

relationship to other mucinous cystic tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 410–22.

12. Козлов К.В. Патогенетическая характеристика метаболизма железа у больных хроническим гепатитом С: Дис. .. канд. мед. наук; 2009.

## REFERENCES

- Miyake Y., Iwasaki Y., Yamamoto K. Meta-analysis: reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. *Int. J. Cancer.* 2010; 127(4): 989–96.
- Sarrazin C., Hezode C., Zeuzem S., Pawlotsky J.-M. Strategies for antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Klinicheskaya gepatologiya.* 2012; 8(2): 20–31.
- Syutkin V. E. Antiviral therapy for chronic hepatitis C: yesterday, today, tomorrow, day after tomorrow to Infektsionnye bolezni. 2013; 11 (1): 61–70. (in Russian)
- Kiser J.J., Burton J.R.Jr., Everson G.T. Drug-drug interaction during antiviral therapy for chronic hepatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10(10): 596–606.
- Flisiak R., Jaroszewicz J., Parfieniuk-Kowarda A. Emerging treatments for hepatitis C. *Expert. Opin. Emerg. Drugs.* 2013; 18(4): 461–75.
- Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B. et al. Genotype 1 HCV treatment guidelines. *Hepatology.* 2011; 54: 1433–44.
- Khyrulin T.R., Garmash I.V., Malaya I.P., Vill'valde S.V. Clinico-epidemiological characteristic and the prevalence of HCV infection in patients with general hospital. *Klinicheskaya gepatologiya.* 2012.8 (2), 9–13. (in Russian)
- Grishankov S. A., Kubyshkin V. A., Karmazanovskij G.G. Cystic tumors of the pancreas. *Khirurgiya.* 2006; 11. (in Russian)
- Sarr M.G., Murr M., Smyrk T.C. et al. Primary cystic neoplasms

of the pancreas: neoplastic disorders of emerging importance: current state of the art and unanswered questions. *J. Gastrointest. Surg.* 2003; 7: 417–28.

- Thompson L.D., Becker R.C., Przygodzki R.M. et al. Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 1–16.
- Zamboni G., Scarpa A., Bogina G. et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 410–22.
- Kozlov K.V. *Pathogenetic Characteristic of Iron Metabolism in Patients with Chronic Hepatitis C:* Dis. 2009. (in Russian)

## Сведения об авторах:

**Полужтова Виктория Борисовна (Poluektova Viktorija Borisovna)** – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», e-mail: viktoria211@mail.ru, infection\_mma@mail.ru; **Волчкова Елена Васильевна (Voltchkova Elena Vasil'evna)** – д.м.н., профессор, зав.кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; **Давыденко Павел Игоревич (Davydenoko Pavel Igorevich)** м.н.с. отделения рентгенодиагностики и магнитно-резонансных методов исследования, ФГБУ Минздрав России «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»; **Филиппова Екатерина Михайловна (Filipova Ekaterina Mihaylovna)** – врач патологоанатом ФГБУ Минздрав России «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 615.281.032.23:616.921.5].036.8

**Жирнов О.П.<sup>1</sup>, Бокова Н.О.<sup>2</sup>, Исаева Е.И.<sup>1</sup>, Воробьева И.В.<sup>1</sup>, Конакова Т.Е.<sup>1</sup>, Малышев Н.А.<sup>2</sup>**

## ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ АЭРОЗОЛЬНОЙ ФОРМЫ АПРОТИНИНА ПРИ ГРИППЕ

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского», Минздрава России, 125367, Москва, ул. Гамалеи, 16;

<sup>2</sup>ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница №1», 125367, Москва, Волоколамское ш., 63

Изучали лечебное действие аэрозоля апротинина при его ингаляционном введении с помощью ручного ингалятора дозированного типа. Исследование проведено в период зимне-весенней вспышки гриппа, вызванной пандемическим вирусом H1N1pdm09. Апротинин (природный антипротеазный полипептид из легких коров) относится к группе противовирусных химиопрепаратов, ингибирующих этап протеолитической активации вируса клеточными респираторными протеазами. Больные вдыхали 2 аэрозольные дозы апротинина (160 калликреинингибирующих единиц (КИЕ)) каждые 2 ч в течение 5 дней. В группе сравнения пациенты получали ингавирин™ (синтетический пептидоамин – противовирусный препарат с неустановленной вирусной мишенью действия): 90 мг 1 раз в день per os в течение 5 дней. На 2-й день от начала лечения определяли количество вируса в назофарингеальных смывах пациентов. Установлено 10-кратное снижение уровня вирусной нагрузки в смывах пациентов, получавших апротинин, по сравнению с пациентами из группы ингавирина. Отмечено сокращение на 1–2 дня продолжительности симптомов заболевания (насморк, боль в горле, слабость, головная боль, лихорадка, боль в грудной клетке) в группе апротинина по сравнению с пациентами в группе ингавирина. Побочных реакций и субъективных жалоб на дискомфорт от ингаляций аэрозоля апротинина не выявлено. Ручной ингалятор с активным веществом апротинина можно рекомендовать для лечения гриппа, вызванного широким спектром вирусов, в том числе вирусов сезонного гриппа, пандемического вируса H1N1 и вируса птичьего гриппа H7N9.

Ключевые слова: апротинин; ингавирин; аэрозольная форма; дозируемый ингалятор; грипп H1N1pdm09.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 19 (6): 10–15.

*There was studied the therapeutic efficacy of inhalations of aerosol form of aprotinin delivered by a propellant in the metered-dose inhaler (MDI). This clinical trial was performed during the winter-spring outbreak caused with pandemic Influenza H1N1pdm09. Aprotinin (a natural antiprotease low molecular weight polypeptide from bovine lungs) is known to be an antiviral drug, which inhibits influenza virus proteolytic activation accomplished by host respiratory proteases. Patients inhaled 2 aerosol doses of aprotinin (160 Kallikrein-inhibiting Units (KIU)) each 2 hours for 5 days. In comparison group, patients were treated with Ingavirin (a synthetic peptidoamine with unknown antiviral target), 90 mg per day for 5 days. On day 2 after treatment viral loads in naso-pharyngeal washes were determined. In aprotinin patients about the tenfold decrease of viral load was determined in comparison to Ingavirin patients. Duration of clinical symptoms, such as rhinorrhea, weakness, headache, sore throat, cough, chest pains, fever, in aprotinin group was 1-2 days shorter than in Ingavirin group. No side effects neither patient discomfort were revealed in aprotinin group of patients. MDI, containing aprotinin as an active substance, can be recommended as a drug against Influenza caused by different viruses, including seasonal H1 N1, H3N2, swine-like H1 N1 pdm09, and avian-like H7N9 viruses.*

**Key words:** aprotinin; Ingavirin; aerosol form; metered-dose inhaler; Influenza H1N1pdm09.

**Citation:** *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni.* 2014; 19 (6): 10–15.

## Введение

На текущий момент существуют только две группы противогриппозных химиопрепаратов с идентифицированным антивирусным механизмом, направленным на определенные этапы жизненного цикла вируса. Это препараты амантадинового ряда, ингибирующие вирусные ионные каналы M2, и структурные аналоги нейрамининовой кислоты, специфически связывающие и ингибирующие вирусную нейраминидазу – NA [1, 2]. К 1-й группе относятся официальные препараты – амантадин, ремантадин, а 2-ю группу составляют - занамивир (реленза<sup>TM</sup>), осельтамивир (тамифлю<sup>TM</sup>), перамивир.

В последние несколько лет сформирована 3-я группа антигриппозных препаратов, действие ингибирует точечный протеолиз вирусного гемагглютинаина NA0 (мол. масса 75 кД) на субъединицы NA1 (55 кД) и NA2 (20 кД) на стадии активации вируса протеазами хозяина [3–6]. К этой группе относится природный низкомолекулярный полипептид апротинин, способный блокировать протеазы, которые отвечают за активацию вируса гриппа в респираторном тракте человека [7, 8]. Это направление в химиотерапии гриппа подтверждено работами ряда международных лабораторий [9–11]. В 2010 г. в РФ зарегистрирован миниатюрный ингалятор дозированного типа, содержащий в качестве активного вещества апротинин (препарат аэрус<sup>TM</sup>; ЛСР-000280/10). Ингалятор генерирует среднedisперсный аэрозоль апротинина для вдыхания и распределения в респираторном тракте – первичном очаге гриппозной инфекции. В настоящей работе проведено изучение терапевтической и противовирусной активности аэрозоля апротинина у пациентов в период зимне-осенней вспышки гриппа, вызванной преимущественно пандемическим вирусом гриппа H1N1pdm09.

## Материал и методы

Использованы группы пациентов. Исследование выполнено в инфекционной клинической больнице №1 Москвы в период зима–осень 2013 г. в фа-

зе подъема заболеваемости. В исследование было включено 30 больных с диагнозом при поступлении ОРВЗ или грипп. Рандомизацию пациентов осуществляли по мере поступления в стационар. Больные были разделены случайным слепым методом на 2 группы: группа А и И, получавшие препарат аэрус и ингавирин соответственно. Группа А включала 15 пациентов, у которых заболевание протекало в среднетяжелой форме, состояла из 11 мужчин и 4 женщин, средний возраст которых составил 22,4±1,4 года. Пациенты поступали через 2,1±0,19 дня болезни (с 1-го по 3-й день болезни). Продолжительность госпитализации составила 5,1±0,9 дня (от 3 до 10 дней). Группа И включала 15 пациентов, у которых заболевание протекало в среднетяжелой форме и состояла из 12 мужчин и 3 женщин, средний возраст в группе составлял 28,5±3,1 года. Пациенты поступали через 2,4±0,25 дня болезни (с 1-го по 4-й день болезни). Продолжительность госпитализации составила 6,2±2,4 дня (от 3 до 9 дней).

Клинический диагноз острого респираторного заболевания устанавливали на основании следующих критериев: острое начало заболевания с повышения температуры; наличие катарального синдрома (кашель, насморк, першение в горле, осиплость голоса, боли в горле и груди); синдром интоксикации (слабость, головная боль, мышечные, суставные боли, боли в глазных яблоках); местные изменения: гиперемия слизистой ротоглотки (зернистость задней стенки глотки, увеличение миндалин).

Критериями отбора больных в исследование были срок от начала заболевания не более 3 сут, наличие 1 симптома интоксикационного синдрома или нескольких (слабость, озноб, головная боль, ломота в теле, тошнота, рвота) в сочетании с 1 симптомом катарального синдрома или несколькими (кашель, боли в горле, насморк), а также повышение температуры тела > 37,5°C.

Из исследования исключались беременные женщины, женщины, находящиеся в периоде лактации, пациенты, принимавшие амбулаторно тамифлю<sup>TM</sup>, а также больные с тяжелыми хроническими заболева-

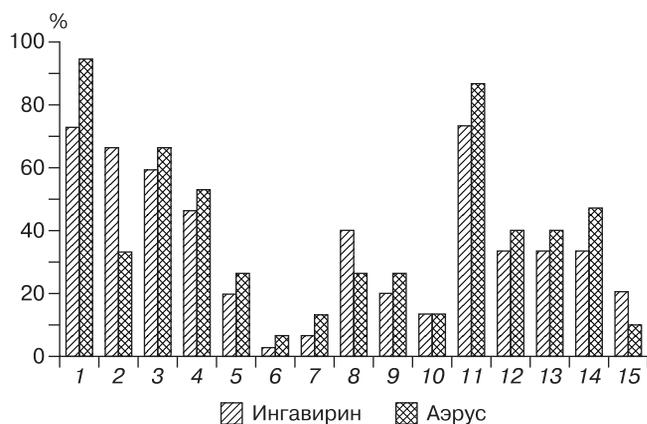


Рис. 1. Профили клинических проявлений в исследуемых группах пациентов при поступлении в стационар.

Клинический статус оценивали при поступлении больных в стационар. Количество пациентов с определенным симптомом выражали в процентах по оси ординат относительно общего количества пациентов в исследуемой группе А или И соответственно (100%).

Ось абсцисс: 1 – слабость; 2 – головная боль; 3 – озноб; 4 – ломота в теле; 5 – головокружение; 6 – рвота; 7 – тошнота; 8 – боль при движении глаз; 9 – резь в глазах при взгляде на свет; 10 – слезотечение; 11 – кашель; 12 – боль в горле; 13 – боль в грудной клетке; 14 – насморк; 15 – боль в области поясницы.

ниями респираторного тракта и хронической алкогольной и наркотической интоксикацией.

Этиологию заболевания подтверждали данными анализа по определению вирусных антигенов в мазках методом иммунной флюоресценции (ИФ) со специфическими антителами и данными генетического анализа методом ОТ-ПЦР по идентификации вирусных геномов в назофарингеальных смывах.

Лабораторная диагностика: всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование. Лабораторные методы исследования включали: клинические анализы крови и мочи, определение антигенов вируса (гриппа, парагриппа, аденовируса, РС-вируса) методом ИФ в назофарингеальных мазках, а также идентификацию вируса методом обратнo-транскриптазной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с использованием праймерных олигонуклеотидов, специфичных для геномов вируса гриппа H1N1 и H3N2.

Лечебный режим: группу контроля (плацебо) без специфического противовирусного лечения не формировали по этическим соображениям. Препарат аэрус применялся индивидуально каждым пациентом путем вдыхания 1 аэрозольной дозы препарата через каждый носовой ход (общая разовая доза 160 КИЕ аprotинина), каждые 2 ч в течение всего дня в течение 5 дней. В группе сравнения пациенты получали препарат ингавирин по стандартной схеме – 90 мг ежедневно в течение 5 дней.

Вирус обнаруживали методом ОТ-ПЦР в назальных смывах от больных. Всем больным проводились носоглоточные смывы 2 раза в день с интервалом 6 ч в течение 3 дней. Назофарингеальный смыв (НФС), полученный от больного в объеме 6–8 мл фосфатно-солевого буфера (ФСБ), центрифугировали при 5000

об/мин при 4°C в течении 20 мин (центрифуга Eppendorf 5804R, ротор А4-44). Супернатант отбирали, клеточные осадки суспендировали в 250 мл ФСБ, содержащем 0,5% бычьего сывороточного альбумина и 100 ед/мл ингибитора нуклеаз и дезинтегрировали с помощью ультразвука на соникаторе Branson модель 450 (США) в течение 2 мин при 0°C. Далее 60 мкл гомогената смешивали с 260 мл лизирующего буфера для выделения РНК и последующей ОТ-ПЦР с праймерами, специфичными для вируса гриппа А и В, согласно протоколу фирмы (АмплиСенс Influenza virus А-тип-FL; Россия) на амплификаторе Bio-Rad IQ5 (США). Количество вируса оценивали в геном-эквивалентах вирусной РНК (гэвРНК) на 1 мл НФС, которое рассчитывали по величине пороговой Ct от относительно калибровочной пробы РНК в наборе. Для нормализации показателя гэвРНК использовали количество рибосомальной 18S-РНК в НФС, которое определяли методом ПЦР в реальном времени с праймерами, специфичными для 18S-РНК человека.

## Результаты и обсуждение

В исследование включено 30 пациентов. При объективном осмотре обнаруживали признаки как катарального синдрома, такие как болезненность и першение в горле, кашель, дискомфорт в носу, насморк, осиплость голоса, боли в горле и груди, так и синдрома интоксикации, такие как головная боль, слабость, ломота. При осмотре ведущими симптомами были головная боль, слабость, ломота, першение в горле, боли в горле, покашливание, осиплость голоса, боли в груди, кашель. Состояние исследованных пациентов квалифицировали как среднетяжелое на основании следующих критериев: наличия лихорадки (37,5°C и выше), признаков синдрома интоксикации и дыхательной недостаточности не выше I степени. Профиль клинических показателей был сходным между группами пациентов, получавших аэрозольный аprotинин и ингавирин (рис.1). При жалобах на кашель и ослабленном дыхании, наличии сухих или влажных хрипов проводилось рентгенологическое исследование легких для исключения пневмонии. У всех пациентов, взятых в исследование, методом ОТ-ПЦР в реальном времени был идентифицирован вирус пандемического гриппа H1N1pdm09 (H1N1).

Обе группы пациентов имели также сходный профиль изменений в картине крови. По данным анализа при поступлении пациентов в стационар в группе А лейкопения отмечалась у 1 больного ( $3,6 \cdot 10^3/\text{мл}^3$ ), лейкоцитоз был у 3 пациентов (от 9,4 до  $17,9 \cdot 10^3/\text{мл}^3$ ), лимфоцитоз – у 3 (от 38 до 40%), тромбоцитопения выявлена у 5 (от 121 до  $179 \cdot 10^3/\text{мл}^3$ ); в группе больных И лейкопения отмечалась у 1 больного ( $3,2 \cdot 10^3/\text{мл}^3$ ), лейкоцитоз был у 3 пациентов (от 9,1 до  $18,6 \cdot 10^3/\text{мл}^3$ ), лимфоцитоз – у 2 (от 38 до 40%), тромбоцитопения – у 2 (от 149 до  $174 \cdot 10^3/\text{мл}^3$ ).

Исследуемые пациенты получали либо аэрозоль-

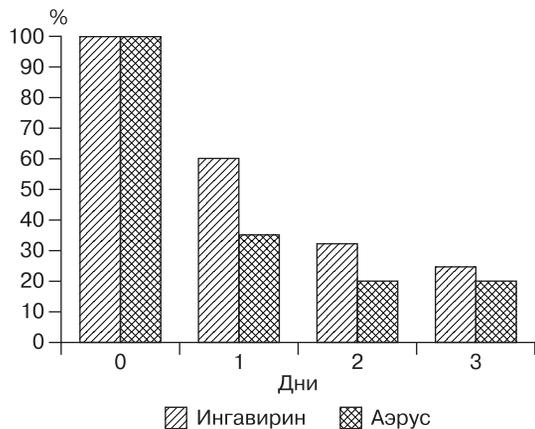


Рис. 2. Динамика нормализации температуры тела у больных гриппом H1N1 при лечении аэрозольным аprotинином и препаратом ингавирин.

Ежедневную температуру определяли в подмышечной области в течение всего курса лечения в стационаре. Количество пациентов, которые имели температуру тела 37° С и выше, выражали в процентах (ось ординат) относительно общего количества пациентов в исследуемой группе А или И, соответственно (100%). Ось абсцисс - дни от начала лечения.

ный аprotинин посредством ручного ингалятора аэрус (группа А), либо ингавирин (И). Для сравнения эффективности лечения препаратами аэрус и ингавирин взяли динамику снижения температуры тела в течение лечебного курса (рис. 2). До начала лечения все пациенты в обеих группах имели лихорадку, которая характеризовалась температурой  $39,0 \pm 0,5$  и  $39,3 \pm 0,6$ °С в группах А и И соответственно. Как видно на рис. 2, при лечении аэрозолем аprotинина у большей части (65%) пациентов нормализация температуры наблюдалась уже к концу 1-го дня лечения и дальнейшее снижение после двух дней лечения. В группе с ингавирином сходная динамика падения температуры тела наблюдалась с отставанием на 1 день в сравнении с пациентами, получавшими

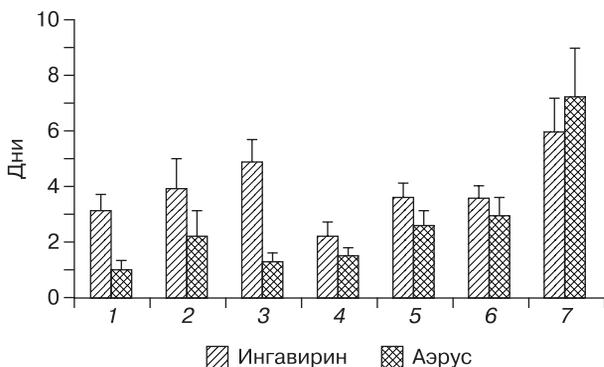


Рис. 3. Продолжительность симптомов заболевания у пациентов, больных гриппом H1N1, при лечении аэрозольным аprotинином и препаратом ингавирин.

Длительность симптома болезни выражали в днях от поступления пациента в стационар (ось ординат) с указанием величины стандартного отклонения.

Ось абсцисс: 1 – боль в груди, 2 – насморк, 3 – боль в горле, 4 – головная боль, 5 – слабость, 6 – лихорадка, 7 – кашель. Достоверность разницы в значениях длительности симптомов определяли по критерию Стьюдента (*t*).

апротинин. У небольшой части (около 20%) в обеих группах держалась субфебрильная температура ( $37,6 \pm 0,7$ °С) до 4–5-го дня лечения.

Сравнение продолжительности основных симптомов заболевания в группах пациентов, получавших ингавирин и аprotинин, показано на рис. 3. Как видно на рис. 3, продолжительность основных симптомов (слабость, боль в горле и груди, насморк, головная боль, повышение температуры) оказалась на 1–2 дня короче в группе с препаратом аэрус. Не отмечено снижения продолжительности кашля у пациентов при лечении аprotинином по сравнению с ингавирином.

При наблюдении за пациентами обращали внимание на возможность возникновения побочных эффектов от приема лечебных препаратов. На протяжении всего срока пребывания в стационаре у пациентов, получавших аэрозольный аprotинин и ингавирин, не обнаружено каких-либо побочных нежелательных проявлений, таких как кожные высыпания, раздражение слизистых, симптомы аллергии, диспепсические расстройства. Аэрозольный аprotинин все больные переносили хорошо, жалоб на дискомфорт от приема препарата не было.

Для оценки противовирусного действия аэрозольного лечения аprotинином оценивали уровень вируса в носоглоточных смывах, взятых от больных на 2-й день после начала лечения. Из полученных смывов выделяли фракцию РНК и определяли в ней количество вирусных РНК-геном-эквивалентов (гэВРНК) методом ОТ-ПЦР в реальном времени, используя праймеры, специфичные для генома вируса

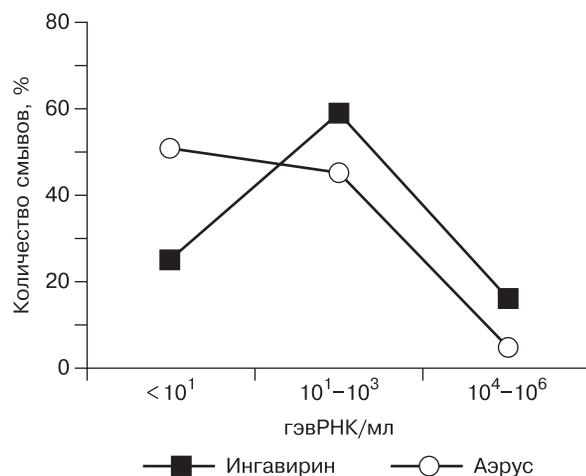


Рис. 4. Уровни вирусной нагрузки у больных гриппом H1N1 при лечении аэрозольным аprotинином и препаратом ингавирин.

На 2-й день от начала лечения у больных дважды в день брали назофарингеальные смывы методом ОТ-ПЦР в реальном времени с вирусспецифическими праймерами, определяли количество геном-эквивалентов вирусной РНК (гэВРНК) в 1 мл смыва. Уровни вирусной нагрузки делили на три категории ( $10^6$ – $10^4$ ,  $10^3$ – $10^1$ ,  $< 10$  гэВРНК/мл) и количество смывов в каждой категории выражали в процентах от общего количества смывов (100%) в группах А (исследовано 23 смыва) или И (14 смывов) соответственно.

гриппа А Н1N1. Результаты, представленные на рис. 4, показывают, что уровень вирусной нагрузки в носоглотке лишь у небольшой группы пациентов в обеих сравниваемых группах достигал уровня  $10^4$ – $10^6$  гЭВРНК/мл смыва, а у подавляющего числа пациентов он находился в диапазоне  $10^3$  гЭВРНК/мл и ниже. Важно отметить, что уровень вирусной нагрузки в группе аprotинина был заметно более низким, чем в группе пациентов с лечением ингавирином. Так, в группе аprotинина доминировали пациенты с уровнем  $< 10$  гЭВРНК/мл, тогда как в группе ингавирина преобладали пациенты с уровнем вируса  $10^3$ – $10^4$  гЭВРНК/мл. Средние уровни вирусной нагрузки в носоглоточных смывах в группах аprotинина и ингавирина составляли  $0,56 \pm 0,41 \cdot 10^2$  и  $6,3 \pm 0,31 \cdot 10^2$  ( $p < 0,05$ ) гЭВРНК в 1 мл смыва соответственно.

Исследования настоящей работы показывают лечебную и противовирусную эффективность ингаляций аэрозоля аprotинина, генерированного с помощью ручного дозированного ингалятора пропеллентного типа, у пациентов при гриппе. Эти данные хорошо коррелируют с более ранними нашими наблюдениями о положительном терапевтическом эффекте ингаляций аprotинина, выполненных на ингаляторах стационарного типа, у больных при гриппе и других ОРВИ [12–15]. Полученные клинические результаты коррелируют также с наблюдениями на животных, страдающих тяжелой парамиксвирусной бронхопневмонией, которая купировалась ингаляциями аprotинина [16]. Результаты настоящей работы подтверждают концепцию о направленной противовирусной химиотерапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций ингибиторами протеаз [3, 5]. При гриппе мишенью атаки аprotинина (ингибитора протеаз) служат протеазы, которые расщепляют вирусный гемагглютинин HA0 на HA1 и HA2 на этапе активации инфекционности вирионов при многоцикловом размножении вируса. Более того, аprotинин купирует воспаление, которое вызывает вирус в респираторном тракте [5, 6].

Механизм противовирусного действия ингавирина представляется недостаточно ясным. Имеется ряд публикаций о лечебной эффективности ингавирина при гриппе [17, 18]. В опытах *in vitro* показана его ингибирующая активность против вирусов различных семейств, включая вирусы гриппа, аденовирусы, вирусы парагриппа и др. [19, 20]. Однако механизм столь широкой противовирусной активности пока не идентифицирован и не исключено, что этот препарат может относиться к группе иммуномодуляторов.

Терапевтический эффект в настоящей работе установлен у пациентов с гриппом при многократном суточном ингаляционном применении аэрозоля аprotинина, генерируемого ручным аппаратом дозированного типа. Такой мини-ингалятор, сконструированный нами на основе озонсберегающего пропеллента А-134 и аprotинина в качестве активного вещества, разрешен в 2010 г. для применения у

людей для лечения гриппа и ОРВИ [4]. Вполне очевидно, что мини-ингалятор имеет ряд достоинств. Во-первых, он может применяться пациентами индивидуально, что важно для предотвращения кросс-контаминации в условиях стационара при лечении многих пациентов. Во-вторых, он делает возможным частое воздействие аprotинином на респираторный тракт, что способствует более надежному действию аprotинина в респираторном тракте, поскольку сурфактант, покрывающий респираторный эпителий, обменивается в течение 1–2 ч, удаляя, таким образом, введенный аprotинин. Клинические испытания настоящей работы показывают его клиническую эффективность, полную безвредность и отсутствие побочной токсичности.

Аprotинин обладает ингибирующим действием на две важные протеазы, простазин и матриптазу, участвующие в активации натриевых ( $\text{Na}^+$ ) ионных каналов в респираторном эпителии [21]. Такое ингибирование каналов аprotинином приводит к замедлению реабсорбции ионов натрия и жидкости эпителием респираторного тракта [22, 23] и способствует увеличению объема секрета и снижению его вязкости. Действие аprotинина на ионные каналы в респираторном тракте усиливает дренирование бронхиальной системы у пациентов.

В последнее время обоснованную тревогу вызывают вирусы птичьего гриппа H7N9, которые вызвали вспышку гриппа среди людей в Китае в 2013 г. с летальностью около 20–30% [24]. Вирус имел устойчивость к препаратам амантадинового ряда [25], но сохранял чувствительность к препаратам из группы ингибиторов нейраминидазы (НА), таких как осельтамивир (тамифлю™), занамивир (реленза™), перамивир [24, 26]. Белок НА этого штамма имел единичный остаток аргинина в сайте расщепления на HA1 и HA2 [24], что указывало на его активацию в респираторном тракте трансмембранными протеазами трипсинового типа, такими как TMPRSS-2, TMPRSS-4, HAT, матриптаза [27–31]. Эти протеазы имеют высокую чувствительность к аprotинину [5, 29–31] и хорошо блокируются этим ингибитором в респираторном эпителии при инфекции вирусами гриппа [5, 7, 8]. Таким образом, для эффективного лечения гриппа, вызванного вирусом H7N9, можно рекомендовать аэрозольную форму аprotинина, который будет ингибировать размножение вируса H7N9 и подавлять воспаление в респираторном тракте.

*Работа выполнена при финансовой поддержке по гранту РФФИ 13-04-01827. Авторы выражают благодарность сотрудникам НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского В.В. Сырцеву и В.П. Жирнову за техническую помощь в работе. Результаты работы представлены на Международной конференции по противовирусным исследованиям (International Conference on Antiviral Research – ISAR 27 (May 12-16, 2014) in Raleigh, North Carolina, USA).*

ЛИТЕРАТУРА

1. Das K. Antivirals targeting influenza A virus. *J. Med. Chem.* 2012; 55: 6263–77.
2. Lee S.M., Yen H.L. Targeting the host or the virus: current and novel concepts for antiviral approaches against influenza virus infection. *Antiviral Res.* 2012; 96(3): 391–404.
3. Жирнов О.П. Протеолитическая активация миксовирусов и новая стратегия в лечении вирусных заболеваний. *Вопросы вирусологии.* 1983; 4: 9–21.
4. Жирнов О.П., Малышев Н.А. Апротинин, ингибитор протеаз, - новая альтернатива в лечении гриппа. *Российский медицинский журнал.* 2012; 2: 52–6.
5. Zhirnov O.P., Klenk H.D., Wright P.F. Aprotinin and similar protease inhibitors as drugs against influenza. *Antiviral Res.* 2011; 92(1): 27–36.
6. Жирнов О.П., Поярков С.В., Малышев Н.А. Мишени противовирусного и противовоспалительного действия апротинина: перспективы нового использования. *Пульмонология.* 2009; 33(3): 27–33.
7. Zhirnov, O. P., Ikizler, M. R., Wright, P. Cleavage of influenza A virus hemagglutinin in human respiratory epithelium is cell-associated and sensitive to exogenous antiproteases. *J. Virol.* 2002; 76: 8682–9.
8. Zhimov O.P., Matrosovich T.Y., Matrosovich M.N., Klenk H.D. Aprotinin, a protease inhibitor, suppresses proteolytic activation of pandemic H1N1 v influenza virus. *Antiviral Chem. Chemother.* 2011; 21: 169–74.
9. Kido H, Okumura Y., Takahashi E. et al. Role of host cellular proteases in the pathogenesis of influenza and influenza-induced multiple organ failure. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1824(1): 186–94.
10. Bottcher-Friebertshäuser E., Lu Y., Meyer D. et al. Hemagglutinin activating host cell proteases provide promising drug targets for the treatment of influenza A and B virus infections. *Vaccine.* 2012; 30(51): 7374–80.
11. Bertram S., Glowacka I., Steffen I. et al. Novel insights into proteolytic cleavage of influenza virus hemagglutinin. *Rev Med Virol.* 2010; 20(5): 298–310.
12. Жирнов О.П., Киржнер Л.С., Овчаренко А.В., Малышев Н.А. Патогенетическая терапия острых респираторных заболеваний ингаляциями апротинина. *Терапевтический архив.* 1995; 6: 38–42.
13. Жирнов О.П., Киржнер Л.С., Овчаренко А.В., Малышев Н.А. Клиническая эффективность аэрозоля апротинина при гриппе и парагриппе. *Вестник РАМН.* 1996; 5: 26–31.
14. Zhirnov O. P., Kirzhner, L. S., Ovcharenko, A. V., Malyshev N. A. Aerosolized aprotinin is an effective drug against viral respiratory illness. *Antiinfective Drug Chemother.* 1996; 14: 209–16.
15. Жирнов О.П., Сафонова Е.А., Овчаренко А.В., Малышев Н.А. Терапевтическая эффективность ингаляций апротинина у больных с острой респираторной вирусной инфекцией. *Терапевтический архив.* 2014. (в печати).
16. Ovcharenko A.V., Zhirnov O.P. Aprotinin aerosol treatment of influenza and paramyxovirus bronchopneumonia of mice. *Antiviral Res.* 1994; 23: 107–18.
17. Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н. и др. 2008. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин при лечении больных гриппом. *Русский медицинский журнал.* 2008; 16(22): 1502–6.
18. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. 2009. Эффективность ингавирина в лечении гриппа у взрослых. *Терапевтический архив.* 2009; 81(3): 51–4.
19. Зарубаев В.В., Слита А.В., Белявская С.В. и др. Противовирусная активность ингавирина на модели экспериментальной диссеминированной аденовирусной инфекции у животных. *Вопросы вирусологии.* 2011; 6: 23–7.
20. Зарубаев В.В., Гаршинина А.В., Калинина Н.А. и др. Влияние ингавирина на ультраструктурные особенности морфогенеза парагриппозной инфекции in vitro и in vivo. *Вопросы вирусологии.* 2012; 5: 32–8.
21. Planes C., Caughey G.H. Regulation of the epithelial Na<sup>+</sup> channel by peptidases. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2007; 78: 23–46.
22. Coote K., Atherton-Watson H.C., Sugar R. et al. Camostat attenuates airway epithelial sodium channel function in vivo through the inhibition of a channel-activating protease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 329(2): 764–74.
23. Nimishakavi S., Besprozvannaya M., Raymond W.W. et al. Activity and inhibition of prostatic and matriptase on apical and basolateral surfaces of human airway epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2012; 303(2): L97–106.
24. Li Q., Zhou L., Zhou M., Chen Z., Li F. et al. Preliminary Report: Epidemiology of the Avian Influenza A (H7N9) outbreak in China. *N. Engl. J. Med.* 2013. Apr 24 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23614499.
25. Kageyama T., Fujisaki S., Takashita E. et al. Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013. *Euro Surveill.* 2013; 18(15).
26. Lu S.H., Xi X.H., Zheng Y.F. et al. Analysis of the clinical characteristics and treatment of two patients with avian influenza virus (H7N9). *Biosci. Trends.* 2013; 7(2): 109–12.
27. Beaulieu A., Gravel È., Cloutier A. et al. Matriptase proteolytically activates influenza virus and promotes multicycle replication in the human airway epithelium. *J. Virol.* 2013; 87(8): 4237–51.
28. Bertram S., Glowacka I., Blazejewska P. et al. TMPRSS2 and MPRSS4 facilitate trypsin-independent spread of influenza virus in Caco-2 cells. *J. Virol.* 2010; 84(19): 10016–25.
29. Bottcher E., Matrosovich T., Beyerle M. et al. Proteolytic activation of influenza viruses by serine proteases TMPRSS2 and HAT from human airway epithelium. *J. Virol.* 2006. 80(19): 9896–8.
30. Bottcher-Friebertshäuser E., Freuer C., Sielaff F. et al. Cleavage of influenza virus hemagglutinin by airway proteases TMPRSS2 and HAT differs in subcellular localization and susceptibility to protease inhibitors. *J. Virol.* 2010; 84(11): 5605–14.
31. Chaipan C., Kobasa D., Bertram S. et al. Proteolytic activation of the 1918 influenza virus hemagglutinin. *J. Virol.* 2009; 83(7): 3200–11.

Поступила 25.08.14  
Received 25.08.14