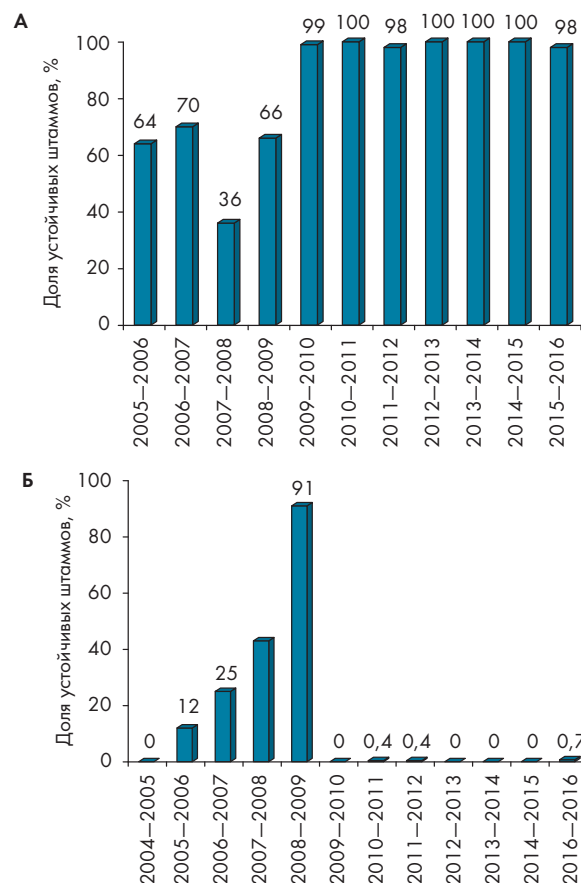


Рисунок 2. Динамика резистентности вирусов гриппа A(H1N1), выделенных на территории России, к римантадину (А) и осельтамивиру (Б)

значимо более низкой, чем у взрослых. С летальным исходом от гриппа A(H1N1)pdm 2009 в 2015–2016 гг. был 1 ребенок (0,17%), чего не наблюдали в 2009–10 гг. Практически у всех умерших имело место развитие ОРДС с выраженной ОДН и сатурацией $O_2 < 82\%$ на фоне геморрагического синдрома.

Как следует из полученных результатов исследований в течение всего пандемического цикла (2009–2016), подавляющее большинство изолятов вируса гриппа A(H1N1)pdm 2009 практически полностью были римантадин-резистентными (рис. 2А) и осельтамивир-чувствительными (из 265 изученных штаммов обнаружено только 2 (0,75%) резистентных вируса (рис. 2Б).

Таблица 1. Результаты определения резистентности актуальных в 2015 вирусов гриппа к современным ингибиторам нейраминидазы

Вирусы гриппа	Число проб	Число резистентных к (абс./%)		
		Осельтамивиру	Занамивиру	Перемивиру
A(H1N1)pdm09	844	4(0,5%)	0(0,0)	4(0,5%)
A(H3N2)	361	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
В	400	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)

Таблица 2. Характеристика пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 при изучении лечебной эффективности осельтамивира

Признак		Частота признака в наблюдаемых группах (абс./%)							
		2009—2010, 2010—2011 гг.				2015—16 гг.			
		Дети		Взрослые		Дети		Взрослые	
		Осельтамивир n = 68	Сравн. n = 54	Осельтамивир n = 38	Сравн. n = 37	Осельтамивир n = 41	Сравн. n = 36	Осельтамивир n = 30	Сравн. n = 27
Возраст (г.)	1—2	10/14,7	13/24,1			23/56,1	23/63,9		
	3—6	22/32,4	12/22,2			13/31,7	10/27,7		
	7—17	36/52,9	32/59,3			5/12,2	3/8,3		
	18—29			21/55,3	24/74,0			12/40,0	12/44,4
	> 30 лет			17/44,7	13/26,0			18/60,0	15/55,6
Пол	М	42/61,7	28/51,9	31/81,6	34/91,9	20/52,6	22/62,5	19/63,3	17/63,0
	Ж	26/38,3	26/48,1	7/18,4	3/9,1	18/47,4	14/37,5	11/36,7	10/37,0
Диагноз	Ринофарингит	44/60,3	41/75,9	32/84,2	29/78,4	19/46,3	17/47,1	17/56,7	13/48,1
	ОСЛТ	12/17,6	7/13,0	0	0	10/24,4	8/22,2	0	0
	Бронхит	8/11,8	5/9,3	6/15,8	8/21,6	10/24,4	10/27,8	10/33,3	6/22,2
	Пневмония	3/4,4	1/1,8	0	0	1/2,4	1/2,8	3/10,0	1/3,7
	Судороги	1/1,5	0	0	0	1/2,4	0	0	0

Подобная закономерность практического отсутствия резистентности к ингибиторам нейраминидазы, сохранявшаяся и по отношению ко всем актуальным в 2015 возбудителям гриппа, была представлена Центром контроля и профилактики заболеваний (CDC), США (табл. 1). [14].

Под наблюдением при изучении лечебной эффективности ингибитора нейраминидазы — осельтамивира был 331 пациент (взрослые и дети) с гриппом A(H1N1)pdm09 (197 человек в первые 2 года пандемического цикла) и 134 пациента в последний (2015—16 гг.) эпидсезон, доминирующим возбудителем гриппа во время которого стал вновь вирус A(H1N1)pdm09 (табл. 2). В первые два года пандемического цикла среди госпитализированных пациентов преобладали школьники и молодые взрослые, в 2015—16 гг. чаще были дети первых 2 лет жизни и взрослые среднего возраста. В целом наблюдаемые группы были репрезентативными.

У пациентов всех групп наблюдения регистрировали преимущественно среднетяжелую форму заболевания с типичной клинической симптоматикой гриппа. В большинстве случаев имело место повышение температуры тела $\geq 39,1^{\circ}\text{C}$, в 100% случаев — те или иные симптомы интоксикации (слабость, адинамия, головная боль, миалгия и арталгия, озноб и т.д.) и катаральные проявления в носоглотке (симптомы рини-

та, фарингита, евстахеита), трахеи и гортани, в том числе и стеноза гортани (у детей), у каждого третьего — симптомы поражения нижних отделов респираторного тракта (табл. 3).

Проведенные наблюдения показали, что включение осельтамивира в терапию заболевших гриппом A(H1N1)pdm09 (взрослых и детей) способствовало статистически значимому сокращению как продолжительности отдельных синдромов (интоксикационного и катарального), так и длительности острого периода заболевания в целом по сравнению с пациентами сравниваемых групп. Использование данного препарата было успешным как в первые годы пандемического цикла, так и спустя 7—8 лет (2015—2016 гг.) (табл. 4).

Известно, что важную роль в иммунопатогенезе гриппозной инфекции, определяющую степень клинической манифестации и исход заболевания, играет баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, среди которых из наиболее значимых выделяются цитокины IL-1 β и IL-8 [15]. Повышение их продукции прямо пропорционально выраженности клинических проявлений гриппа, особенно синдрома интоксикации, что и имело место у наблюдаемых пациентов (у взрослых больше, чем у детей) в начале заболевания (табл. 5).

Таблица 3. Клиническая симптоматика гриппа A(H1N1)pdm09 у пациентов при изучении лечебной эффективности осельтамивира

Признак			Частота признака в наблюдаемых группах (абс./%)							
			2009—2010, 2010—2011 гг.				2015—16 гг.			
			Дети		Взрослые		Дети		Взрослые	
			Осельтамивир n = 68	Сравн. n = 54	Осельтамивир n = 38	Сравн. n = 37	Осельтамивир n = 41	Сравн. n = 36	Осельтамивир n = 30	Сравн. n = 27
Интоксикация	Т тела °С	≤39,0	26/38,2	17/31,5	16/42,1	13/35,1	16/39,0	17/47,2	12/40,0	9/33,3
		≥39,1	42/61,8	37/68,5	22/57,9	24/64,9	25/61,0	19/52,8	18/60,0	18/66,7
	Выраженность	++	48/70,7	29/53,7	24/63,2	25/67,6	31/75,6	28/77,8	16/53,3	12/44,4
		+++	20/29,4	25/46,3	14/36,8	12/32,4	10/24,4	8/22,2	14/46,7	15/55,6
	Геморр. с-м		9/13,2	6/11,1	8/21,0	6/16,2	2/4,9	2/5,6	8/26,6	4/14,8
Катаральный синдром	Ринит		56/82,4	45/83,3	25/65,8	24/64,9	40/97,6	27/75,0	27/90,0	19/70,4
	Боль в горле		41/60,3	44/81,5	22/57,9	23/62,2	19/46,3	17/47,2	17/56,7	13/48,1
	Кашель		50/73,5	44/81,5	30/78,9	29/78,4	38/92,7	34/94,4	30/100,0	20/74,1
	ОСЛТ		12/17,6	7/13,0	0	0	10/24,4	11/30,6	0	0
	В бронхах и легких		11/16,2	17/47,1	6/15,8	8/21,6	11/26,8	7/19,4	13/43,3	7/25,9

Таблица 4. Продолжительность клинических симптомов гриппа A(H1N1)pdm09 у взрослых и детей при включении в терапию осельтамивира

Клинические симптомы	Продолжительность симптомов (в днях) по группам наблюдения ($M \pm m$)							
	2009—2010, 2010—2011 гг.				2015—16 гг.			
	Дети		Взрослые		Дети		Взрослые	
	Осельтамивир n = 68	Сравн. n = 54	Осельтамивир n = 38	Сравн. n = 37	Осельтамивир n = 41	Сравн. n = 36	Осельтамивир n = 30	Сравн. n = 27
Лихорадочная реакция	2,0 ± 0,3*	4,8 ± 0,2	1,5 ± 0,54*	2,4 ± 0,2	3,6 ± 0,13*	5,2 ± 0,3	3,3 ± 0,2*	4,8 ± 0,1
Интоксикация	3,2 ± 0,15*	4,0 ± 0,19	2,2 ± 0,27*	3,75 ± 0,2	3,2 ± 0,2*	4,7 ± 0,23	3,5 ± 0,13*	4,5 ± 0,2
Катаральный синдром	5,8 ± 0,4*	7,9 ± 0,32	4,01 ± 0,33	5,24 ± 0,63	4,9 ± 0,13*	7,8 ± 0,3	5,0 ± 0,23*	7,9 ± 0,12
Острый период заболевания	6,2 ± 0,17*	8,0 ± 0,62	8,5 ± 0,46*	11,8 ± 0,54	7,2 ± 0,12*	8,5 ± 0,5	6,1 ± 0,12*	9,5 ± 0,25

* — различия показателей статистически значимы по отношению к соответствующим группам сравнения

В последующей динамике у всех пациентов, получавших осельтамивир, отмечалось статистически значимое снижение содержания как IL-8, так и IL-1 β , тогда как в группах сравнения, наоборот, регистрировали статистически значимое увеличение содержания IL-8, особенно в случаях развития пневмонии. При этом у

пациентов групп сравнения отсутствовало существенное снижение содержания IL-1 β , что могло свидетельствовать о продолжающейся активации иммунного реагирования.

У получавших осельтамивир не отмечалось каких-либо побочных эффектов, осложняющих течение

Таблица 5. Динамика содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09, получавших осельтамивир

Содержание цитокинов по группам наблюдения пг/мл (Ме, ИКР)					
Показатели у здоровых	Порядок исследования	Дети		Взрослые	
		Осельтамивир	Группа сравнения	Осельтамивир	Группа сравнения
IL-8 23,2 15,3–32,6	1	79,8 65,3–85,9	78,5 63,1–89,2	103,3 94,7–119,4	116,4 97,1–124,8
	2	62,3*# 54,2–68,6	97,4 82,6–112,4	72,2*# 65,5–96,2	125,2 106,4–130,6
IL-1β 15,6 10,1–23,4	1	87,9 83,4–92,8	88,4 77,2–119,2	98,6 82,4–125,6	104,3 95,2–128,7
	2	52,4*# 58,5–67,9	73,2* 76,7–96,5	71,4*# 67,2–84,2	86,4 73,2–108,3

Ме — медиана; ИКР — интерквартильный размах; различия показателей статистически значимы по отношению: * — к 1 исследованию; # — к группе сравнения

заболевания, в том числе и у пациентов с проявлениями дермато- и респираторного аллергозов и другими нарушениями преморбидного фона. Вместе с тем было установлено, что у 38 взрослых пациентов, получивших препарат в первые 24 часа от начала заболевания, наблюдалось статистически значимо доказанное более редкое развитие осложнений, чем у 37 пациентов группы сравнения (8/21,1% против 17/45,9%, $p = 0,007$), что совпадает с данными других исследователей [16].

Таким образом, в результате проведенного сравнительного изучения лечебной эффективности ингибитора нейраминидазы — осельтамивира у взрослых и детей с гриппом А(Н1N1)pdm09, в том числе и в эпидсезон 2015–16 гг., был сделан вывод, что данный препарат может успешно использоваться в комплексной терапии взрослых и детей в возрасте с 1 года и старше с гриппом, независимо от степени тяжести заболевания и наличия осложнений. Оптимальный принцип назначения данного противовирусного препарата для достижения желаемого эффекта — ранние сроки от начала заболевания (при первом появлении симптомов гриппа).

Литература/References:

1. Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И. Грипп: Эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. — М., 2012. — 493 с.
Kiselev O.I., Tsybalova L.M., Pokrovsky V.I. [Influenza: Epidemiology, diagnosis, treatment, prevention]. — M., 2012. — 493 p. (In Russ.)
2. Pan C., Cheung B., Tan S. et al. Genomic signature and mutation trend analysis of pandemic (H1N1)2009 influenza A virus // PLOS one. 2010. Vol. 5(3). P. 9549.
3. Lee E.H., Wu C., Lee E.U. et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York City // Clinical Infectious Diseases. 2010. Vol. 50 (11). P. 1498–1504.
4. Итоги пандемии гриппа 2009/2011: противовирусная терапия и тактика лечения (издание 2-ое дополненное) / Ред. Покровский В.И., Киселев О.И., Малеев В.В., Цыбалова Л.М. — СПб-М., 2012. — 187 с.
[Results of pandemic influenza 2009/2011: antiviral therapy and treatment strategy (2nd edition revised)] / Ed. Pokrovsky V.I., Kiselev O.I., Maleev V.V., Tsybalova L.M. — SPb-M., 2012. — 187 p. (In Russ.)
5. B. Cao, X-W. Li, Y. Mao [et al.] Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China // N Engl J Med. 2009. Vol. 361. P. 2507–2517.
6. WHO. Clinical management of human infection with pandemic influenza (H1N1) 2009: Revised guidance. 2009. Nov. P.1 — 19.
7. Donaldson L.J., Rutter P.D., Illis B.M et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study // BMJ. 2009. Vol. 339. P.5213.
8. Ward P. et al. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic // J. Antimicro Chemother 2005; — 55(Suppl 1): P.15–21.
9. Колбин А.С., Иванюк А.Б., Харчев А.В., Шемякина Т.В., Голикова Е.В. Осельтамивир в педиатрической практике (мировой опыт применения) // Педиатрическая фармакология. 2008. Т. 5, №6. С.16–21.
Kolbin A.S., Ivanyuk A.B., Harchev A.V., Shemyakina T.V., Golikova E.V. [Oseltamivir in pediatric patients (world experience of application)] // Pediatric Pharmacology. 2008. T. 5, №6. S.16–21. (In Russ.)
10. Iain Stephenson et al. Neuraminidase Inhibitor Resistance after Oseltamivir Treatment of Acute Influenza A and B in Children // Clinical Infectious Diseases. 2009; 48: P. 389–396.
11. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Волощук Л.В., Осидак Л.В. и др. Ингибитор нейраминидазы в терапии гриппа // Детские инфекции. 2010. Т. 9, №3. С. 35–41.
Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G., Voloshchuk L.V., Osidak L.V. et al. [Neuraminidase inhibitor in the treatment of influenza infection] // Children Infection (Detskie Infekcii). 2010. T.9. №3. C. 35–41. (In Russ.)
12. Potier M., Mameli L., Belislem M., Dallaire L., Melanxon S.B. Fluorometric assay of neuraminidase with a sodium (4-methylumbelliferyl-α-D-N-acetylneuraminate) substrate // Anal. Biochem. 1979. 94:287–296.
13. Соминина А.А., Банников А.И., Зарубаев В.В., Писарева М.М. Лабораторная диагностика острых респираторных и других вирусных инфекций / Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия: под ред. О.И. Киселева. — СПб, 2003. — С. 70–90.
Sominina A.A., Bannikov A.I., Zarubaev V.V., Pisareva M.M. [Laboratory diagnosis of acute respiratory and other viral infections] / Influenza and other respiratory infections: epidemiology, prophylaxis, diagnostics and treatment: ed. O.I. Kiselev. — SPb, 2003:70–91. (In Russ.)

14. A Weekly influenza surveillance Report Prepared by the influenza Division / CDC. 2015—2016 Influenza Season —Week 10, ending March, 12, 2016.
15. Головачева Е.Г. Концептуально-диагностические закономерности иммунного ответа при гриппе, иммунокоррекция в терапии и вакцинопрофилактике: Автореф. дисс. ... д.м.н. — СПб., 2015. — 32 с.
- Golovacheva E.G. [Conceptually-diagnostic patterns of immune response to the flu, and immunotherapy in the treatment of vaccine]: Author. diss. MD ... — St. Petersburg, 2015. 32 p. (In Russ.)
16. Garg S., Fry A.M., Patton M., Fiore A.E., Finelli L. Antiviral treatment of influenza in children // *Pediatr Infect Dis J.* 2012. Feb; 31(2). P. 43—51.

Отечественный противовирусный препарат широкого спектра действия — Умифеновир как средство этиотропной терапии гриппа

Л. В. ОСИДАК, О. И. АФАНАСЬЕВА, Е. Г. ГОЛОВACHEVA, Е. А. ДОНДУРЕЙ, В. В. ГОНЧАР, В. С. АФАНАСЬЕВА, В. Ф. СУХОВЕЦКАЯ, Е. А. ОБРАЗЦОВА

ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург

Представлены результаты сравнительного наблюдения за эффективностью включения в комплексную терапию госпитализированных 203 детей в возрасте 2 лет и старше с гриппом A(H1N1)pdm09 отечественного противовирусного препарата — Умифеновира (Арбидола), выполненного в течение эпидсезонов 2009—2013 и 2015—2016 гг. в условиях наблюдательного клинического исследования. Показано, что этот препарат, обладающий широким спектром противовирусной активности, в том числе и по отношению к осельтамивир- и занамивир-устойчивым штаммам вируса гриппа, антиоксидантной активностью и низкой токсичностью (Код АТХ J05AX13), может успешно использоваться при лечении детей указанного возраста с гриппом A(H1N1)pdm09.

Ключевые слова: грипп A(H1N1)pdm09, дети, отечественный противовирусный препарат — Умифеновир, лечение

Domestic Spectrum of Antiviral Drug — Umifenovir as Etiotropic Therapy of Influenza

L. V. Osidak, O. I. Afanasyeva, E. G. Golovacheva, E. A. Dondurey, V. V. Gonchar, V. S. Afanasyeva, V. F. Suhovetskaya, E. V. Obraztsova

Research Institute of Influenza of The Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

In this article are presented the results of comparative observation of the effectiveness of the inclusion in the complex therapy of 203 hospitalized children aged 2 years and older with influenza A(H1N1)pdm09 domestic antiviral drug — Umifenovir (Arbidol) that occurred during the epidemic seasons 2009—2013 and 2015—2016 in terms of observational clinical studies. It is shown that this drug, possessing a wide spectrum of antiviral activity, including against Oseltamivir — and Zanamivir-resistant influenza virus strains, antioxidant activity and low toxicity (Code ATX J05AX13), can be successfully used in the treatment of infants with influenza A(H1N1)pdm09.

Keywords: Influenza A(H1N1)pdm09, children, the antiviral drug — Umifenovir, treatment

Контактная информация: Осидак Людмила Викторовна — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения РВИ у детей НИИ гриппа МЗ РФ; 196237, С.-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17; +7(812) 499-15-40; lvosidak@mail.ru

Osidak Ludmila — DMS, professor, senior researcher of department of respiratory infections in children, Research Institute of Influenza, Russian Federation, St. Petersburg; +7(812) 499-15-40; lvosidak@mail.ru

УДК 616.9:578.832.1

Грипп (J10; J10.1; J10.8; J11; J11.1; J11.8, по МКБ-10) — не самая частая, но самая тяжелая среди острых респираторных инфекций. Его доля в структуре инфекционной заболеваемости существенно (в десятки раз) увеличивается только во время эпидемии (пандемии) данного заболевания, что регистрируется практически ежегодно [1].

Способность вирусов гриппа к антигенной изменчивости определяет высокую восприимчивость населения и основные эпидемиологические особенности этой инфекции: повсеместное ежегодное распространение и вовлечение в эпидемический процесс всех возрастных групп населения [2].

К основным патогенетическим факторам, обуславливающим степень тяжести процесса и формирование осложнений, относят эффекты:

- цитопатический (по отношению не только к эпителиальным клеткам респираторного тракта, но

и к эндотелию кровеносных сосудов (апоптоз и некроз), сопровождающий репродукцию новых вирионов [3, 4];

- вазопатический (дисфункция эндотелиальных клеток сосудистой стенки, развитие гемодинамических расстройств, тромбозов и геморрагий в органах, прежде всего в легких) [5, 6];

- иммуносупрессивный (дисбаланс провоспалительного и противовоспалительного ответов с чрезмерной активацией первого и развитием при тяжелых формах заболевания так называемого «цитокинового шторма», который приводит к резкому усилению сосудистой реакции и подавлению функций ИКК) [7, 8].

Развитие осложнений всегда увеличивает степень тяжести, удлинняет продолжительность заболевания и ухудшает его прогноз [9]. Максимальное число тяжелых и осложненных форм заболевания наблюдается, в основном, при гриппе, обусловленном новым или