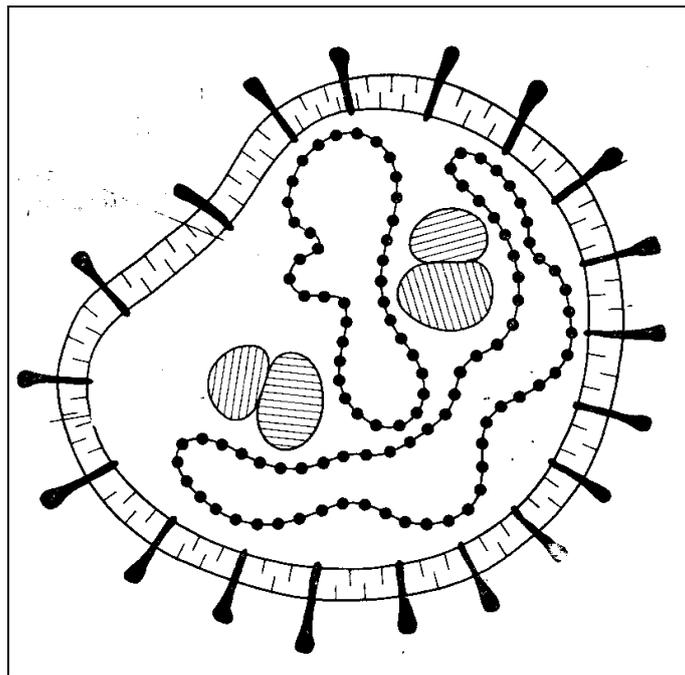


**ДЬЯЧКОВА С.Я., НИКОЛАЕВСКИЙ В.А.**

**ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА**  
(УЧЕБНОЕ ИЗДАНИЕ)



**ВОРОНЕЖ**  
2008

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

С.Я. ДЬЯЧКОВА, В.А. НИКОЛАЕВСКИЙ

## **ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА**

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ПО ФАРМАКОЛОГИИ  
ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФАКУЛЬТЕТОВ

Воронеж — 2008

УДК 616 – 022.6: 615 (075.8)

РЕЦЕНЗЕНТЫ: **Садчикова Н.П.** — докт. фарм. наук, профессор кафедры фармхимии с курсом токсикологической химии ММА им. И.М.Сеченова.

**Резников К.М.** — докт. мед. наук, профессор, зав. каф. фармакологии ГОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н.Бурденко»

**Дьячкова С.Я., Николаевский В.А.**

**ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА:** Учебно-методическое пособие для фармацевтических факультетов вузов Российской Федерации. — Воронеж: Воронежский государственный университет, 2008. — 149 с.

ISBN

Методическое пособие предназначено для консультативно-методической помощи студентам, интернам, ординаторам фармацевтических и медицинских вузов, при изучении главы фармакологии «Противовирусные средства», а также для провизоров и врачей.

Пособие содержит основные сведения о структуре вирусов, заболеваниях, вызываемых ими; механизме действия и особенностях применения основных противовирусных препаратов, об антисептиках и дезинфектантах с антивирусной активностью, вакцинах, которые используются в медицинской практике для предупреждения вирусных инфекций, а также о побочных эффектах этих препаратов.

В приложении даётся подробное описание СПИДа — «чумы» 20 века, краткий словарь основных вирусологических терминов и тесты для проверки знаний.

Печатается по постановлению  
Редакционно-издательского совета  
Воронежского государственного  
университета

ISBN

© Дьячкова С.Я., Николаевский В.А.  
© Воронежский государственный  
университет, 2008

## Содержание

<i>Введение</i> .....	5
<b>Часть I. Общие сведения о вирусах</b>	
<i>Общая характеристика вирусов</i> .....	6
<i>Классификация вирусов</i> .....	7
<i>Вирусный патогенез</i> .....	11
<i>Механизм взаимодействия вируса с клеткой</i> .....	11
<i>Иммунный ответ и защитные факторы «хозяина»</i> .....	17
<i>Наиболее значимые вирусные инфекции</i> .....	25
<b>Часть II. Противовирусные препараты</b>	
<b><i>Противовирусные химиотерапевтические препараты</i></b> .....	34
Аномальные нуклеозиды .....	37
Производные адамантана .....	45
Производные тиосемикарбозонов .....	48
Синтетические аминокислоты .....	48
Аналоги пирофосфата .....	50
Вирулицидные препараты .....	51
Прочие препараты .....	55
Интерфероны (ИФН).....	58
Природные интерфероны .....	61
Рекомбинантные интерфероны.....	63
Индукторы интерферона (интерфероногены) .....	74
Синтетические интерфероногены.....	75
Природные интерфероногены.....	78
Официальные препараты.....	85
Разные интерфероногены .....	86
Средства при ВИЧ-инфекции.....	86
<b>Часть III. Прочие противовирусные средства</b>	
<b><i>Антисептики с противовирусной активностью</i></b> .....	103
<b><i>Противовирусные вакцины</i></b> .....	111
<b><i>Литература</i></b> .....	118
СПИД: состояние разработок и перспективы применения новых лекарственных средств .....	120
Краткий словарь основных вирусологических терминов .....	129

## Введение

Конец 20 века ознаменовался бурным развитием вирусологии, в связи с активизацией вирусных инфекций и, в первую очередь, СПИДа. Не менее значимым оказалось широкое распространение инфекций с персистирующими в организме вирусами (гепатита, герпеса), а также «непобеждённые» до настоящего времени респираторные вирусные заболевания.

Всё это послужило мощным толчком для изучения структуры вирусов, процессов их репродукции в организме «хозяина», для исследований эпидемиологии вирусных инфекций и мер их предупреждения. Одной из важнейших задач стало изыскание новых препаратов и разработка эффективных способов противовирусной защиты организма.

Благодаря прогрессу в области органической химии, биохимии, биотехнологии и молекулярной вирусологии за последние годы синтезировано большое количество противовирусных препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам. Одни из них направлены на поддержание или стимуляцию противовирусного иммунитета в организме «хозяина», другие — непосредственно на репродукцию вируса в клетке.

Определенный интерес в этом плане представляет химиотерапия тех вирусных инфекций, против которых на сегодняшний день не разработано вакцин, либо имеющиеся вакцины мало эффективны. В этом случае именно химиотерапия направленного действия приобретает приоритетное значение.

Одновременно, на основе достижений генной инженерии, разрабатываются рекомбинантные интерфероны, которые также влияют непосредственно на вирусы.

Образовательный процесс в высшей школе предусматривает самостоятельное овладение знаниями, что требует создания учебных пособий для подготовки во внеучебное время.

Пособие носит прикладной характер, включает материал Примерных программ по дисциплине «Фармакология» для фармацевтических и медицинских вузов. В то же время в пособии кратко представлены данные о максимальном (на сегодняшний день) количестве средств с противовирусной активностью. Большинство описанных препаратов хорошо изучены, давно применяются и включены в Международную номенклатуру непатентованных наименований (МНН). Ряд новых препаратов имеют номер государственной регистрации, прошли доклинические и клинические исследования эффективности и безвредности и продолжают изучаться.

## Часть I.

### Общая характеристика вирусов

Вирусы (от лат. *virus* — яд) — внеклеточные формы жизни, способные проникать в определенные живые клетки и размножаться только внутри этих клеток.

Вирусы открыты Д.И. Ивановским в 1882 году. Термин «вирус» введен в 1899 М. Бейеринком.

Наука о вирусах — вирусология — сформировалась самостоятельно после открытия Ф.Тоуртом (1915) и Ф.Д'Эреллем (1917) вирусов бактерий, получивших название бактериофагов.

Исследования химического состава вирусных частиц были начаты в 1930-х годах после того как У.Стенли (1935) выделил чистый препарат вируса табачной мозаики в виде кристаллов. В 1930-50-х гг были разработаны методы культивирования вирусов, а для изучения структуры вирусных частиц были применены электронная микроскопия и рентгеноструктурный анализ. Дальнейшее развитие вирусологии тесно связано с успехами молекулярной генетики: установлена генетическая роль вирусных ДНК (А.Херши, М.Чейз, 1952) и РНК (А.Гирер, Г.Шрамм, 1956), открыты явления самосборки вирусных частиц из РНК и белка (Х.Френкель-Конрат, 1955), интерференции вирусов (А.Айзекс и Дж.Линденман, 1957), РНК-зависимого синтеза ДНК, т.е. обратной транскрипции (Х.Темин и Д.Балтимор, 1970-80-е гг.).

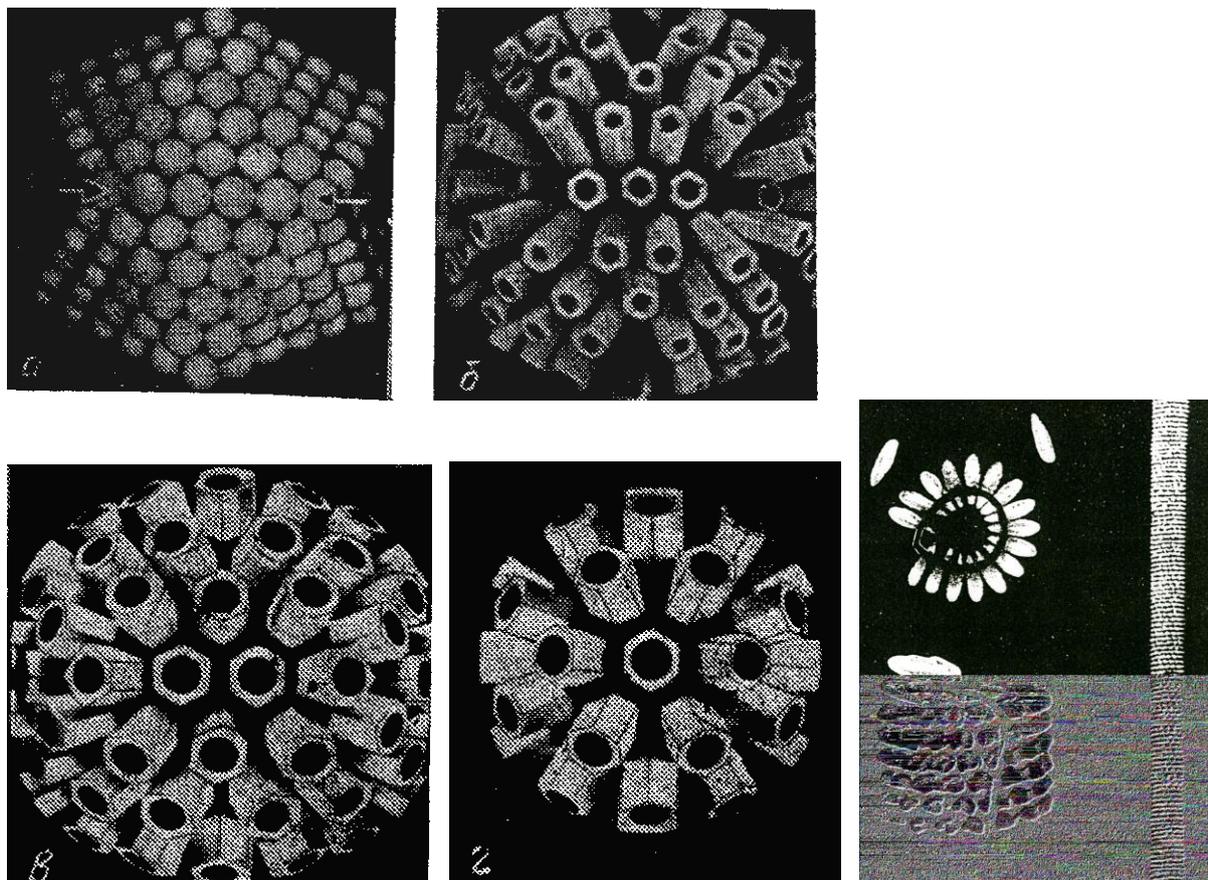
**Вирус — частица, состоящая из ядра, окруженная белковой оболочкой. Ядро — генетический материал, состоящий из ДНК или РНК.**

Вирус существует в двух формах: покоящейся или внеклеточной (вирион) и репродуцирующейся или внутриклеточной (вирус). Все вирусы условно разделяют на простые и сложные. Простые вирусы состоят из нуклеиновой кислоты и белковой оболочки — **капсида** (от греч. *capsa* — ящик). Существует два типа капсидов — спиральные и изометрические или квазисферические. Капсиды построены из белковых субъединиц — **капсомеров**, собранных строго определенным образом. (рис.1).

У ряда вирусов в составе капсида имеются ферменты, осуществляющие транскрипцию и репликацию вирусного генома, так называемые РНК и ДНК-полимеразы (например, у вируса гриппа А).

У сложно организованных вирусов капсид покрыт внешней оболочкой — **суперкапсидом**, состоящем из белков, где могут содержаться также липиды и полисахариды, полученные из клеток хозяина. Некоторые вирусы кристаллизуются, имеют палочковидную, нитевидную и сферическую форму.

Вирусные нуклеиновые кислоты могут быть представлены как однонитчатыми, так и двунитчатыми молекулами РНК и ДНК. ДНК может быть как линейной, так и кольцевой молекулой. РНК — как непрерывной, так и фрагментарной либо кольцевой молекулой.



**Рис.1. Модель укладки капсомеров:**

а — аденовирус; б — вирус герпеса; в — реовирус; г — вирус полиомы;  
д — вирус табачной мозаики

## Классификация вирусов

Вирусы составляют царство *Vira*, которое по типу нуклеиновой кислоты подразделено на 2 подцарства — рибовирусы и дезоксирибовирусы. Подцарства делятся на семейства, которые, в свою очередь, подразделяются на роды. Понятие о виде вирусов пока ещё чётко не сформировано, также как и обозначение разных видов. Выделяют типовые представители.

Для классификации вирусов в настоящее время используют следующие критерии:

1. Нуклеиновая кислота: тип, число нитей, процентное содержание, молекулярная масса, содержание гуанина и цитозина.
2. Морфология: тип симметрии или псевдосимметрии, число капсомеров, наличие внешней липопротеидной оболочки, форма, размеры вирионов.
3. Биофизические свойства: константа седиментации, плавучая плотность.
4. Белки: количество структурных белков, их локализация, аминокислотный состав.

5. Липиды.
6. Размножение в тканевых культурах, особенности репликации.
7. Круг поражаемых хозяев, особенности патогенеза инфекционного процесса; онкогенные свойства.
8. Устойчивость к физическим и химическим факторам (гамма-лучи, термоинактивация при 37°C и 50°C, действие жирорастворителей и отдельных катионов).
9. Антигенные свойства.

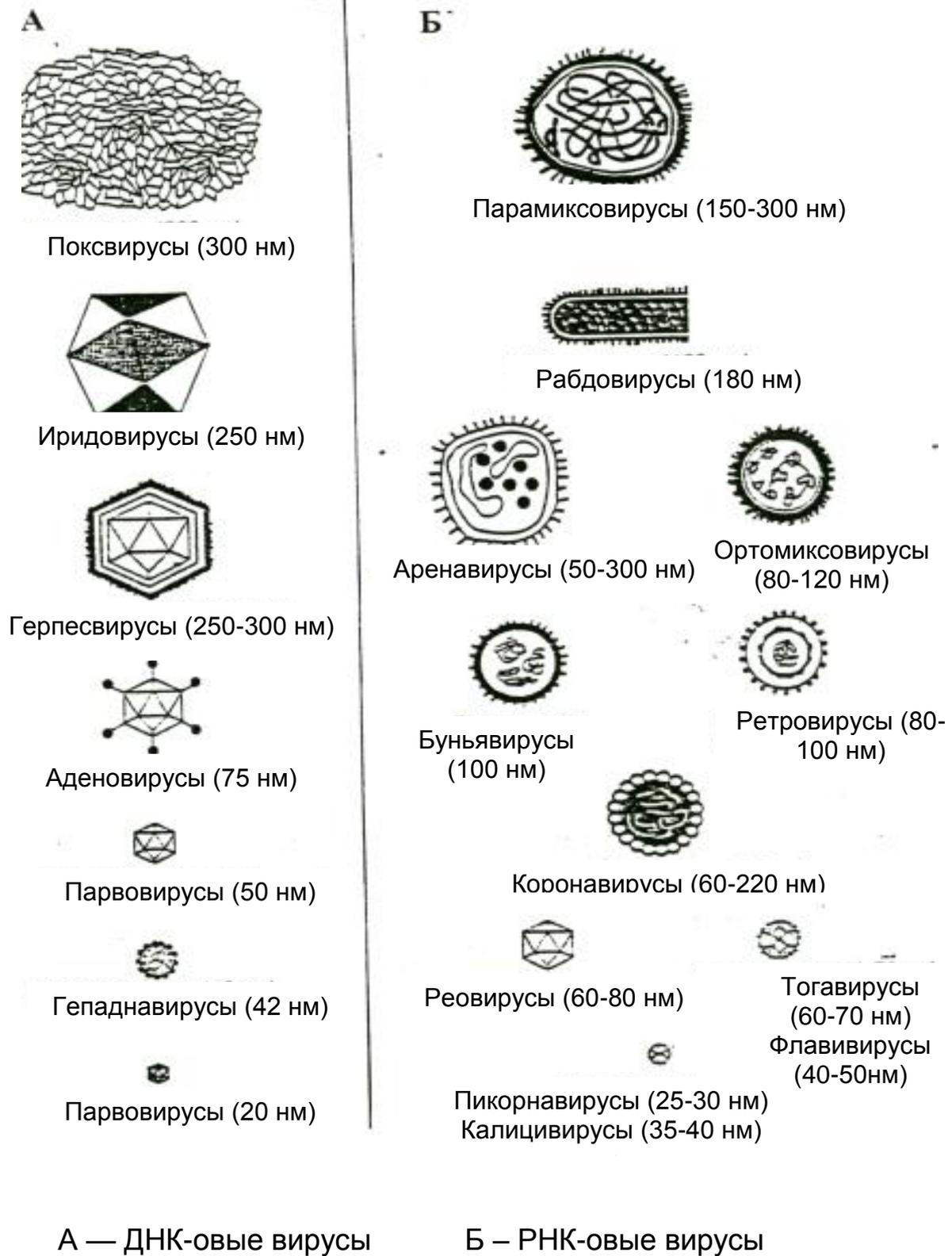
По этим критериям группируются все вирусы независимо от круга их носителей (вирусы позвоночных, беспозвоночных, растений). Название всех вирусных родов оканчивается словом «virus», для названия семейств используется суффикс «idae», а подсемейств — «inae». Из 55 семейств вирусов, признанных Международным комитетом по таксономии вирусов, следующие 19 включают вирусы человека и животных (табл. 1 и рис. 2).

Таблица 1

*Классификация вирусов человека и животных*

Семейство	Род	Типовые представители
<b>РНК-содержащие вирусы</b>		
Picornaviridae	Enterovirus Cardiovirus Rhinovirus Aphthovirus	Вирус полиомиелита Вирус гепатита (тип 72) Вирус энцефаомиокардита Риновирусы человека Вирус ящура
Reoviridae	Reovirus Rotavirus Orbivirus	Реовирус человека, тип I
Togaviridae	Alphavirus Rubivirus Pestivirus	Вирус карельской лихорадки Вирус краснухи
Flaviviridae	Flavivirus	Вирус желтой лихорадки
Bunyaviridae	Bunyavirus Phlebovirus Nairovirus Uukuvirus	Вирус Буньямвера Вирус крымско-конголезской лихорадки
Orthomyxoviridae	Вирусы гриппа А Вирусы гриппа В	Вирусы гриппа H2N2
Paramyxoviridae	Paramyxovirus Morbillivirus Pneumovirus	Вирус гриппа человека типа I Вирус кори Респираторно-синцитиальный вирус
Rhabdoviridae	Vesiculovirus	Вирус везикулярного стоматита

	Lyssavirus	Вирус бешенства
Filoviridae Retroviridae <u>Подсемейства:</u> Oncovirinae Lentivirine Spumavirinae	Filovirus  Oncovirus Lentivirus	Вирус Марбург и Эбола  Вирус СПИДа (ВИЧ)
Arenaviridae Coronaviridae Caliciviridae	Arenavirus Coronavirus Calicivirus	Вирус лимфоцитарного хорио-менингита Коронавирус человека Вирус Норволк
<b>ДНК-содержащие вирусы</b>		
Poxviridae <u>Подсемейства:</u> Chordopoxvirinae  Entomopoxvirinae	Orthopoxvirus Parapoxvirus Avipoxvirus Capripoxvirus Leporipoxvirus Suipoxvirus	Вирусы оспы позвоночных Вирус натуральной оспы  Вирусы оспы насекомых
Herpesviridae <u>Подсемейства:</u> Alphaherpesvirinae  Betaherpesvirinae Gammaherpesvirinae		Вирусы простого герпеса, ветряной оспы, опоясывающего герпеса Вирус цитомегалии человека и мышей Вирус Эпштейна-Барр
Adenoviridae	Mastadenovirus  Aviadenovirus	Аденовирусы млекопитающих (41 тип аденовирусов человека) Аденовирусы птиц (9 серотипов)
Hepadnaviridae	Hepadnavirus B	Вирус гепатита В человека
Parvoviridae	Parvovirus	Обезьяний вирус 40 (SV40)
Parvoviridae	Parvovirus Densovirus Dependovirus	Аденоассоциированные вирусы человека (аденосателлиты)



**Рис. 2.** Схематическое изображение классифицируемых вирусов.

## Вирусный патогенез

Чтобы вызвать заболевание, вирус должен проникнуть в организм «хозяина» и вступить в контакт с чувствительными тканями и клетками. В результате происходит репликация вируса и повреждаются клетки, что и лежит в основе клинического проявления инфекции, вызываемой вирусами. Одни вирусы (вирус гриппа, респираторные вирусы) реплицируются и вызывают клинические проявления в месте проникновения (в респираторном эпителии), другие (вирус полиомиелита и прочие энтеровирусы) — проникают в организм «хозяина» через пищеварительный тракт, а затем распространяются на другие органы, в частности на нервную систему, где они вызывают проявление главных клинических симптомов. Исход инфекции и способность вирусов вызывать заболевание определяется взаимодействием многих «хозяйских» и вирусных факторов (табл.2).

**Таблица 2**

### *Стадии вирусного патогенеза*

<b>Организм «хозяина»</b>	<b>Клетка</b>
Проникновение вируса в организм «хозяина»	Адсорбция
Первичная репликация	Проникновение
Распространение вируса внутри организма «хозяина»	Раздевание
Клеточный и тканевой тропизм и клеточные рецепторы	Транскрипция
Повреждение клеток	Трансляция
Иммунный ответ и защитные факторы организма «хозяина»	Сборка вируса
Персистенция вируса, латентность, медленные вирусные инфекции	Выход из клетки

### **Механизм взаимодействия вируса с клеткой**

Размножение или вирусная репродукция представляет собой уникальную форму выражения чужеродной (вирусной) информации в клетках хозяина, которая состоит в подчинении клеточных матрично-генетических механизмов вирусу и его информации.

Жизненный цикл вирусов включает несколько стадий:

#### ***Адсорбция***

Адсорбция вируса на мембране клетки является пусковым моментом в реализации его патогенных свойств, ибо без этого вирус не может проникнуть в клетку и размножиться в ней, он просто обречен на гибель.

Для каждого вируса на мембране клеток существуют специфические рецепторы, с которыми вирусы связываются с помощью своих рецепторов. В основе так называемой органотропности вирусов и лежит наличие как у

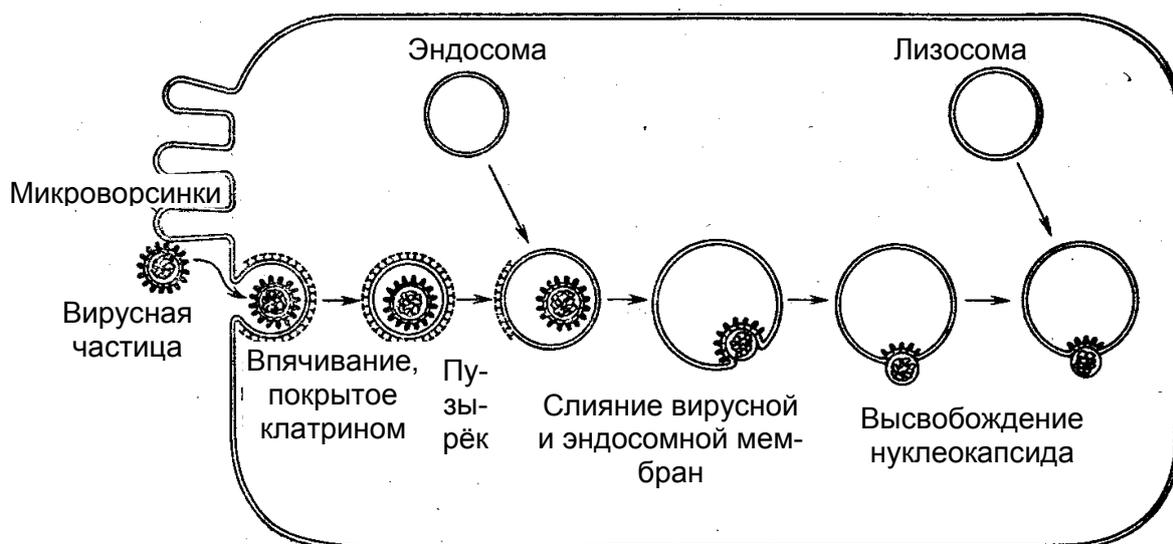
клеток, так и у вирусов соответствующих рецепторов. В связи с разнообразием клеточных и вирусных рецепторов на одних и тех же клетках могут адсорбироваться разные вирусы. Например, рецепторами для вируса гриппа являются мукопептиды, содержащие свободную N-ацетилнейраминную кислоту, а рецептором вирусов, распознающим его, является белок — гемагглютинин.

### ***Проникновение вируса в клетку***

Известны два механизма проникновения вируса в клетку:

1. Посредством слияния суперкапсида вируса с мембраной клетки. Благодаря этому происходит высвобождение нуклеокапсида в цитоплазму с последующей реализацией свойств вирусного генома.

2. Другой механизм получил название рецепторопосредованного эндоцитоза (пиноцитоза). В этом случае вирус связывается со специфическими рецепторами в области «окаймлённой» ямки (область мембраны, окаймленная своеобразными щетинками). Она впячивается внутрь клетки и превращается в окаймленный пузырёк. Пузырёк, содержащий поглощённый вирион, быстро сливается с промежуточным пузырьком, называемым эндосомой, который сливается с лизосомой. Благодаря особым свойствам вирусных суперкапсидных белков происходит слияние липидных слоёв суперкапсида и мембраны лизосомы. В результате этого нуклеокапсид оказывается в цитозоле клетки, где происходит дальнейшее «раздевание» нуклеокапсида и высвобождение геномной нуклеиновой кислоты (рис. 3).



**Рис. 3 Проникновение вируса в клетку.**

### Внутриклеточное размножение

Проникнув в клетку, вирусный геном полностью подчиняет жизнь клетки своим интересам и с помощью её белоксинтезирующей системы и систем генераций энергии осуществляет собственное воспроизводство, очень часто ценой жизни клетки. В качестве примера на рис. 4 представлена схема жизненного цикла вируса леса Семелки, одного из представителей рода Alphavirus.

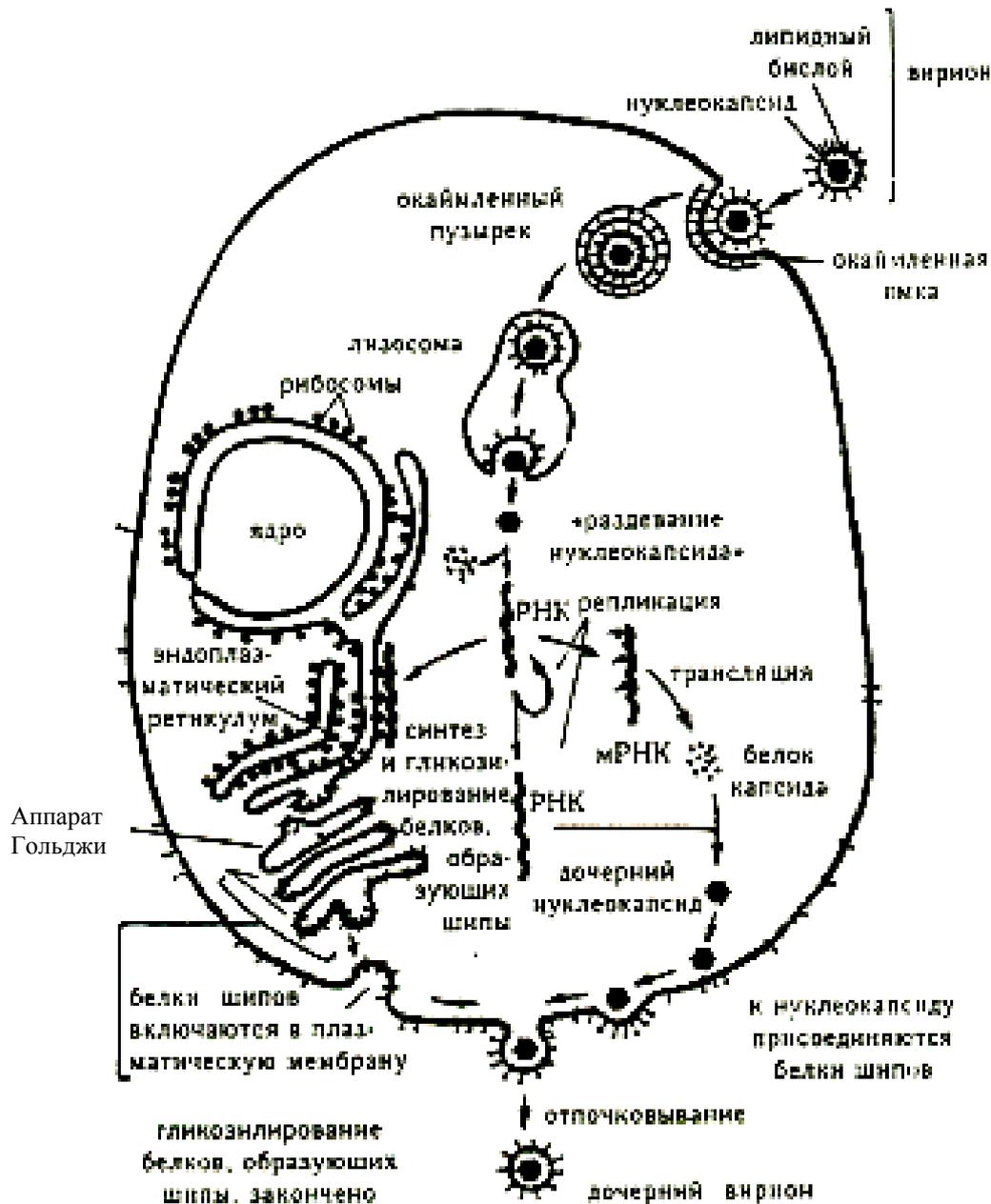


Рис. 4. Схема жизненного цикла вируса леса Семелки

Геном этого вируса — одонитевая позитивная нефрагментированная РНК. Вирион имеет суперкапсид, состоящий из липидного бислоя, че-

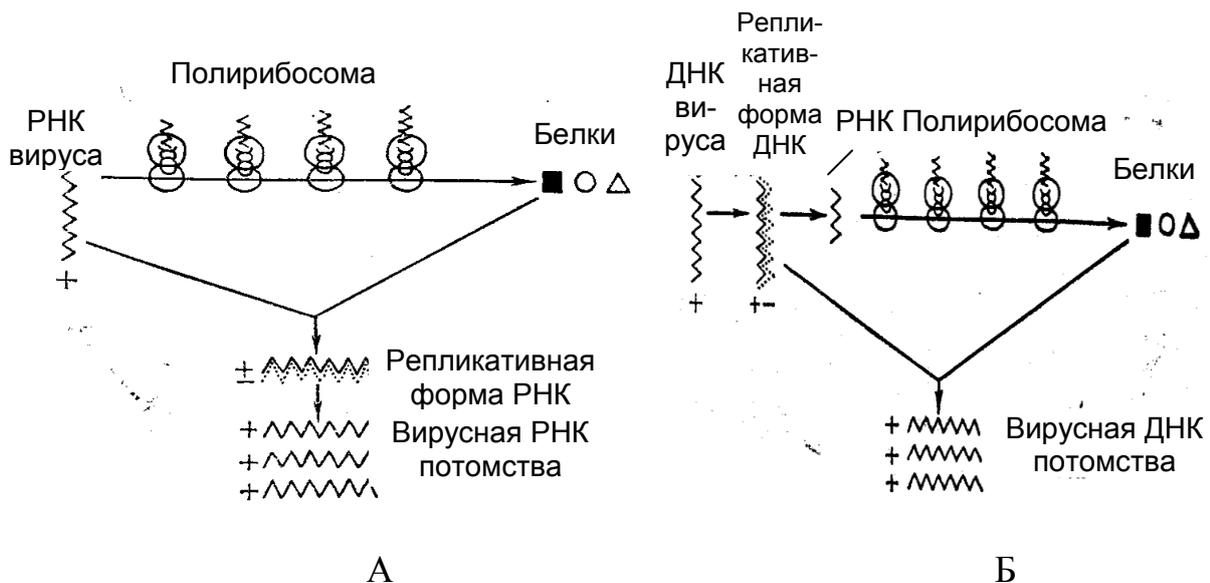
рез который проходят 240 копий гликопротеиновых комплексов, образующих на поверхности суперкапсида шипы. Капсид имеет форму икосаэдра (20 граней).

Жизненный цикл вируса начинается с его адсорбции на мембране клетки-хозяина, где он связывается с белковым рецептором. Проникновение в клетку происходит по схеме рецепторопосредованного эндоцитоза: окаймленная ямка — окаймленный пузырёк — эндосома — лизосома.

В лизосоме происходит слияние примыкающих друг к другу липидных бислоев суперкапсида вириона и мембраны лизосомы, и нуклеокапсид выходит в цитозоль клетки.

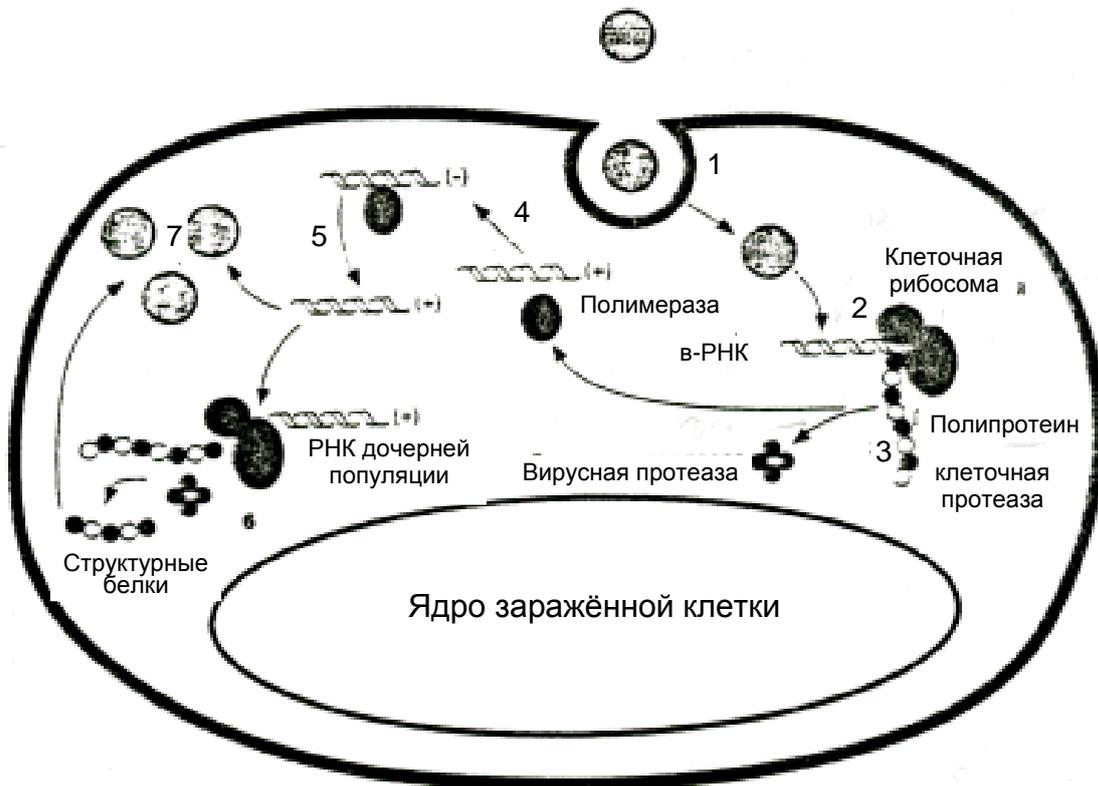
В цитозоли клетки разрушается нуклеокапсид, и освобожденная геномная РНК транслируется на рибосомах клетки-хозяина, в результате чего синтезируется вирусспецифическая РНК-полимераза (репликаза), которая осуществляет многократную репликацию вРНК. В свою очередь, молекула родительской вРНК и вновь синтезированные ее копии служат в качестве матриц, направляющих синтез четырех структурных белков вируса: С-белка капсида и трех белков (Е1,Е2,Е3) суперкапсида. Синтез капсидного белка осуществляют свободные полирибосомы цитозоля, вновь синтезированный капсидный белок ассоциирует с реплицированными копиями вРНК, в результате чего формируются нуклеокапсиды (рис.5).

Суперкапсидные белки синтезируются на рибосомах, связанных с мембранами эндоплазматического ретикулума, включаются в мембрану и там гликолизируются, а затем переносятся в мембрану аппарата Гольджи, где подвергаются дополнительному гликолизированию, после чего поступают на наружную поверхность клеточной мембраны, вытесняя здесь клеточные белки.



**Рис. 5** Схема репликации РНК- (А) и однонитчатой ДНК- (Б) – вируса.

Заключительный этап морфогенеза вируса заключается в том, что нуклеокапсид, проходя через клеточную мембрану, обволакивается участком мембраны и встроенными в нее в этом месте вирусспецифическими суперкапсидными белками, после чего отпочковывается от клетки, отделяясь от ее поверхности так, что оказывается окруженным замкнутой внешней оболочкой (суперкапсидом) (рис. 6).



**Рис. 6. Репликативный цикл РНК-содержащих вирусов.**

После адсорбции вирус проникает в клетку посредством пиноцитоза (1). Репликативный цикл начинается после высвобождения вирусного генома в цитоплазме, т.к. молекулярная симметрия вирусной РНК(+РНК) аналогична мРНК и она может непосредственно распознаваться и транслироваться рибосомами (2). Клеточные протеазы трансформируют образующийся вирусный полипротеин (3) в РНК-зависимую РНК-полимеразу, вирусную протеазу и различные структурные белки. Полимераза копирует +РНК-цепь в виде -РНК (4), служащей матрицей для синтеза молекул +РНК (5), используемых в синтезе вирусных белков (6), либо входящих в состав генома дочерних популяций вирусов (7). (Из: Virella G. Microbiology and infectious diseases, 3<sup>rd</sup> ed, Williams Wilkins, 1997.)

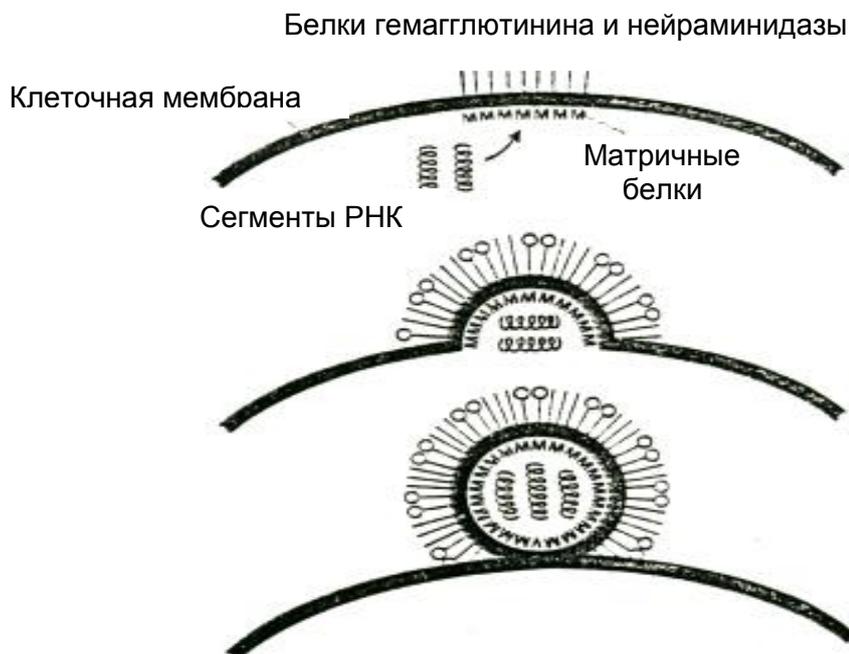
## Сборка вирусных частиц в организме хозяина

Молекулы внутренних белков узнают определенные последовательности вирусного генома и ассоциируются с ним, образуя внутренний компонент вируса. Белки наружных оболочек приобретаются в процессе почкования через плазматическую мембрану клетки или через мембраны эндоплазматического ретикулума во внутриклеточные вакуоли с последующим выходом (эндоцитоз) на клеточную поверхность.

### Общие принципы сборки:

- формирование провирионов, затем в результате модификаций белков превращение в вирионы;
- сборка ядерных вирусов происходит с участием ядерных мембран; сборка цитоплазматических вирусов — с участием плазматических мембран, куда независимо друг от друга прибывают все компоненты вирусной частицы;
- наличие гидрофобных белков, выполняющих функции посредников между нуклеокапсидами и вирусными оболочками;
- сборка нуклеокапсидов, сердцевин, провирионов, вирионов происходит в специальных структурах, индуцированных вирусом («фабриках»);
- сложноустроенные вирусы для построения своих частиц используют ряд элементов клетки-«хозяина» (липиды, ферменты, гистоны, актин, рибосомы).

**Выход вирусных частиц из клетки.** Существует два способа выхода вирусного потомства из клетки: а) путем «взрыва», б) путем почкования.



**Рис. 7. Схема сборки и выхода дочерних популяций вируса гриппа из зараженных клеток**

Выход из клетки потомства путём «взрыва» связан с деструкцией клетки, нарушением её целостности, в результате чего находящиеся внутри клетки зрелые вирусные частицы оказываются в окружающей среде. Такой способ выхода присущ вирусам, не содержащим липопротеидной оболочки (пикорна-, аденовирусы и др.).

Выход из клетки путем почкования присущ вирусам, содержащим липопротеидную мембрану, являющуюся дериватом клеточных мембран.

Клетка может длительное время сохранять жизнеспособность и продуцировать вирусное потомство, пока не наступит полное истощение её ресурсов.

В развитии болезни и в определении исходов взаимодействия «вирус-хозяин» участвуют многие факторы, и, в первую очередь, состояние иммунной системы хозяина.

### **Иммунный ответ и защитные факторы «хозяина»**

Во время вирусной инфекции активируются как гуморальный, так и клеточный иммунитет. Однако для большинства вирусных инфекций нет единой точки зрения относительно роли каждого из компонентов иммунной системы в защите и выздоровлении «хозяина». Несмотря на то, что иммунный ответ в целом полезен для «хозяина» и приводит организм к выздоровлению, в разных отделах иммунной системы отмечен и противоположный эффект, который может вносить вклад в патогенное действие вируса. Иммунный ответ на вирусную инфекцию может завершаться образованием аутоантител, направленных против тканей, не заражённых вирусом, в результате чего происходят повреждения или изменения функции органов и организма в целом.

Противовирусная иммунологическая защита начинается с подавления вирусной агрессии такими неспецифическими факторами как: неспецифические ингибиторы, повышение температуры тела, интерферон, фагоцитоз заражённых вирусами клеток, система мононуклеарных фагоцитов.

Неспецифическая противовирусная защита на уровне ворот инфекции — слизистой мембран верхних дыхательных путей и бронхиального дерева — обеспечена муциновым покрытием эпителия и мерцательным движением ресничных образований.

Внеклеточная нейтрализация и инактивация вирусов осуществляется неспецифическими ингибиторами и тепловым воздействием повышенной температуры организма. Неспецифические вируснейтрализующие ингибиторы содержатся в секретах верхних дыхательных путей, что обеспечивает нейтрализацию вируса в воротах инфекции, в сыворотке крови (бета-ингибиторы) и вторичных очагах при её генерализации. Отмечены сезонные колебания содержания сывороточных и секреторных ингибиторов (понижение уровня в зимне-весенний период), а также низкий уровень ингибиторов регистрируется у детей первого года жизни с постепенным повышением уровня к 7-10 годам жизни.

Ограничение внутриклеточной репродукции вируса происходит за счет системы интерферона (альфа, бета, гамма), продукция которых индуцируется на ранних сроках заболевания, и к секреции которого мононуклеарные фаго-

циты имеют самое непосредственное отношение, как следствие взаимодействия с Т-лимфоцитами. Кроме того, интерферон интересен своим иммуномодулирующим действием при формировании иммунного ответа на вирусные антигены и на устойчивость чувствительных клеток к вирусной инфекции.

Интерферон постоянно присутствует в малых количествах в жидких субстанциях организма, особенно в верхних дыхательных путях. Постоянное раздражение верхних дыхательных путей разнообразными внешними индукторами стимулирует образование интерферона.

Трудно назвать инфекции, в формировании защиты против которых нейтрофилы (НФ) не принимали бы участия. В начале защиты против вирусов НФ проявляют эффекторную функцию — цитотоксическое действие с последующим фагоцитированием вирусов, оказавшихся после разрушения клеток-мишеней в экстрацеллюлярных пространствах. Эффективность участия НФ в противовирусной защите определяется их функциональной активностью, когда посредством антителозависимой цитотоксичности они разрушают клетки, инфицированные вирусом. НФ, разрушающие определенные клетки-мишени, сохраняют способность лизировать новые клетки-мишени, но уровень лизиса снижается либо за счет повреждения НФ, либо за счет блокады Fc-рецепторов на НФ предшествующим контактом с комплексами антиген-антитело.

Зараженные вирусами клетки интенсивно захватываются мононуклеарными фагоцитами (МФ), однако вирусы в цитоплазме МФ не утрачивают своей жизнеспособности, проявляя вирусную устойчивость к лизосомальным протеазам и другим ферментам МФ. МФ, активированные разными воздействиями, отличаются повышенной устойчивостью к вирусной инфекции и способностью подавлять внутриклеточное размножение вирусов. Активированные МФ выступают как клетки-эффекторы противовирусного иммунитета, проявляя цитотоксичность в отношении клеток, инфицированных вирусом. Однако не все фагоцитированные вирусы разрушаются ферментными системами МФ. Незавершённый фагоцитоз может не предотвращать развитие инфекции, а становиться её источником. Такая инфекция может протекать как в острой, так и хронической форме.

Не исключена и патогенетическая роль МФ в развитии некоторых вирусных инфекций: вторичные иммунодефициты (ВИД), возникающие как следствие вирусных инфекций, нередко связаны с повреждением вирусами МФ или с нарушением их функций. Дефектностью функции МФ можно объяснить частое присоединение вторичной бактериальной инфекции на фоне первичной вирусной инфекции.

Решающая роль в процессе инактивации и лизиса инфицированных вирусом клеток, элиминируемых МФ, принадлежит цитотоксическим Т-лимфоцитам (ЦТ-лф) при условии полного или частичного совпадения антигенов этих клеток с продуктами главного комплекса гистосовместимости, т.е. при условии распознавания этих антигенов лимфоцитами.

Противовирусная активность местного гуморального иммунитета обеспечена секреторной формой иммуноглобулина А (sIgA)). Синтез sIgA осуществляется в эпителиальных клетках дыхательных путей. Помимо

секрета дыхательных путей, sIgA содержится и в секретах пищеварительного тракта (слюна, желчь, женское молоко).

Соединение sIgA с вирусом (антигеном) на поверхности слизистых оболочек в воротах инфекции препятствует адгезии возбудителя на чувствительных клетках и облегчает его выведение на первой стадии инфекции.

Система местного иммунитета и накопление sIgA в секретах дыхательного и пищеварительного трактов обеспечена кооперированным действием клеточных элементов Т-клеток-хелперов, В-клеток, продуцирующих sIgA и сосредоточенных в лимфоидных скоплениях бронхов; также уровень защиты от вирусной инфекции отчетливо коррелирует с содержанием в секретах иммуноглобулина G (IgG).

Местный иммунитет, клеточный и гуморальный вместе с факторами неспецифической резистентности обеспечивают защиту от инфицирования. При состоявшемся заражении их действие направлено на предотвращение генерализации процесса.

В условиях генерализованного инфекционного процесса выздоровление обеспечивают клеточные и гуморальные факторы иммунитета, а также неспецифические — бета и гамма ингибиторы, интерфероны.

Имуноглобулины представлены всеми классами (M, G, A, E, D), однако преобладают иммуноглобулинов классов G и M. Первоначальное инфицирование сопровождается появлением в крови (1-3-й день) IgM, после чего в течение трёх-четырёх недель наблюдается нарастание уровня IgG. При повторном инфицировании тем же или близким вирусом IgM рано замещаются иммуноглобулинами класса G.

Макрофагальные клетки, сенсibilизированные иммуноглобулинами, осуществляют фагоцитоз инфицированных клеток-мишеней, лизированных сенсibilизированными цитотоксическими Т-лимфоцитами.

При взаимодействии вирусов (антигенов) с антителами могут формироваться иммунные комплексы (ИК), в которых вирусы сохраняют свою инфекционную активность. Длительная циркуляция в организме ИК приводит к постоянному инфицированию чувствительных клеток, к антигенной стимуляции иммунокомпетентных клеток, в результате чего формируются новые ИК. Комплексы Ag-At, сформированные при острых инфекциях, создают в некоторых случаях персистенцию вируса в организме за счет сохранения инфекционной активности вируса в составе ИК. Образующиеся ИК фиксируются на клетках, содержащих рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов, и в результате создаются условия для прикрепления и проникновения в клетки, что является одной из причин возникновения персистирующих форм вирусных инфекций.

Таким образом, нельзя однозначно ответить на вопрос: какой из неспецифических и специфических факторов является главным в обеспечении невосприимчивости к вирусным инфекциям? В процессе выздоровления от вирусной инфекции происходит стимуляция образования sIgA, гуморальных факторов (антител), индукция образования альфа, бета, гамма интерферонов, сенсibilизация Ц-Т-лимфоцитов и МФ, обеспечивающих инфицирование или разрушение вирусом клеток-мишеней и выведение их из организма (рис. 8).

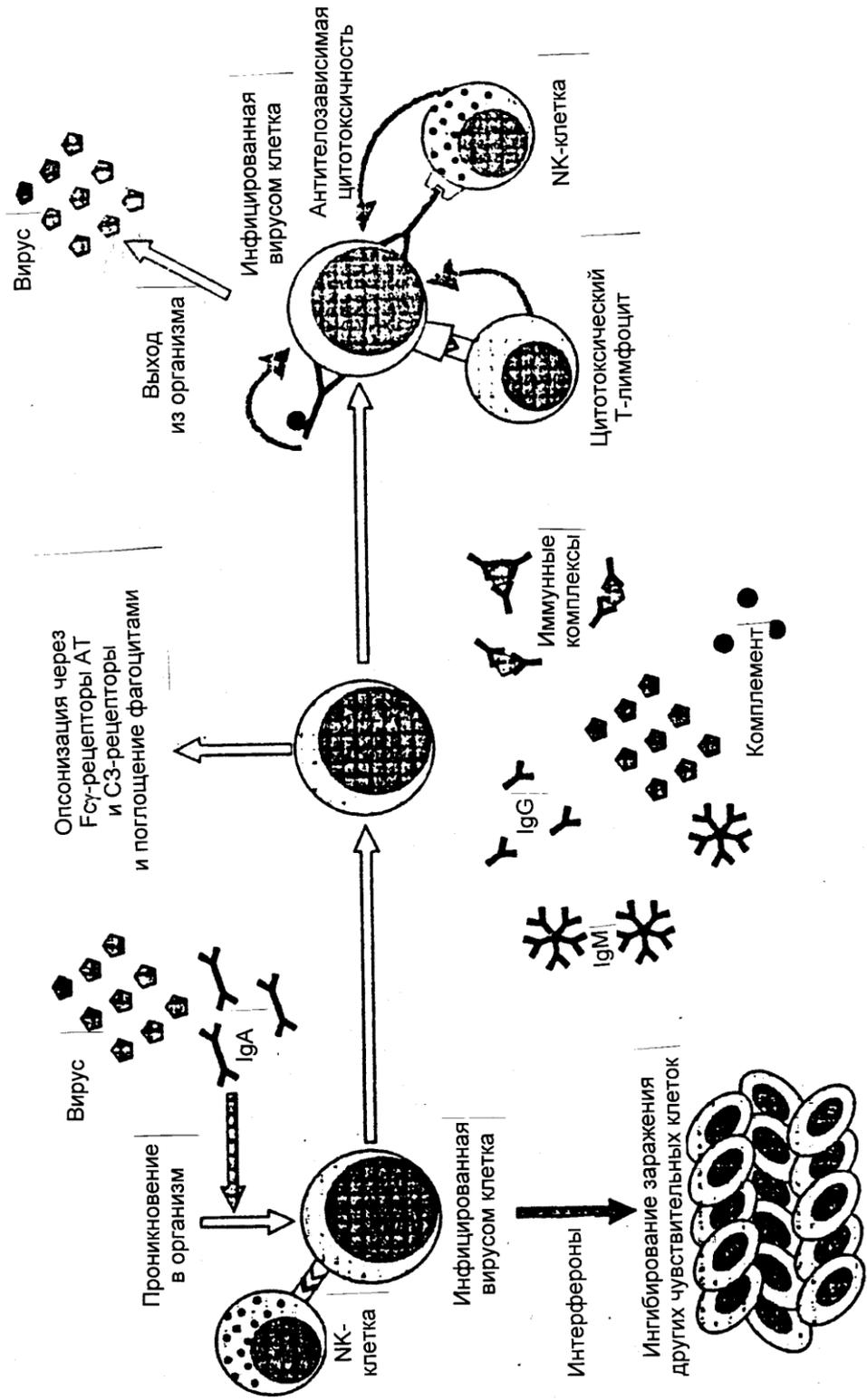


Рис. 8. Иммунные механизмы, направленные на элиминацию патогенных вирусов из организма человека

## Типы вирусных инфекций

Взаимодействие вируса с клеткой в организме может протекать по-разному, что приводит к различным клиническим проявлениям. В зависимости от продолжительности пребывания вируса в организме, различают две группы вирусных инфекций:

1. Вирусные инфекции, связанные с непродолжительным пребыванием вируса в организме.
2. Вирусные инфекции, обусловленные длительным пребыванием (персистенцией) возбудителя в организме.

В случае *непродолжительного пребывания* вируса в организме заболевание протекает либо в форме *острой инфекции*, либо в виде *бессимптомной (инаппарантной) инфекции*. Острая инфекция, как правило, заканчивается выздоровлением, формированием приобретенного иммунитета и освобождением организма от возбудителя. Бессимптомная инфекция протекает без каких-либо проявлений и заканчивается также формированием иммунитета и освобождением от возбудителя.

Вирусные инфекции, обусловленные длительным пребыванием возбудителя в организме, подразделяют на *латентные, хронические и медленные инфекции*.

*Латентные* инфекции протекают бессимптомно и могут сопровождаться нормальной репродукцией вируса во внешне здоровом организме и выделением его во внешнюю среду, либо сопровождаться вирусоносительством, при котором нарушен нормальный цикл вирусной репродукции, и вирус длительно персистирует в организме.

*Персистенция вируса, латентность, медленные инфекции.* В обычных условиях большинство вирусных инфекций относится к самоограничивающимся. И лишь при некоторых обстоятельствах вирусы могут персистировать или становиться латентными в организме "хозяина", при этом клинические проявления или реактивация вируса могут развиваться значительно позже момента заражения.

Персистентными называются инфекции, при которых инфекционный вирус продолжительно выделяется из организма "хозяина" в течение значительно большего времени, чем при обычной инфекции (рис.9).

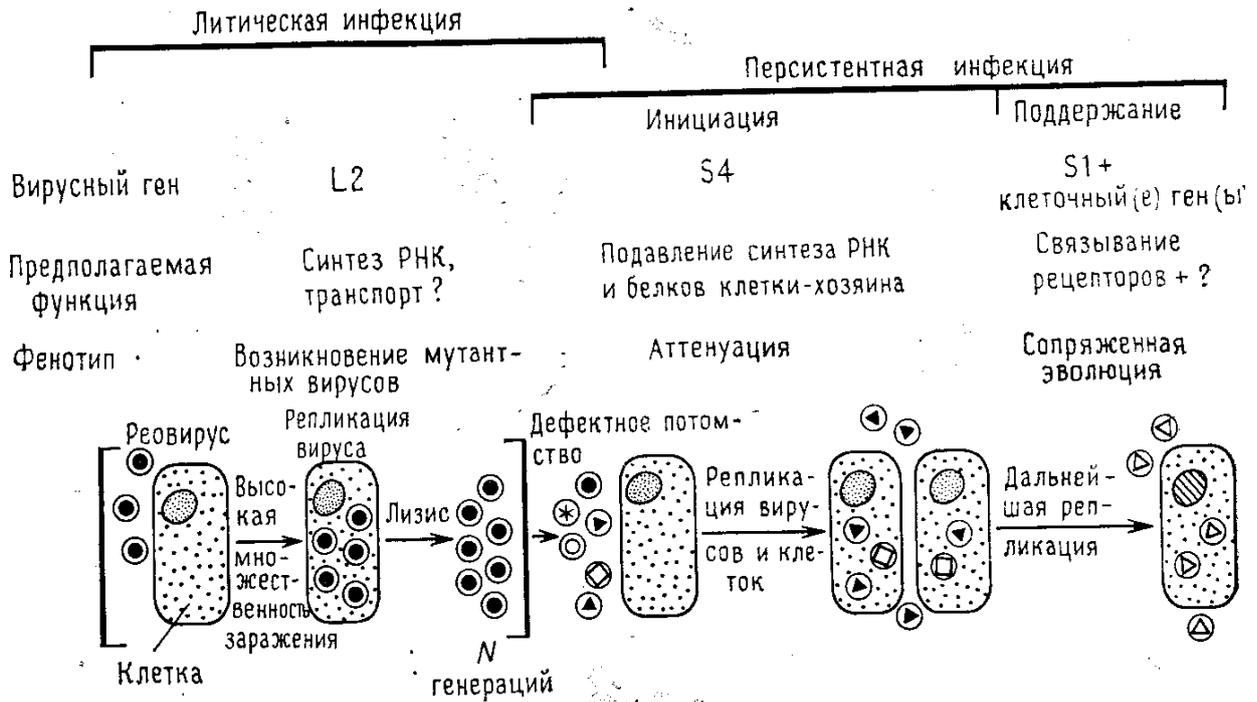


Рис. 9. Схема развития персистентной инфекции.

Клинические проявления при персистентной инфекции могут быть выраженными, слабыми или полностью отсутствовать. При латентных инфекциях вирус остается в организме «хозяина» в скрытой форме: он выделяется из организма с перерывами, обычно связанными с клиническими рецидивами болезни.

**Хронические** вирусные инфекции характеризуются чередованием периодических состояний выздоровления с рецидивами (обострениями).

Термин «**медленные инфекции**» был предложен исландским микробиологом Б.Сигурдсоном в 1954 г. для вирусных заболеваний, характеризующихся продолжительным (иногда в течение многих лет) инкубационным периодом, длительным прогрессирующим течением болезни и заканчивающихся тяжёлыми расстройствами или, чаще, смертью. Типичным примером медленных инфекций является СПИД. В основе развития медленных инфекций лежат нарушения генетических, иммунологических и физиологических механизмов, которые обеспечивают длительную персистенцию возбудителя в организме.

Как оказалось, медленные инфекции могут вызывать и такие вирусы, которые обычно вызывают острые инфекции (например, вирусы кори, бешенства и другие). Так, вирус кори оказался возбудителем такой тяжёлой медленной инфекции, как подострый склерозирующий панэнцефалит.

Известны несколько механизмов, которые обуславливают длительное переживание вируса в организме: 1) вирус находится в дефектном состоянии, он не способен размножаться и индуцировать эффективный им-

мунный ответ; 2) вирус находится в клетке в виде свободной геномной нуклеиновой кислоты, недоступной действию антител; 3) геном вируса интегрирован в хромосому клетки-мишени.

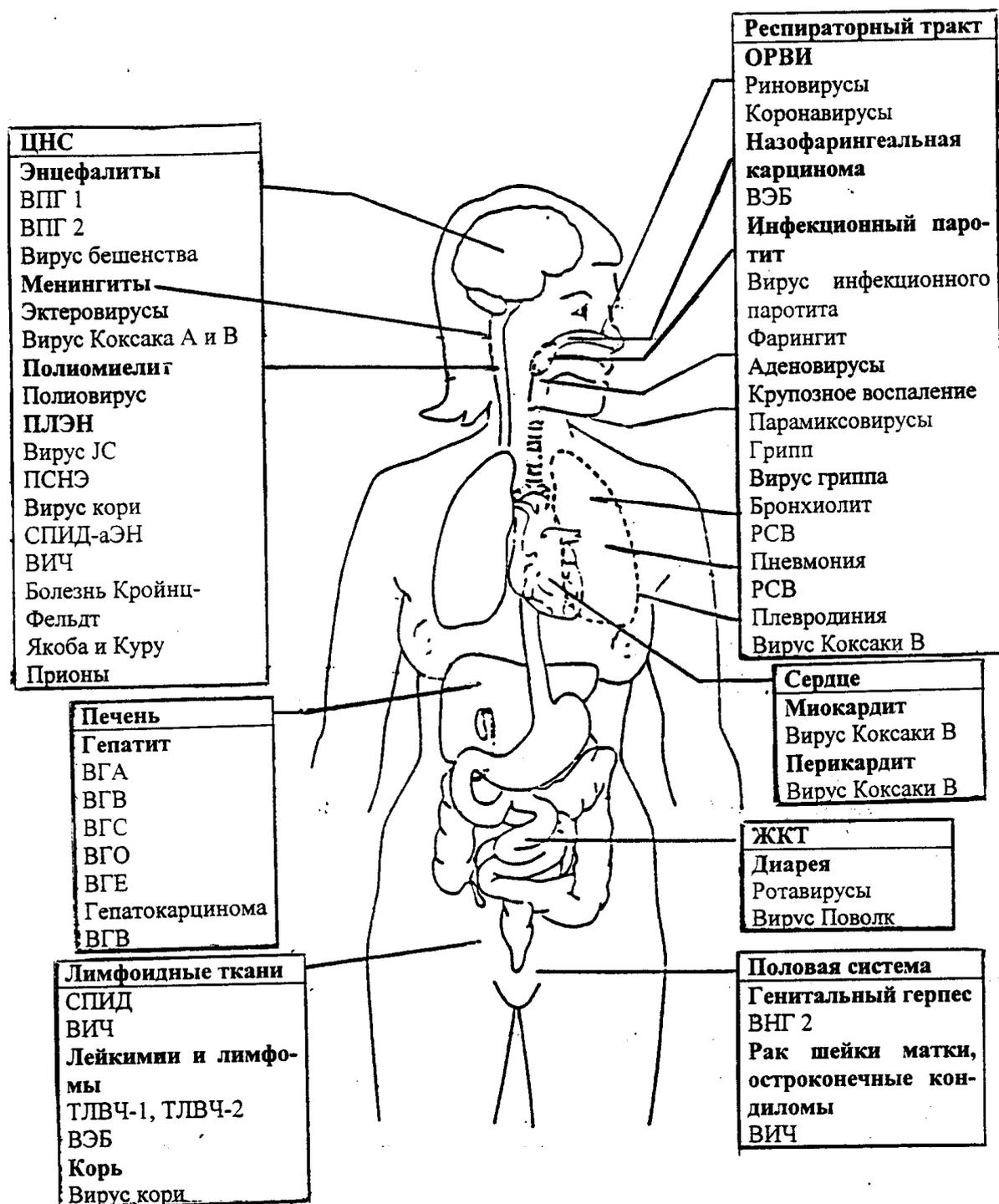
Персистенция вирусов столь часто наблюдается в клетках различных организмов, что это дало основание В.Д. Тимакову сформулировать следующее положение: *"Состояние вирусного носительства является, пожалуй, наиболее распространенной и общей формой взаимодействия вируса с клеткой, а острое вирусное заболевание — лишь проявлением нарушения этого характерного равновесия"*.

«Перспективное и клиническое будущее» имеют три группы вирусов.

Первая группа — респираторные вирусы (орто-, пара-, миксо-, адено-, РС-вирусы и др.), которые быстро эволюционируют.

Вторая группа — вирусы и хламидии, передаваемые половым путем (герпесвирусы, ретровирусы). Их широкое распространение обусловлено высокой частотой многочисленных половых связей при ограниченности использования механических барьеров инфекции (контрацептивы).

Третья группа — вирусы, которые персистируют в организме в течение длительного времени после первичной инфекции (вирус гриппа В, вирус герпеса и др.) (рис. 10)



**Рис. 10. Органы-мишени наиболее распространённых вирусных инфекций человека.** ЭБВ — вирус Эпштейна-Барр; ВГА — вирус гепатита А; ВГВ — вирус гепатита В; ВГС — вирус гепатита С; ВГД — вирус гепатита D; ВГЕ — вирус гепатита E; ВПЧ — папилломавирусы человека; ВПГ — вирус простого герпеса; ТЛВЧ — Т-лимфотропный вирус человека; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ПЛЭП — прогрессирующий лейкоэнцефалит; РСВ — респираторно-сенцитиальный вирус; ПСП — подострый склерозирующий панэнцефалит; ОРВИ — острая респираторно-вирусная инфекция; СПИД-аЭ-СПИД — ассоциированная энцефалопатия.

## Наиболее значимые вирусные инфекции

Вирусы являются возбудителями многих острых и хронических инфекционных заболеваний. Сферой обитания вирусов могут быть человек, животные, растения. Передача вирусов зависит от взаимодействия их с «хозяином», на которое, в первую очередь, влияют поведение «хозяина» и окружающая среда. Существуют различные способы передачи вирусов (табл.3).

Таблица 3

### Эпидемиологические модели вирусных инфекций

Механизм передачи	Болезнь или вирус
<i>1. Человек — человек</i>	
- Воздушно-капельный	Корь, оспа, ветрянка, грипп, цитомегаловирус.
- Алиментарный	Полиомиелит, гепатит А, аденовирусы, ротавирусы.
- Водный	Гепатит А, аденовирус.
- Половой	Гепатит В, вирус герпеса-2, Т-клеточная лимфома человека.
- Через хирургические инструменты, иглы	Бешенство, гепатит В, Т-клеточная лимфома человека.
- Рука-рот, рот-рот	Вирус герпеса-1, вирус Эпштейна-Барр.
- Рука-нос, рука-конъюнктив	Риновирусы
<i>2. Человек (носитель) — человек</i>	
	Гепатит В, ветрянка, опоясывающий лишай.
<i>3. Членистоногие — человек</i>	
- Членистоногие	Вирус денге
<i>4. Членистоногие от животных</i>	
- Членистоногие	Жёлтая лихорадка, японский энцефалит, венесуэльский энцефалит, энцефалит Сан-Луи.
<i>5. Трансовариальная у членистоногих</i>	
- Комары	Энцефалит Ла Кросс
- Клещи	Клещевой энцефалит
<i>6. Животное — животное, человек — случайный «хозяин»</i>	
- Капельный	Бешенство, ареновирусы
- Через укусы	Бешенство
<i>7. Человеческий резервуар</i>	
- С другим вирусом, необходимым для репликации	Дельта-агент

Попав в организм «хозяина», вирусы в зависимости от места проникновения и поражаемых органов — мишеней могут распространяться несколькими путями:

1. Нейрогенный путь (например, при бешенстве).
2. Лимфогенный путь (большинство инфекций).
3. Гематогенный: а) ассоциированный с клеточными элементами (например, при краснухе, цитомегаловирусной инфекции); б) в свободном виде с плазмой (например, при энтеровирусных инфекциях).

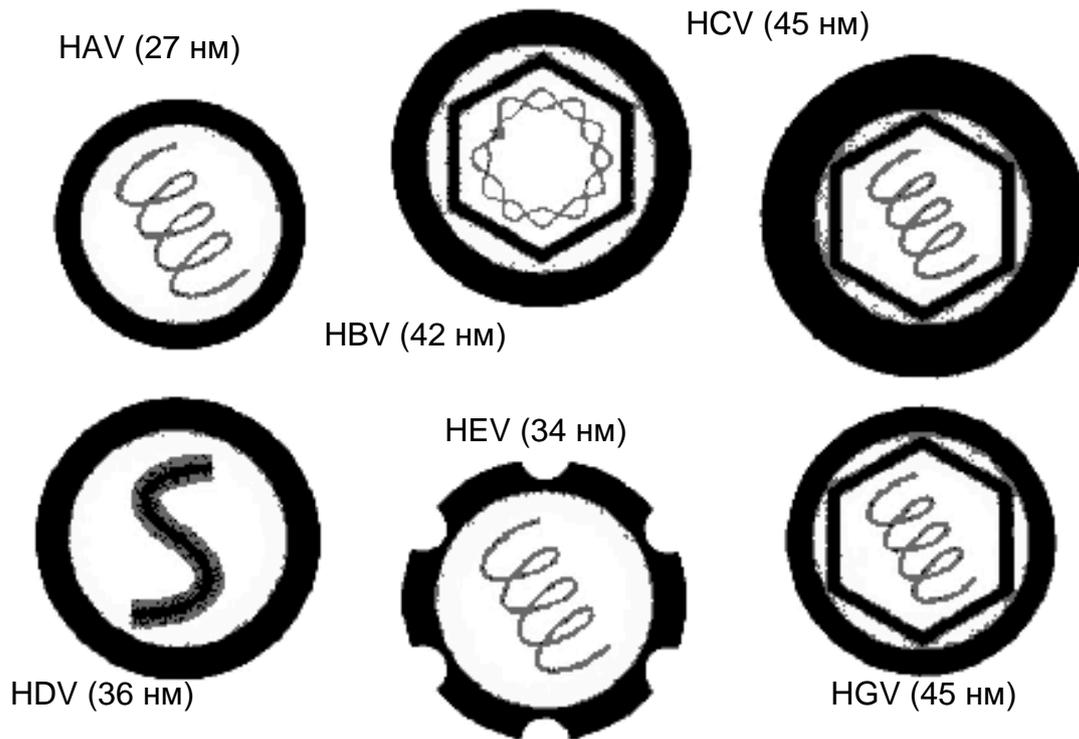
Наиболее значимыми в настоящее время являются: вирусные гепатиты, синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД), грипп, цитомегаловирусная инфекция, группа медленных вирусных инфекций и группа геморрагических лихорадок. Несмотря на существенные различия, вирусные инфекции имеют ряд общих закономерностей. Так, патогенетические и клинические признаки некоторых из них довольно сходны.

**Вирусные гепатиты** — это вирусные заболевания, которые характеризуются общей интоксикацией и преимущественным поражением печени. Известны вирусы гепатитов А, В, С, Д, Е, G. (табл. 4.)

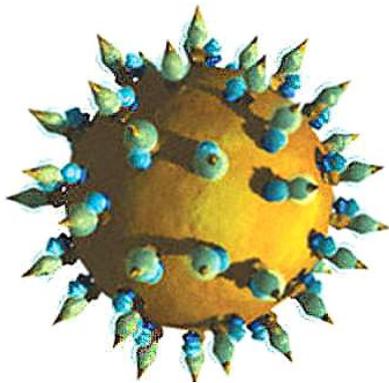
Таблица 4

*Характеристика вирусов гепатита*

	<b>Вирус гепатита А (HAV)</b>	<b>Вирус гепатита В (HBV)</b>	<b>Вирус гепатита С (HCV)</b>	<b>Вирус гепатита D (HDV)</b>	<b>Вирус гепатита E (HEV)</b>
Семейство	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Viroid	Caliciviridae
Форма капсида	кубическая	кубическая	?	?	кубическая
Оболочка	нет	да	да	да (ВГВ)	нет
Диаметр (nm)	28	42	60-80	36	30
Геном	РНК	ДНК	РНК	РНК	РНК



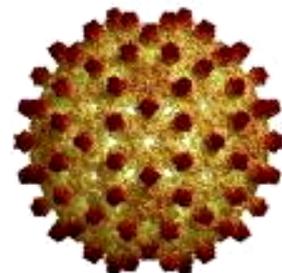
**Рис.11. Схематическое изображение вирусов гепатита.**



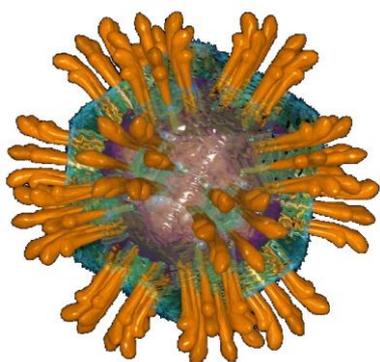
**Рис.12. Морфологическое изображение вируса гепатита А**

**Гепатит А.** Возбудитель — РНК-содержащий вирус семейства Пикорнавириде, рода Энтеровирус. Заболевание передается от больных людей алиментарным путём и при контакте. Течение болезни острое, чаще лёгкое, встречаются безжелтушные формы.

**Гепатит В.** Возбудитель — ДНК-содержащий вирус группы Гепаднавириде. В структуре выделяют 3-и антигенные системы, имеющие важное значение для диагностики: поверхностный антиген, внутренний и обёрточный антиген инфекционности. Передается заболевание парентеральным путём (при переливании крови, половым путём и при родах). Заболевание протекает тяжело, возможны переход в хроническую форму и цирроз.

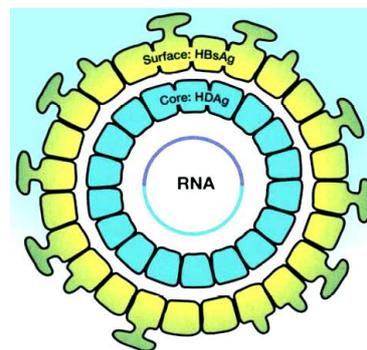


**Рис.13. Морфологическое изображение вируса гепатита В**

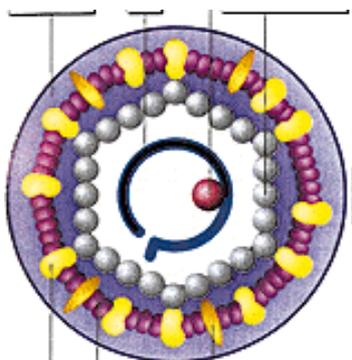


**Рис.14.** Морфологическое изображение вируса гепатита С

**Гепатит Д.** Возбудитель — РНК-содержащий вирус, который по своим биологическим свойствам приближается к вириоидам и для репликации нуждается в участии вируса гепатита В. Поэтому возникает суперинфекция, которая протекает очень тяжело. Передается заболевание парентерально. Заканчивается часто переходом в хроническую форму.



**Рис.15.** Структурное изображение вируса гепатита D

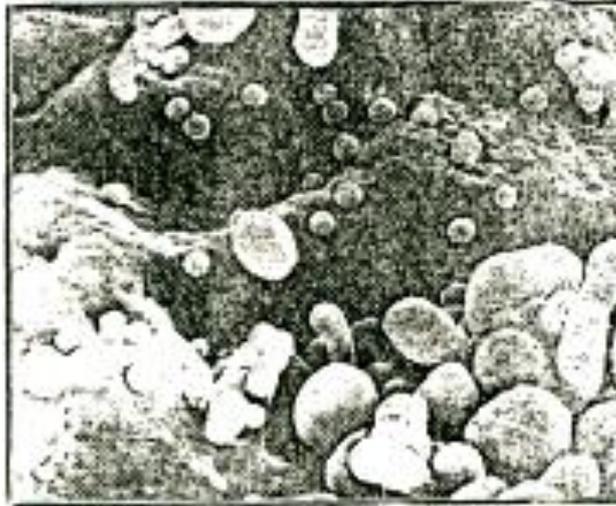


**Рис.16.** Структурное изображение вируса гепатита E

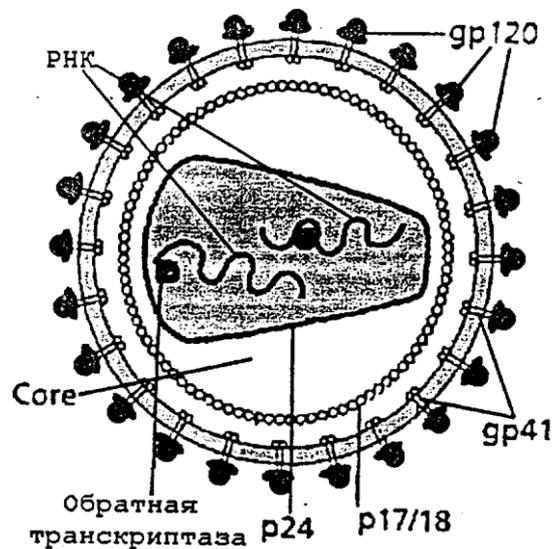
**Гепатит E.** Возбудитель — РНК-содержащий вирус, сходный с Калицивирусами. Передается чаще водным путем от больных людей. Протекает тяжело с большой смертностью особенно у беременных женщин. Для этого гепатита не характерно развитие хронического течения и вирусоносительства.

**СПИД (ВИЧ-инфекция)** по данным ВОЗ официально зарегистрирован в 160 странах мира. Численность больных составляет сотни тысяч, Россия в 1998 году перешагнула 10-тысячный рубеж, а в 1999 г. — 12-тысячный. Вирус СПИДа относится к семейству Ретровирусов, подсемейству лентивирусов, т.е. вирусов медленных инфекций. Состоит из сердцевинки, покрытой оболочкой, общим диаметром около 100 нм (рис. 17, 18).

Содержит обратную транскриптазу. Поражает в основном Т-лимфоциты, но может поражать и другие клетки: В-лимфоциты, макрофаги, эозинофилы. Заболевание относится к антропонозам. Источником болезни являются больные люди и вирусоносители. Передаётся заболевание естественным путём (половой контакт и от матери к плоду) и искусственным путём (при переливании крови и различных медицинских вмешательствах). Летальность при заболевании — очень высокая (подробно — в приложении).



**Рис. 17** Изображение вируса СПИДа



**Рис. 18** Схематическое строение вируса СПИДа

**Герпетическая инфекция.** Вирусы герпеса могут вызывать различные заболевания — от поражения кожи и слизистых до злокачественных новообразований. Различают несколько разновидностей вируса герпеса. (табл. 5).

Таблица 5

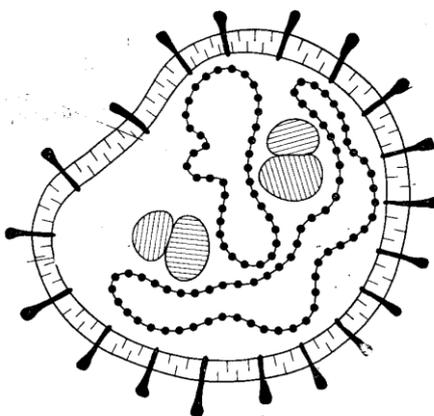
**Характеристика герпес-вирусов человека и  
основных клинических форм инфекции**

<b>Герпес-вирусы человека</b>	<b>Обозначение</b>	<b>Заболевания, ассоциированные с данным типом герпес-вирусов</b>
Цитомегаловирус	ЦМВ	Врождённые поражения ЦНС, гепатиты, ретинопатии, пневмопатии
Вирус простого герпеса 1-го типа	ВПГ-1	Герпес кожи и слизистых, лабиальный герпес, генитальный герпес, офтальмогерпес, герпетические энцефалиты, пневмонии
Вирус простого герпеса 2-го типа	ВПГ-2	Генитальный герпес, неонатальный герпес
Вирус Эпштейна-Барра	ВЭБ	Инфекционный мононуклеоз, назофарингеальная карцинома, лимфома Беркита
Вирус опоясывающего герпеса	ВОГ	Опоясывающий герпес, ветряная оспа
Вирус герпеса человека VI и VII типов	ВГЧ VI ВГЧ VII	Лимфотропные вирусы. Предположительно — ВГЧ VI связан с внезапной экзантемой, ВГЧ VII — с синдромом хронической усталости
Вирус герпеса человека VIII типа	ВГЧ VIII	Саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей и саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ/СПИД инфекцией

Имеются сведения, что вирусы герпеса могут активировать вирус иммунодефицита и являются кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции в СПИД.

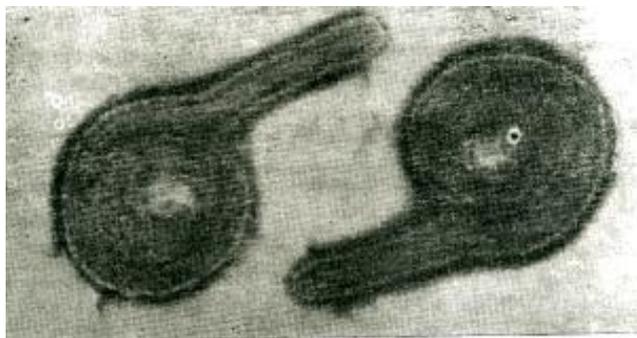
**Геморрагические лихорадки.** В эту группу заболеваний входят лихорадка Ласса и лихорадка Эбола.

**Лихорадка Ласса.** Возбудитель относится к аренавирусам, очень устойчив во внешней среде, чувствителен к эфиру и хлороформу. Источник инфекции – больной человек и грызуны. Пути передачи – пищевой, воздушно-капельный. Заболевание характеризуется лихорадкой, геморрагическими проявлениями, поражением ЦНС и других органов. Летальность до 50 % (рис. 19).



**Рис. 19** Схематическая структура вируса лихорадки Ласса.

**Лихорадка Эбола.** Возбудитель относится к Рабдовирусам (рис. 20). Источник инфекции — больной человек и грызуны. Пути передачи – контактный, через кровь, микротравмы на коже и слизистых, а также воздушно-капельный. Заболевание протекает остро с высокой температурой, отмечают сильные головные боли, боли в мышцах, животе, кровотечения. Летальность — 25 %.



**Рис.20.** Вирус Эбола.

**Медленные инфекции** (лат. lentus — медленный). Характеризуются длительным инкубационным периодом (несколько месяцев или лет), постепенным нарастанием клинических симптомов, необратимым пораже-

нием ЦНС с последующим летальным исходом. В эту группу заболеваний входят и те, которые вызываются так называемыми прионами. **Прионы** — возбудители летальных дегенеративных изменений ЦНС. Они не содержат в своём составе нуклеиновой кислоты, а представляют собой белок высоко устойчивый к ионизации, УФ-лучам, ультразвуку, высоким температурам и многим дезинфекционным средствам. Обладают чувствительностью к эфиру и фенолу. В организме человека прионы могут персистировать годами.

**Куру** — распространено в Новой Гвинее. Заболевание характеризуется мозжечковыми расстройствами, нарушением походки. Постепенно у больных нарушается речь, координация движений, а затем больной обездвиживается, наступает возбуждение, беспричинный смех. Продолжительность заболевания от 9 месяцев до 2 лет, после чего наступает смерть.

**Болезнь Крейтцфельда-Якоба** — распространена повсеместно. Чаще болеют мужчины в возрасте около 60 лет. Вначале у больных нарушается зрение, затем присоединяются судороги, склероз, психические нарушения, а в конечных стадиях — полная деградация личности. Летальный исход наступает через 7 месяцев — 2 года. На вскрытии определяется губчатая дегенерация нервных клеток.

В настоящее время предполагают, что такие заболевания как шизофрения, миопатия, энцефалопатии могут быть вызваны прионами. Прионы преодолевают видовой барьер, т.е. могут передаваться от животных человеку.

**Онковирусы** — большая группа вирусов, которые вызывают у человека и животных различные опухолевые процессы, а также заболевания крови — лейкозы. Большинство онковирусов характеризуются видовой специфичностью в отношении своих хозяев.

**Грипп** — чрезвычайно контагиозное заболевание. Вирусы гриппа относятся к семейству ортомиксовирусов (рис. 21).

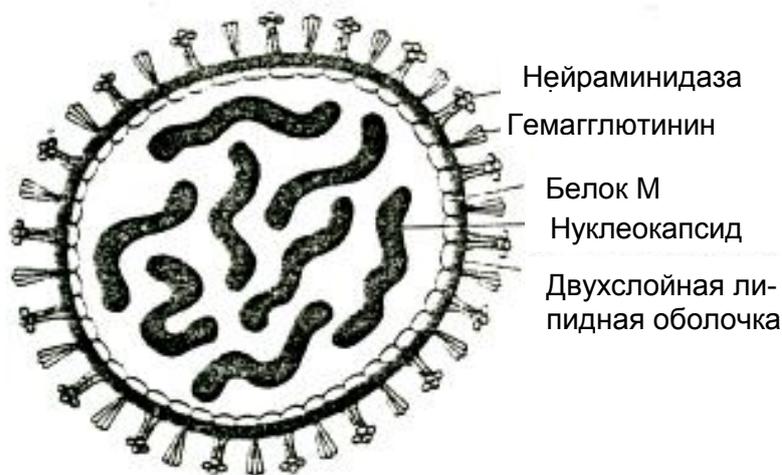
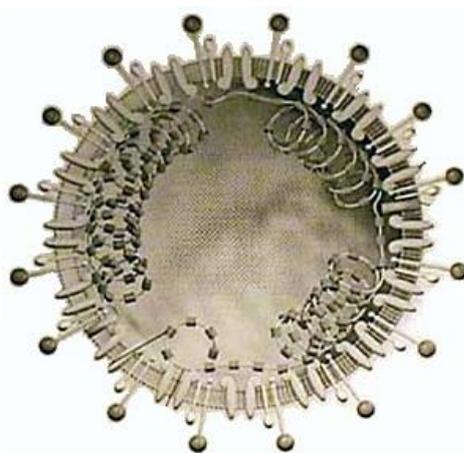


Рис. 21. Схематическая структура вируса гриппа

Выделяют 3 типа вирусов гриппа: А, В и С .

Тип А вызывает заболевание у человека и некоторых видов животных (лошадей, свиней, птиц). Типы В и С патогенны только для человека. По наличию на поверхности нейраминидазы и гемагглютинина типы вирусов гриппа (особенно А) делят на подтипы. Клиника гриппа характеризуется поражением дыхательных путей. Наибольшую опасность представляют осложнения в виде отёка легких или отека мозга.

**ТОРС (тяжёлый острый респираторный синдром).** Возбудитель относится к коронавирусам (рис. 22).



*Рис. 22. Схематическая структура коронавируса*

Впервые коронавирус был выделен у цыплят (1937 г.), в 1965 г. было осуществлено культивирование человеческого коронавируса на эмбриональных клетках трахеи. В настоящее время выделено 4 серотипа коронавируса, из которых причиной ТОРС является 4-й серотип, обозначенный SARS-CoV. Первая пандемия ТОРС началась в 2002 г. на юге Китая и стремительно распространялась в течение первого полугодия 2003 г. по другим странам. Источник заболевания — больной человек и животные, путь передачи — контактный. Инкубационный период от 5 дней и более. Заболевание протекает остро, с высокой температурой, отмечаются диарея, нервно-мышечные боли и боль в горле, сухой кашель, одышка, переходящая в стадию острой дыхательной недостаточности. Летальность высокая.

## Часть II

### Противовирусные химиотерапевтические препараты

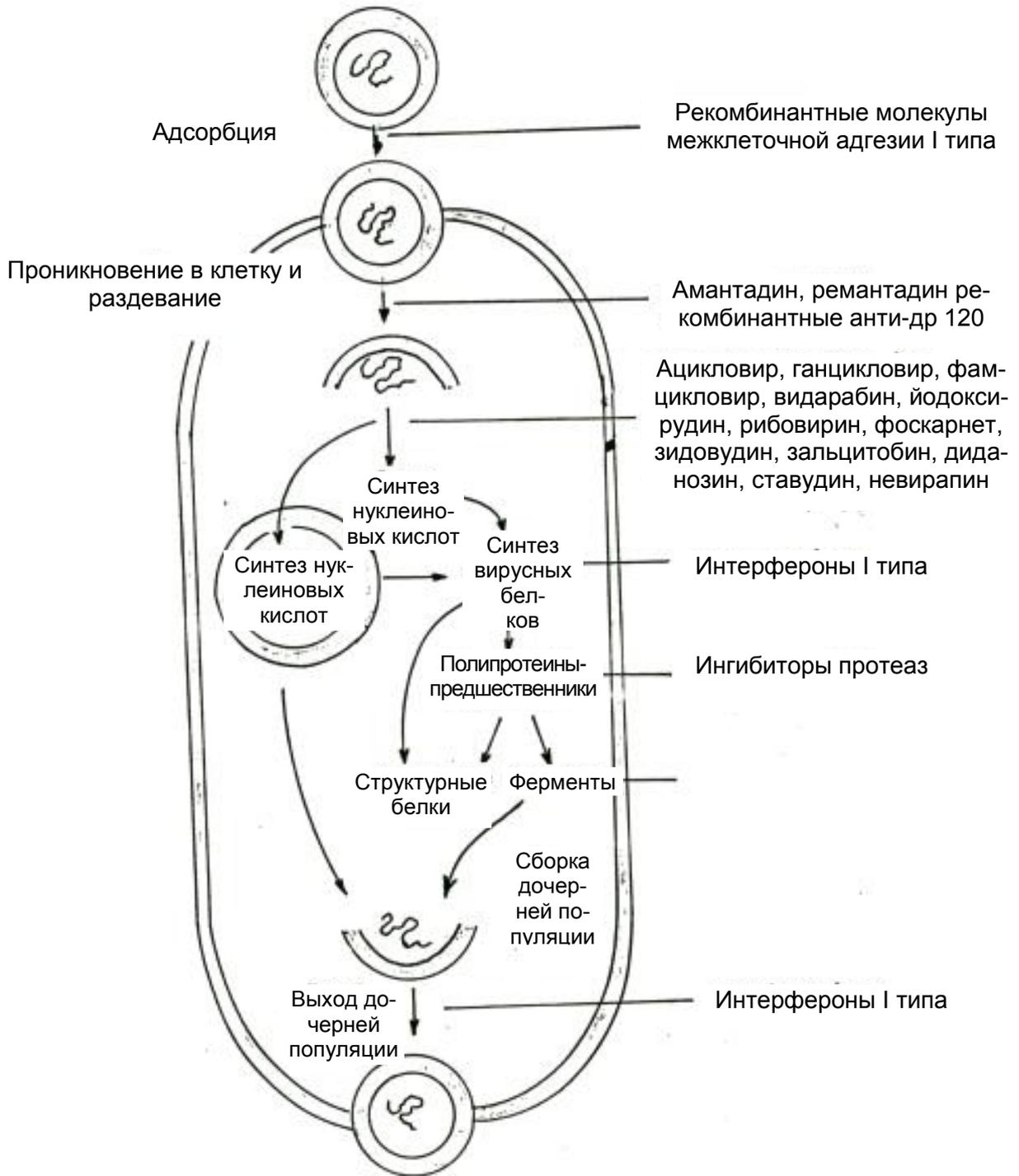
Многочисленный поиск противовирусных химиопрепаратов показал, что лучшие из них либо селективно ингибируют отдельные этапы вирусной репродукции, либо опосредованно действуют через клетку «хозяина» (рис. 23).

Препараты первого типа могут угнетать адсорбцию вируса, проникновение его в клетку, высвобождение вирусного генома; подавлять синтез «ранних» и «поздних» вирусных белков-ферментов и синтез нуклеиновых кислот; угнетать «сборку» вирионов. Препараты 2-го типа влияют на структуру клеток, принимающих участие в механизме репродукции вируса. Сюда же можно отнести вещества, действующие на зараженные вирусом клетки и приводящие к их элиминации из организма.

Противовирусные препараты классифицируют по применению и по химической природе.

Клинико-фармакологическая классификация или классификация по применению (табл. 6.) выделяет: 1) противогерпетические и противоицитомегаловирусные; 2) противооспенные; 3) препараты, влияющие на вирус иммунодефицита человека; 4) противогриппозные препараты; 5) препараты широкого спектра действия (интерфероны и интерфероногены).

Согласно классификации, основанной на химической природе анти-вирусных препаратов, различают следующие группы: 1) аномальные нуклеозиды; 2) производные адамантана; 3) производные тиосемикарбозонов; 4) синтетические аминокислоты; 5) аналоги пиррофосфата; 6) вирулицидные препараты; 7) прочие; 8) интерфероны и индукторы интерферона.



**Рис. 23. Этапы репродукции вирусов-мишеней для основных противовирусных препаратов**

Таблица 6

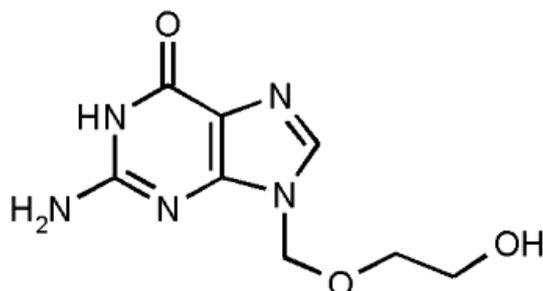
**Классификация противовирусных средств по применению**

<b>Вирусы и заболевания</b>	<b>Семейство вирусов</b>	<b>Препараты</b>
<i>Вирус простого герпеса</i> Герпес кожи, слизистых оболочек, половых органов, герпетический энцефалит Герпетический кератит	Герпесвирусы	Ацикловир, валацикловир, фоскарнет, видарабин, алпизарин, гипорамин, флакозид, хелепин Д, амиксин
<i>Цитомегаловирусы</i> Ретинит, колит, пневмония и др.		Трифлуридин, идоксуридин, полудан, хелепин Д
<i>Вирус varicella zoster</i> Опоясывающий лишай, ветряная оспа		Ацикловир, амиксин, фоскарнет, полудан, алпизарин, гипорамин, флакозид, хелепин Д
<i>Вирус натуральной оспы</i> Оспа	Поксвирусы	Метизасон
<i>Вирусы гепатита А и В</i> Острые вирусные гепатиты	Гепаднавирусы	Интерферон $\alpha$ -2b Ребетол (рибавирин), ламивудин
<i>Вирус гепатита С</i> Хронический гепатит	Флавивирусы	Интерферон $\alpha$ -2b Ребетол (рибавирин)
<i>Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ; HIV)</i> ВИЧ-инфекция (включая СПИД)	Ретровирусы	Зидовудин, диданозин, зальцитабин, саквинавир, ритонавир и др.
<i>Вирусы гриппа</i> <i>Грипп</i> А) вирус гриппа типа А Б) вирус гриппа типа А и В	Ортомиксовирусы	Мидантан Ремантадин, гипорамин, амиксин Арбидол, гипорамин, амиксин
<i>Респираторно-синцитиальный вирус</i> Бронхиолит, пневмония	Парамиксовирусы	Рибаמידил (рибавирин), гипорамин, амиксин

## Классификация противовирусных средств по химической структуре

### Аномальные нуклеозиды

**Ацикловир (Aciclovir, МНН)** — 9-(2-гидроксиэтокси-метил) гуанин.



**Синонимы:** Ацигертин, Ацикловир-Акри, Ацикловир-БМС, Ацикловир-Гексал, Ацикловир Стада международный, Ацикlostад международный, Ацик-офталь, Виворакс, Виролекс, Герпевир, Герперакс, Герпесин, Зовиракс, Ксоровир, Лизовир, Ловир, Медовир, Суправиран, Цевирин, Цикловакс, Цикловир, Цикловирал-Седико, Цетивир.

Код АТС (D06BB03).

Является аналогом пуриновых нуклеозидов, эффективно ингибирует вирусы герпеса 1 и 2 типа. Внутри клетки препарат метаболизирует с образованием моно-, ди- и трифосфатов. Последний селективно ингибирует герпесвирусную РНК-зависимую ДНК-полимеразу, нарушая тем самым синтез ДНК.

Используется для местного (раствор, мазь) и системного применения при лече-

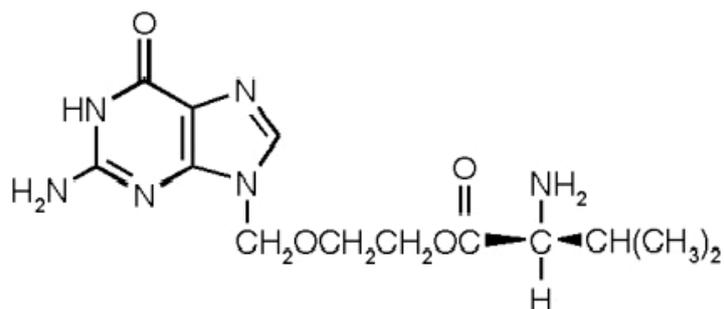
нии герпетических заболеваний, вызванных вирусом герпеса 1 и 2 типов.

В качестве *побочных* эффектов отмечаются диспептические явления.

**Формы выпуска:** таблетки по 200, 400 и 800 мг (N 25,30,35,100); капсулы по 200 мг; 4% суспензия для приёма внутрь во флаконах по 60, 80, 100, 120, 125 мл; лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 125,250, 500 мг (N 5); 5% крем и мазь в тубах по 2, 3, 5, 10, 15, 20 и 30 г; 3% глазная мазь в тубиках по 4,5 г.



**Валацикловир (Valaciclovir, МНН)** — L-валиловый эфир ацикловира.



**Синоним** – Валтрекс.



Противовирусное средство группы нуклеозидов (в организме превращается в ацикловир). Отличается от ацикловира большей биодоступностью (54 %) при энтеральном приёме.

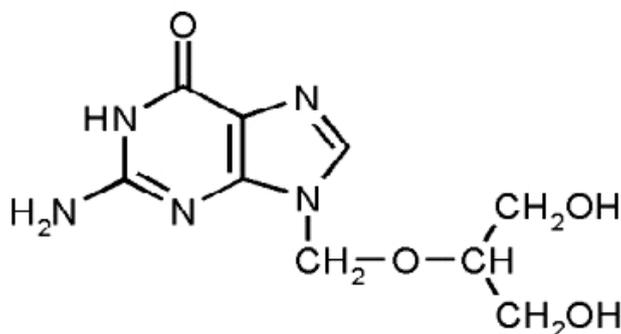
Применяют при опоясывающем герпесе, инфекциях кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса типа 1 и 2.

*Побочные эффекты:* редко — диспептические явления, головная боль, сонливость, спутанность сознания.

*Противопоказания* — детский возраст.

*Формы выпуска:* таблетки по 250 мг (N 10, 60) и 500 мг (N 10, 42).

**Ганцикловир (Gancyclovir, МНН)**



**Синоним:** Цимевен.

Препарат представляет собой ациклический нуклеозидный аналог гуанина, 9-(1,3-дигидроокси-2-пропокси) метил гуанин.

Препарат активен в отношении вируса Эпштейн-Барра, вируса герпеса 4 типа, цитомегаловируса. Назначается под контролем содержания креатинина и гематологических показателей.

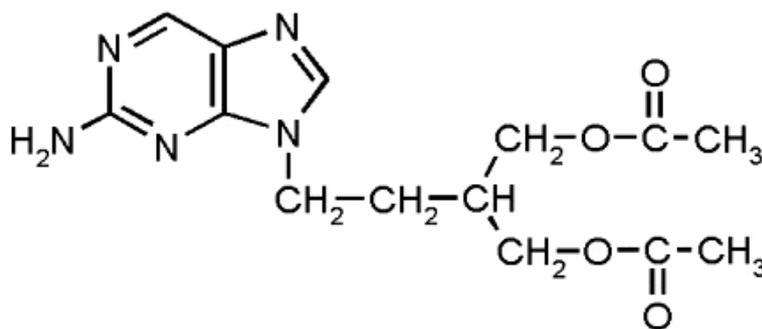


*Побочные эффекты:* нейтропения, тромбоцитопения, снижение уровня глюкозы в крови, язвы слизистой оболочки ротовой полости, аритмии, парестезии, боли в глазу, флебиты.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, беременность, лактация, детский возраст до 12 лет.

*Формы выпуска:* лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 500 мг; капсулы по 250 мг (N 84).

### ***Фамцикловир (Famciclovir, МНН).***



**Синоним:** Фамвир.

Является «пролекарством». В организме метаболизируется с образованием противовирусного вещества — пенцикловира, который под влиянием клеточных киназ «хозяина» превращается в пенцикловир-трифосфат. Ингибирует синтез ДНК вируса герпеса и репликацию ДНК.

Применяют при опоясывающем герпесе, постгерпетической невралгии, цитомегаловирусной инфекции. Назначают внутрь.

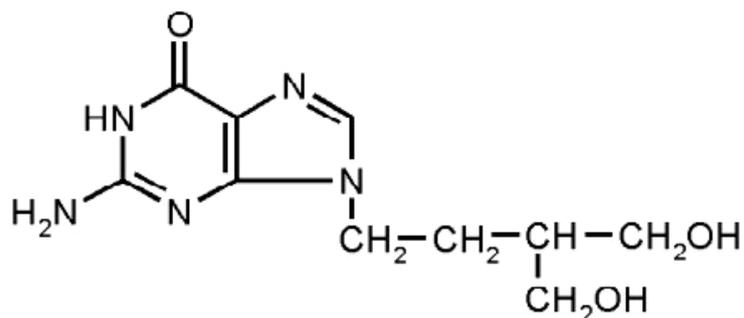
*Побочные эффекты:* тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, слабость, аллергические реакции.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, нарушение функции почек, беременность.

*Форма выпуска:* таблетки по 125 мг (N 10) и 250 мг (N 21).



### ***Пенцикловир (Penciclovir, МНН).***



**Синоним:** *Вектавир.*



Тормозит синтез ДНК и репликацию вирусов. Активен в отношении вирусов герпеса простого и цитомегаловирусов.

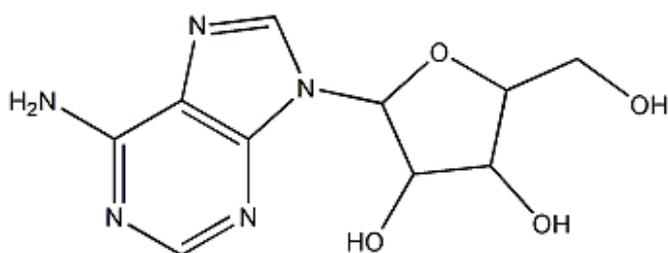
Применяют при острой герпетической инфекции, опоясывающем лишае, постгерпетической невралгии. Назначают внутрь.

*Побочные эффекты:* головная боль, тошнота, аллергические реакции.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, беременность.

*Форма выпуска:* 1% крем в тубах по 2 и 5 г.

***Видарабин (Vidarabin, МНН)*** — 9-бета-Д-арабинофура-нозил-аденин.



**Синонимы:** *Вира-МП, Аденин арабинозид, Ара А.*

Является синтетическим нуклеозидом, эффективно ингибирующим вирусы герпеса. В клетке метаболизирует до моно-, ди- и трифосфата, последний из которых активно ингибирует как клеточную, но больше вирусную ДНК-полимеразу, приводя к нарушению синтеза ДНК.

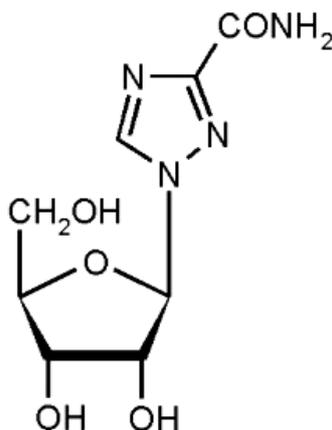
Используется парентерально и местно для лечения герпетических энцефалитов и других герпетических поражений, вызванных вирусом герпеса 1 типа.

**Побочные эффекты:** диспептические явления, снижение массы тела, нарушение функции печени, аллергические реакции, лейкопения, тромбоцитопения, при парентеральном введении — анемия.

**Противопоказания:** гиперчувствительность, беременность.

**Формы выпуска:** 3% глазная мазь; 10% гель в тубах по 15 г.

**Рибавирин (Ribavirin, МНН)** — 1-бета-D-рибофуранозил-1,2,4-триназол-3-карбоксамид.



**Синонимы:** Виразол, Рибамидил, Ребетол.

Код АТС (J05AB04)

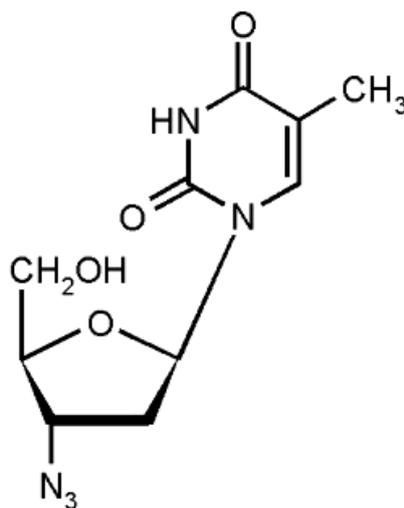
Является синтетическим нуклеозидом с широким спектром противовирусной активности. Механизм действия состоит в нарушении репродукции вируса на этапе транскрипции.

Используется парентерально (в/м, в/в), перорально и в виде аэрозоля. Применяют для лечения геморрагических лихорадок, герпеса 1 типа и гепатита В.

**Побочные эффекты:** зависящая от дозы препарата проходящая анемия.

**Формы выпуска:** капсулы и таблетки по 200 мг; лиофилизированный порошок для инъекционного раствора во флаконах по 6 г; 7,5% крем в тубах по 5, 15 и 30 г.

**Зидовудин (Zidovudine, МНН)** — 3-азидо-3-дезокситимидин — первый химиопрепарат для лечения ВИЧ-инфекции.



**Синонимы:** *Азидотимидин, Азитидин АЗТ, Тимазид, Ретровир.*

Механизм действия препарата заключается в ингибировании обратной транскриптазы (ревертазы) ВИЧ. 3' азидогруппа предупреждает формирование 5' и 3' фосфодиэфирных связей и блокирует синтез концевых цепей ДНК.



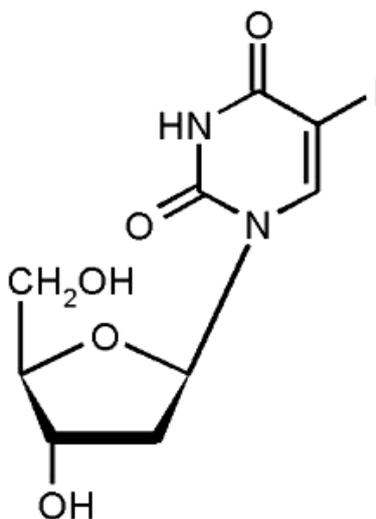
Препарат снижает уровень антител против специфических антигенов ВИЧ, уменьшает проявления неврологических симптомов при энцефалопатиях, улучшает показатели иммунного статуса и снижает частоту осложнений при СПИДе.

**Побочные эффекты:** может подавлять функции костного мозга

и вызывать анемию.

**Формы выпуска:** капсулы по 100, 200 и 250 мг (N 100); 1% сироп для приёма внутрь; 1% и 2% раствор для инъекций в ампулах по 20 мл; 1% раствор для приёма внутрь.

**Идоксуридин (Idoxuridine, МНН)** — 5-Йод-2'-дезоксидеоксиуридин.



**Синоним:** *Офтан Иду*

Оказывает избирательное угнетающее влияние на репликацию некоторых вирусов.

Применяют в офтальмологии при вирусных кератитах. Назначают в глазных каплях в виде 0,1 % раствора.

**Побочные эффекты:** редко — раздражение, зуд, боль, краснота, отёк в области век или глаза; аллергические реакции.

**Противопоказания** — индивидуальная гиперчувствительность. Не применяют при глубоких кератитах.

**Форма выпуска:** 0,1% раствор во флаконах по 10 мл (глазные капли).

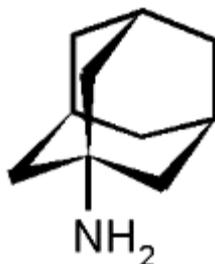
Таблица 7

*Дозы препаратов и побочные действия*

Препарат	Доза, мг	Побочные действия
Азидотимидин	р.д.200 с.д.1200	Анемия у 25% больных, подавление функции костного мозга.
Ацикловир	р.д.200 с.д.1000	При внутривенном введении могут наблюдаться кожные высыпания и диспептические расстройства.
Валацикловир	500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.	Диспептические явления, боли в животе, головная боль, сонливость, спутанность сознания.
Ганцикловир	5 мг/кг массы каждые 12 часов, длительность курсов от 14 до 21 дня.	Нейтропения у 38% больных, тромбоцитопения у 10% больных. Препарат назначается под гематологическим контролем и контролем содержания креатинина.
Фамцикловир	250 мг 3 раза в день после еды в течение 7 дней.	Тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, слабость, аллергические реакции.
Пенцикловир	250 мг 3 раза в день в течение недели.	Головная боль, тошнота, аллергические реакции.
Видарабин	15 мг/кг/день 10 дней в объеме жидкости от 1,5 до 2,0 литров.	Диспептические расстройства, снижение массы тела; при дозе 20 мг/кг/день - лейкопения, тромбоцитопения, анемия.
Рибавирин	20 мг/кг массы в 300 мл дистиллированной воды, аэрозольное введение в течение 12 - 18 часов с помощью генератора "СПАГ-2" от 3 до 7 суток.	Нормохромная анемия (проходящая), зависящая от дозы препарата.
Идоксуридин	Глазные капли 0,1% р-р.	Раздражение, боль, зуд, отёк в области век или глаза.

## Производные адамантана

**Амантадин (Amantadine, МНН)** — циклитический первичный амин 1-аминоадамантан гидрохлорид.



**Синонимы:** *Глудантан, Мидантан, ПК-Мерц.*



Код АТС (N04BB01).

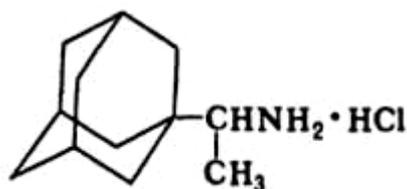
Препарат является эффективным ингибитором вируса гриппа А. Оказывает подавляющее действие на стадии транскрипции вирусной РНК.

Применяют для лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом А.

*Побочные эффекты:* диспепсия, кожная сыпь, бессонница, раздражительность.

*Формы выпуска:* таблетки по 100 мг (N 100); 0,04% раствор для инфузий во флаконах по 100 мл.

**Ремантадин (Remantadinum, детская форма — альгирем)** — альфа-метил-1-адамантанметила-хлорид.



**Синонимы:** *Полирем, Сульпирон, Флумадин.*

Код АТС (J05AC02)

Является селективным ингибитором вируса гриппа А. Подавляет вирусную РНК на стадии транскрипции.

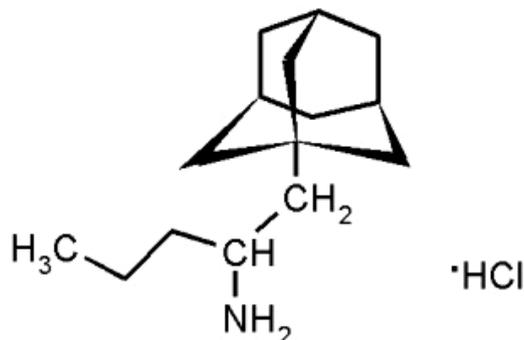
Применяют для лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А.

*Побочных эффектов:* редко — болевые ощущения в желудке.

*Формы выпуска:* таблетки по 50, 100 и 139 мг; капсулы по 100 и 200 мг; 1% сироп во флаконах по 57, 227 и 454 мл; порошок для инъекционных растворов в ампулах по 100 и 200 мг.



**Адапромин** (*Adaprominum*) — альфа-этил-1-адамантанмелиламин.



Код АТС (J05).

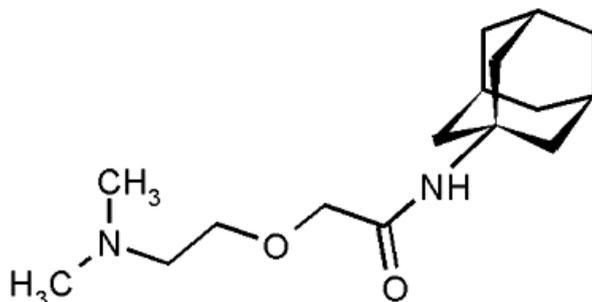
Обладает противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа типа А и В. Применяют внутрь.

*Побочные эффекты:* кожные аллергические высыпания, диспептические явления.

*Противопоказания:* острые заболевания печени, почек, тиреотоксикоз, беременность.

*Форма выпуска:* таблетки по 50 мг (N 20).

**Тромантадин** (*Tromantadine, МНН*).



**Синоним:** Виру-Мерц серол.



Противовирусный препарат, активный в отношении вирусов герпеса 1 и 2 типов и вируса опоясывающего герпеса. Ингибирует абсорбцию и пенетрацию вирусов внутри клетки.

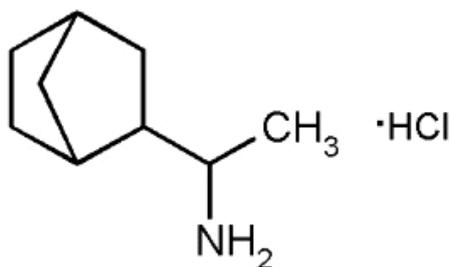
Применяют при кожных вирусных заболеваниях и генитальном герпесе. Используют местно в виде мази.

*Побочные эффекты:* контактный аллергический дерматит с покраснением кожи, отёком, зудом.

*Противопоказания:* повышенная чувствительность, герпетическая инфекция на стадии образования везикул.

*Форма выпуска:* 1% мазь в тубах по 5 г.

**Дейтифорин (Deitiphorinum)** — синтетический химиопрепарат, производное бициклогептана.



Код АТС (J05)

Обладает противовирусной активностью в отношении серотипов вируса гриппа типа А; парагриппа 3 типа и РС-вируса. Назначают внутрь.

*Побочных эффектов:* сонливость, реже — повышение АД.

*Противопоказания:* острые заболевания печени и почек, беременность, тиреотоксикоз.

*Форма выпуска:* таблетки по 50 мг.

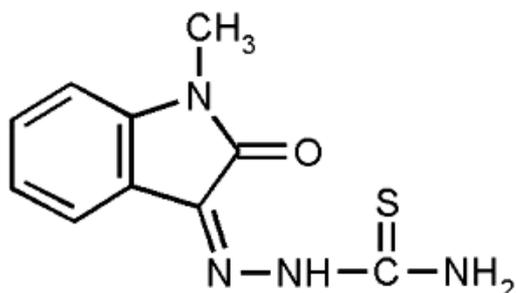
**Таблица 8**

*Дозы препаратов и побочное действие*

Препарат	Доза	Побочный эффект
Амантадин	р.д. 100 мг с.д. 200 мг	Диспепсия, тремор, анорекция, кожная сыпь, бессонница, раздражительность - при приеме больших доз.
Ремантадин	Лечебная доза: с.д. 1 день 300 мг, 2, 3 день 200 мг, 4 день 100 мг. Профилактическая доза: с.д. 50 мг в течение 10 - 15 дней	Редко — болевые ощущения в желудке
Адапромин	Лечебная доза: р.д. 200 мг с.д. 1000 мг Профилактическая доза: р.д. 100 мг с.д. 500 мг	Кожные, аллергические высыпания
Тромантадин	Мазь (в 1 г — 10 мг)	Контактный аллергический дерматит
Дейтифорин	с.д. 1 день 300 мг с.д. 2,3 день 200 мг	Сонливость, реже — повышение АД

## Производные тиосемикарбозонов

**Метисазон** (*Metisazone, МНН*) — N-метилизатин-бета-тиосемикарбазон.



**Синонимы:** *Марборан, Вирузон, Кемовиран.*

Код АТС (J05)

Препарат избирательно влияет на позднюю стадию репродукции вируса, ингибирует синтез поздних структурных белков, нарушает синтез поздних и-РНК и образование полирибосом, что приводит к нарушению процесса самосборки, в результате внутри клетки образуются незрелые вирусные частицы.

Метисазон — селективный ингибитор вирусов оспы. Обладает профилактической активностью при натуральной оспе и облегчает течение поствакцинальных осложнений, задерживая распространение кожных поражений.

Используется для экстренной профилактики натуральной оспы, а также для лечения осложнений после противооспенной вакцинации. При назначении внутрь хорошо переносится.

*Побочные эффекты:* в отдельных случаях возможны головокружение, тошнота, рвота.

*Форма выпуска* — таблетки по 200 мг (N 25).

## Синтетические аминокислоты

В эту группу входят препараты: аминокaproновая кислота и амбен, которые являются ингибиторами протеолиза. Препараты нарушают цикл репликации вирусов и подавляют образование нового вирусного поколения.

Изменения метаболизма и функции клеток во многом определяются активацией процессов протеолиза; активация ферментов регулируется клеточной системой ингибиторов протеиназ, которые осуществляют блокирование активности протеолитических ферментов.

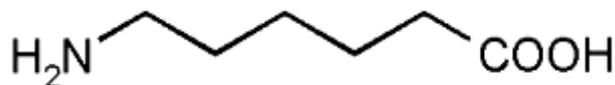
Ингибиторы протеолитических ферментов контролируют взаимодействие организма с вирусной инфекцией. Внедрение вируса в клетку происходит при освобождении его от белковой оболочки под действием

протеолитических ферментов, так называемый "эффект раздевания" вируса. Ингибиторы, связываясь с рецепторами клеток-мишеней, способны предупредить разрушение клеток. Протеолитические ферменты осуществляют защитные функции на уровне клеточных механизмов путем участия в процессах фагоцитоза и образования целого ряда биологически активных веществ.

Ингибиторы протеолиза играют также протективную роль по отношению к образующемуся в крови интерферону. Этот эффект может достигаться за счет коррекции между протеазами и их ингибиторами в крови, в результате чего стабилизируется функциональная активность эндогенных интерферонов и, как следствие - повышается их противовирусная активность. Это приводит к уменьшению потребности в продукции интерферонов, снижает интерферон индуцирующую нагрузку на лейкоциты и соответственно повышает их способность отвечать на индукцию интерферонов. При этом содержание интерферона в сыворотке крови снижается до уровня, близкого к норме.

При лечении гриппа и ОРВИ предложено включение ингибиторов протеолиза, в частности аминокaproновой кислоты и различных доз иммуноглобулина с высокой специфической активностью к актуальным штаммам вируса гриппа и токсинам стафилококка.

### ***Аминокaproновая кислота (Acidum aminocaproicum, МНН)***



Код АТС (B02AA01)

Белый кристаллический порошок, без запаха, хорошо растворим в воде. Действует на вирусы гриппа типа А и В, парагриппа.

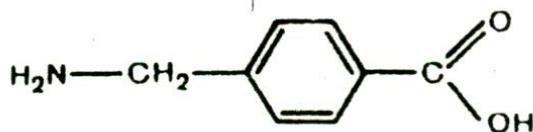
Назначают внутрь и в виде ингаляций в течение 5-7 дней. Выпускается в виде 5% раствора во флаконах и 5% мази в тубах по 20,0. (Ацемин).

**Противопоказания:** заболевания почек с нарушением выделительной функции; склонность к тромбозам.

**Формы выпуска:** гранулы для приготовления раствора внутрь для детей; 5% раствор для инфузий во флаконах по 100 мл.



**Амбен (Amvenit)** — синтетическая парааминометилбензойная кислота.



**Синонимы:** Гумбикс, Памба.



Код АТС (В02АА03).

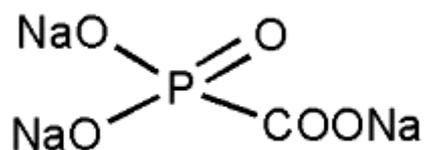
Белый кристаллический порошок, без запаха, плохо растворим в воде. Обладает противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа типа А и В и ряда респираторных вирусов (ПГ-, РС-вирусов).

**Противопоказания:** заболевания почек с нарушением выделительной функции; склонность к тромбозам.

**Формы выпуска:** 1% раствор в ампулах по 5 мл; таблетки по 100 и 250 мг.

## Аналоги пирофосфата

**Фоскарнет (Phoscarnet, МНН)** — (фосфоноформовая кислота, ФФК).



**Синонимы:** Триаптен, Фоскавир.

Препарат нарушает процесс репликации вируса за счёт того, что в клетках под воздействием ферментов фосфорилируется до активной формы, которая селективно ингибирует вирусспецифические ферменты.

Показан для лечения цитомегаловирусной инфекции, ВИЧ-инфекции, герпетической инфекции (вирусы: симплекс, 1, 6 типов), гепатита В. Вводится в организм в/в. Из организма быстро выводится с мочой.

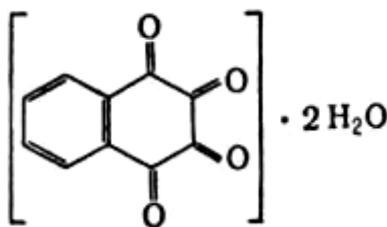
*Побочные эффекты:* в 25 % случаев — нефротоксичность, которая проходит после отмены препарата, лихорадка, понос, судороги.

*Противопоказания:* заболевания почек, беременность.

*Формы выпуска:* 2,4% раствор для инфузий во флаконах по 250 и 500 мл; крем.

## Вирулицидные препараты

**Оксолин (Oxolinum)** — обладает вирулицидной активностью в отношении вирусов герпеса, рино- и миксовирусов.



Код АТС (J05).

Вызывает инактивацию внеклеточного вируса.

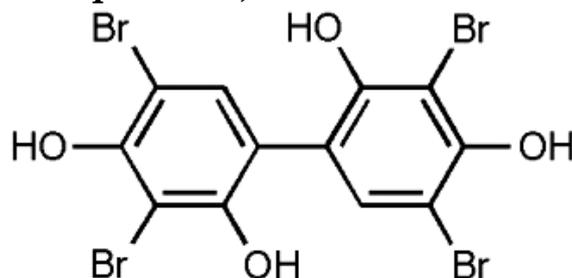


Применяют при аденовирусном кератоконъюнктивите, кератите, ринитах, лишаях (простом, опоясывающем, чешуйчатом), для профилактики и лечения гриппа. Выпускается в виде 0,2-3% мази и порошка для приготовления раствора.

*Побочные эффекты:* в отдельных случаях быстро проходящее жжение слизистой оболочки.

*Форма выпуска:* 0,25-0,5-1-2-3% мазь в тубах по 10 г.

## Теброфен (Tebrophenum).

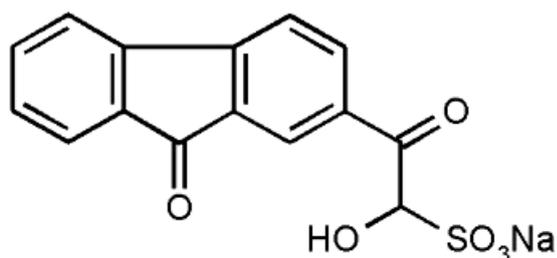


Код АТС (D06BB).

Синтетическое противовирусное средство применяется для лечения вирусных заболеваний глаз, вызванных вирусом герпеса (симплекс, зостер) и при герпетических поражениях кожи.

*Форма выпуска:* 0,5% глазная мазь в тубах по 10 г; 2% и 5% мазь в тубах по 30 г.

### ***Флореналь (Florenalum).***



Код АТС (S01AD).

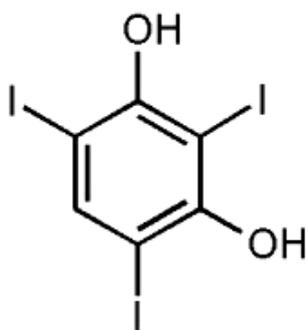
Противовирусное средство, активен в отношении вируса герпеса 1 типа, зостер-вируса и аденовируса.

Применяется при аденовирусном конъюнктивите, герпетическом кератите и кератоконъюнктивите.

Используют наружно, закладывая за веки, а также в виде глазных плёнок.

*Форма выпуска:* 0,5% глазная мазь в тубах по 10 г; глазные плёнки (N 30).

### ***Риодоксол (Riodoxolum) — 2,4,6-Трийодрезорцин.***



Обладает противовирусной активностью в отношении вируса герпеса простого и противогрибковым действием.

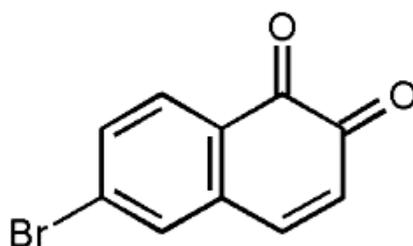
Применяют местно при герпетических поражениях в течение 1-4 недель.

*Побочные эффекты:* лёгкая гиперемия кожи, ощущение жжения.

*Противопоказания:* беременность, телеангиэктозии, гирсутизм.

*Форма выпуска:* 0,25%, 0,5%, 1 % мазь.

**Бонафтон (Bonaphthonum)** — 6-Бром-1,2-нафтохинон.



Код АТС мазь (D06BB); мазь глазная 0,05% — (S01AD); таблетки — (J05).



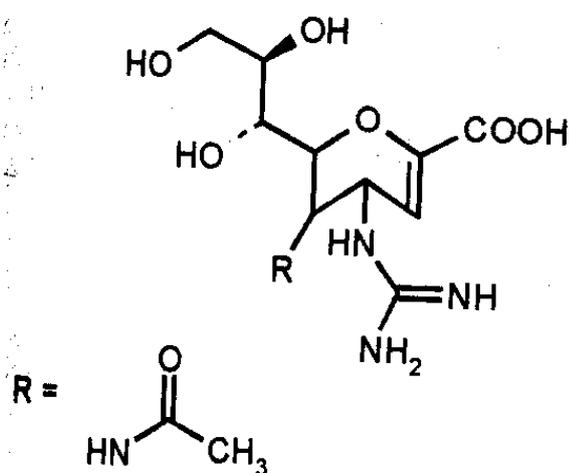
Красновато-оранжевый кристаллический порошок, не растворимый в воде.

Применяют при герпетических поражениях кожи и слизистых оболочек (герпес простой, опоясывающий, герпетический кератит).

*Побочные эффекты:* при местном применении — проходящее раздражение; при приёме внутрь — головная боль, диспептические явления.

*Формы выпуска:* таблетки по 25 мг для детей, покрытые кишечнорастворимой оболочкой и по 100 мг для взрослых; 0,25% — 0,05% — 1% мазь в тубах или стеклянных банках по 25 г; 0,05% глазная мазь в тубах по 10 г.

**Занамивир (Zanamivir).**



**Синоним:** Реленца.

Активен в отношении вирусов гриппа А и В. Ингибирует вирусную нейраминидазу и, таким образом, тормозит распространение вирусов в организме; уменьшает продукцию цитокинов.



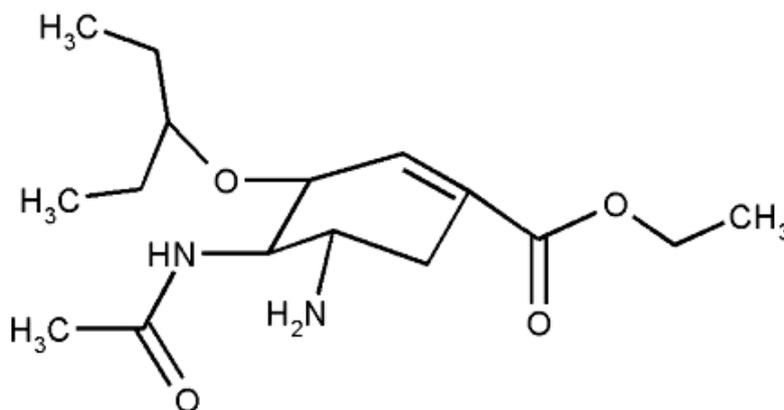
Применяют ингаляционно (с помощью дискхалера) для лечения гриппа типов А и В.

*Побочные эффекты:* диспептические явления, головная боль, головокружение, синусит, бронхоспазм.

*Противопоказания* — детский возраст до 7 лет.

*Форма выпуска* — аэрозоль.

### *Осельтамивир (Oseltamivir, МНН).*



**Синоним** — *Тамифлю*.

По химической структуре и действию сходен с занамивиром.

Применяют для профилактики и лечения гриппа типов А и В. Назначают внутрь взрослым и детям старше 12 лет 2 раза в день в течение 5 дней.

*Побочные эффекты:* диспептические явления, нейротоксичность, катаральные явления.

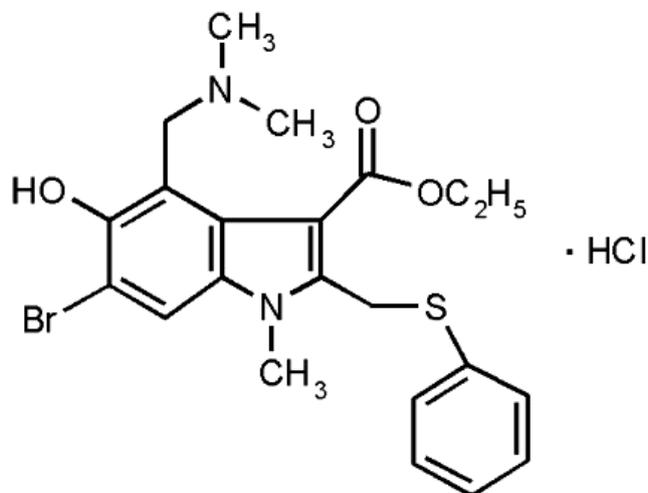
*Противопоказания* — детский

возраст до 12 лет.

*Форма выпуска:* капсулы по 75 мг (N. 10).

## Прочие препараты

### *Арбидол (Arbidolum)*



Код АТС (L03A).

Активен в отношении вирусов герпеса и гриппа типа А и В, индуцирует образование эндогенного интерферона, обладает иммуномодулирующим действием, стимулирует фагоцитоз и антителогенез.

Применяют для профилактики и лечения гриппа и вирусных респираторных заболеваний.

*Формы выпуска:* таблетки по 100 мг (N. 10); капсулы по 50 мг и 100 мг.

Впервые (Шебекова В.М. с соавт., 1995) показано профилактическое действие препарата у детей в организованных коллективах в период подъема ОРЗ и в предэпидемичный период по гриппу. Назначается внутрь в таблетках в оболочке с улучшенными вкусовыми качествами.

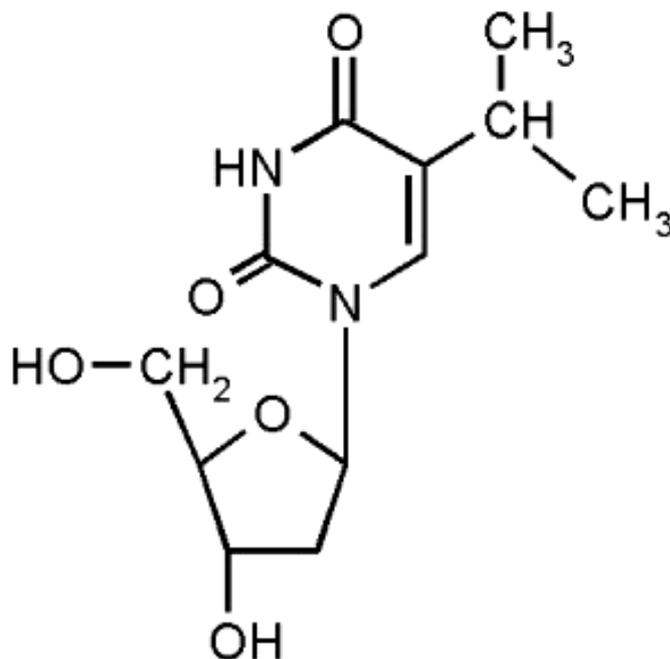


### *Пандавир (Pandavirum).*

Противовирусное средство, действует на синтез вирусных ДНК и структурных белков. Применяют при герпетических поражениях глаз и кожи.

*Форма выпуска:* мазь 1%; 0,001% раствор (капли).

### *Эпервудин (Epervudine, МНН).*



**Синоним** — *Гевизош.*

Обладает противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса и вируса опоясывающего герпеса. Препятствует репликации вирусной ДНК.



Применяют при вирусных кожных заболеваниях (простой герпес, опоясываю-

щий герпес) и генитальном герпесе. Используют местно.

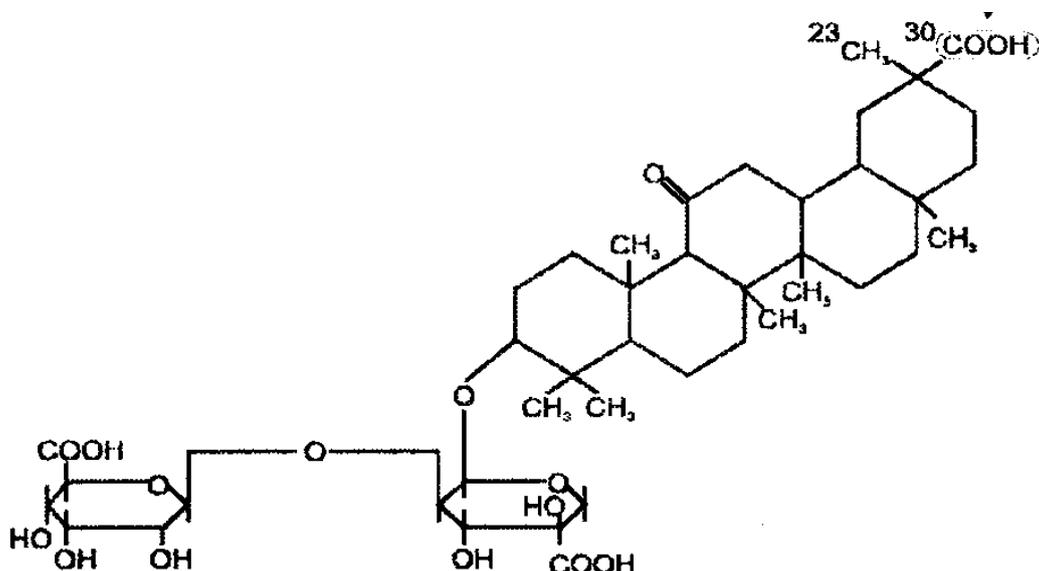
*Побочные эффекты:* быстро проходящее ощущение жжения.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, избегать попадания мази на слизистые оболочки полости рта и глаз, беременность, кормление грудью.

*Форма выпуска:* 0,8 % мазь в тубиках по 3 и 10 г.

## Эпиген (Epigen).

Обладает противовирусным, интерфероногенным, противовоспалительным действием. Активен в отношении вирусов герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса, папилломы человека, гриппа, гепатита.



Инактивирует вирусы, находящиеся в свободном состоянии вне клетки, блокирует внедрение вирусов внутрь клетки, индуцирует образование интерферона в организме. Действующее начало препарата – глицирризиновая кислота, которую получают из корня солодки.



Применяют при герпетических поражениях кожи, слизистых, и для профилактики вирусных инфекций передаваемых половым путём, а также в комплексной терапии гриппа и гепатитов. Используют наружно.

*Побочные эффекты* — аллергические реакции.

*Противопоказания* — гиперчувствительность.

*Формы выпуска:* 0,1% спрей во флаконах по 60 и 125 мл (эпиген интим); 0,1% крем во флаконах по 5 мл (эпиген лабиаль).

Таблица 9

*Дозы препаратов, форма выпуска*

Название препарата	Обычные дозировки, пути введения	Форма выпуска
Арбидол	Внутрь 0,8 г/д (лечение гриппа) или 0,2 г/д (профилактика)	Таблетки по 200 мг
Бривудин	Внутрь 15 мг/кг/д	Таблетки по 125 мг
Оксолин	В нос и глаза, наружное	Мазь 0,25%, мазь 1-3 %.
Теброфен	Глазная мазь, наружное	Мазь 2 и 5%, глазная мазь 0,5%.
Фоскарнет	Наружное при герпесе	Крем 2%
Пандавир	Глазная мазь, наружное при герпесе	Мазь 1%, глазные капли 0,001%.
Эпервудин	Наружно, 3-5 раз в сутки – 3-5 суток	Мазь 0,8 % по 3 и 10 г
Эпиген	Наружно в виде спрея или крема, 6 раз в день в течение 5 дней	0,1 % спрей, 0,1% крем

**Интерфероны (ИФН)**

Интерфероны — биологически активные белки, синтезируемые клеткой в процессе защитной реакции, представляют собой гликопротеиды с ММ 20-30 кД. Они секретируются во внеклеточную жидкость и через рецепторы действуют на другие клетки, повышая их устойчивость к вирусам.

Принято следующее обозначение ИФН (IFN): Hu IFN — человеческий, Mu IFN — мышинный, Bov IFN — бычий, Rat IFN — крысиный, Rhesus IFN — обезьяний, Salmo IFN — рыбий.

По происхождению различают 3 вида и 2 типа ИФН:

- 1) IFN-альфа, лейкоцитарный, продуцируется лейкоцитами.
  - 2) IFN-бета, фибробластный, продуцируется фибробластами.
- Оба эти ИФН принадлежат к первому типу.
- 3) IFN-гамма, иммунный принадлежит ко второму типу.

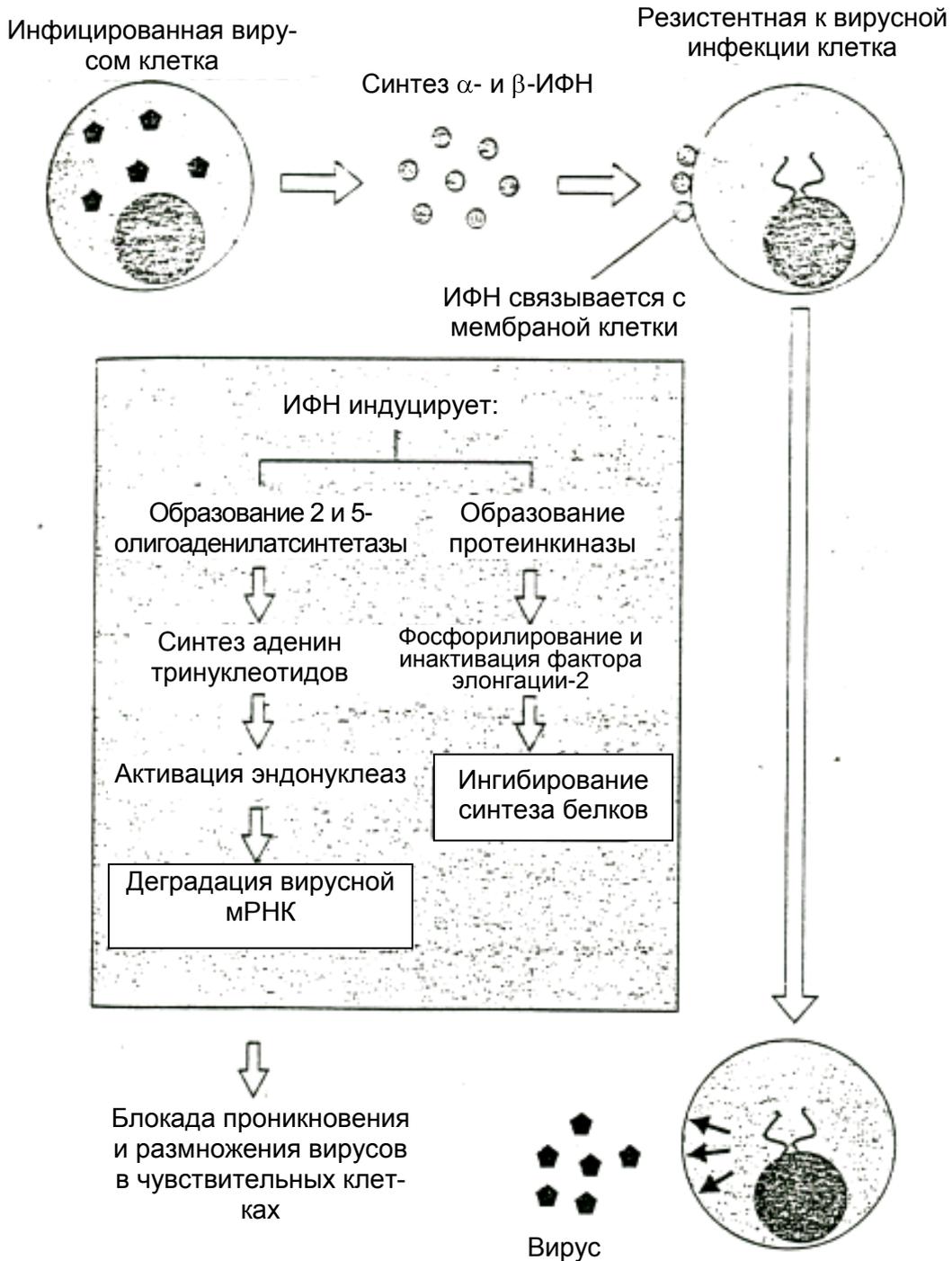
При индукции ИФН синтезируются два его типа. ИФН обладают видотканевой специфичностью. Продукция ИФН закодирована в генетическом аппарате клетки. Ген для ИФН-альфа расположен в 9 хромосоме, для ИФН-гамма в 11 хромосоме. ИФН обладают антивирусным, противоопу-

холевым, радиопротективным, иммуномодулирующим и другими биологическими свойствами (рис. 24).



**Рис. 24. Схема основных биологических эффектов эндогенного интерферона  $\alpha$  и  $\beta$  типов**

Механизм антивирусного действия ИФН заключается в следующем: несмотря на разнообразие генетического материала, интерфероны "перехватывают" репродукцию вирусов на стадии, обязательной для всех вирусов – блокируют начало трансляции, т.е. синтез вирус-специфических белков, распознавая вирусные иРНК от клеточных. В связи с этим интерферон является веществом универсального биологического действия (рис. 25).



## Рис. 25. Механизмы антивирусного действия ИФН I типа

Интерфероны классифицируются на природные и рекомбинантные (табл 10).

Таблица 10

### Изученные препараты интерферонов

Вид интерферона	Препараты
<b>Природные:</b> $\alpha$ -ИФН $\beta$ -ИФН $\gamma$ -ИФН	Человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ), эгиферон, виллферон Человеческий фибробластный интерферон, ферон Человеческий иммунный интерферон; интерферон-гамма
<b>Рекомбинантные ин-терфероны:</b> $\alpha$ -2a-ИФН $\alpha$ -2b-ИФН $\alpha$ -2c-ИФН $\beta$ -ИФН $\gamma$ -ИФН	Реаферон; роферон Интрон А; инрек, реальдирон; виферон; альтевир, лайфферон Борофор Бета-ферон; авонекс Гамма-ферон; инфлаген

## Природные интерфероны

### *Интерферон человеческий лейкоцитарный (Interferonum humanum leucocyticum, МНН).*

Представляет собой смесь интерферонов, синтезируемых лейкоцитами донорской крови в ответ на воздействие вирусного индуктора.



Применяется для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ путем распыления в дыхательные пути или закапывания водного раствора.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к антибиотикам и куриным белкам. Введение в виде инъекций запрещено.

**Форма выпуска:** лиофилизи-

рованный порошок для инъекционных растворов; суппозитории.

**Эгиферон** — человеческий лейкоцитарный интерферон.

Представляет собой смесь подтипов интерферонов типа альфа, получаемых после обработки лейкоцитов человека вирусом Сендай.

Применяют при острой и хронической форме гепатита В, герпетических поражениях роговицы, губ, гениталиев, при опоясывающем лишае.

*Побочные эффекты:* при длительных курсах с применением больших доз возможно развитие транзиторной тромбоцитопении.

*Противопоказания:* аллергические реакции на введение препарата в виде крапивницы, при появлении которых лечение отменяют.

*Формы выпуска:* ампулы по 3 млн. МЕ; мазь в тубах по 2 г.

**Вэллферон (Interferon alfa, МНН).**

Человеческий лимфобластный альфа-интерферон, смесь подтипов интерферона типа альфа, продуцируется лимфобластными клетками, зараженными вирусом Сендай.

Применяют при вирусных гепатитах, ВИЧ-инфекции, папилломавирусных заболеваниях.

Выпускается во флаконах в виде стерильного лиофилизированного препарата с активностью 3 млн. МЕ интерферона.

*Побочные эффекты:* возможен гриппоподобный синдром, степень выраженности которого зависит от дозы.

*Формы выпуска:* лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах и ампулах, раствор для инъекций в ампулах и флаконах по 1 мл, шприц-тюбики по 0,5 мл, таблетки для глазных капель (800 МЕ/мл).

**Ферон** — человеческий фибробластный бета-интерферон.

Применяют при гепатитах, герпетических поражениях, ВИЧ-инфекции.

*Побочные эффекты:* гриппоподобный синдром; диспептические явления со стороны желудочно-кишечного тракта.

*Противопоказания:* заболевания почек, тромбоцито- и лейкопении.

*Форма выпуска:* флаконы, содержащие 1 или 3 млн. МЕ интерферона, стабилизируемые сывороточным альбумином.

## Рекомбинантные интерфероны

### *Реаферон А (Interferon alfa, МНН).*

Рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, соответствует природному человеческому ИФН-альфа-2a. В качестве стабилизатора препарат содержит человеческий донорский альбумин в конечной концентрации 5 мг/мл. Представляет собой аморфный порошок белого цвета с рН  $7,3 \pm 0,2$ .



Обладает противовирусным, противоопухолевым, иммунокорректирующим действием. Применяют местно или внутримышечно, а также под конъюнктиву при онкологических заболеваниях, рассеянном склерозе, герпетических поражениях, гепатитах.

*Противопоказания:* аллергические заболевания.

*Форма выпуска:* лиофилизированный порошок для инъекционных растворов в ампулах и флаконах по 500

тыс., 1-3-5 млн. МЕ.

### *Реаферон-ЕС-Липинт*

Интерферон альфа, заключенный в липосомы, лиофильно высушенный. Порошок или пористая масса от белого до белого с желтоватым от-



тенком цвета. Допускается отслаивание, полное или частичное, от поверхности стекла флакона с образованием таблетоподобной структуры. Гигроскопичен. Содержит в одном флаконе: интерферон альфа-2 человеческий рекомбинантный в количестве 500 000 МЕ, в качестве антиоксидантов — витамин Е — 10 мг и вита-

мин С — 1,5 мг.

Оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие, обусловленное наличием в препарате интерферона альфа.

Применяется в комплексной терапии у больных острым гепатитом В, хроническим гепатитом В в активной и неактивной репликативных фор-

мах, а также хроническим гепатитом В, осложненным гломерулонефритом; для лечения больных атопическими заболеваниями, аллергическим риноконъюнктивитом, бронхиальной астмой при проведении специфической иммунотерапии; для профилактики и лечения гриппа и ОРЗ у взрослых и детей. Используют перорально.

*Побочные эффекты:* индивидуальная непереносимость.

*Противопоказания:* Противопоказан лицам, страдающим тяжелыми формами аллергических заболеваний, и при беременности.

*Форма выпуска:* во флаконах по 500 000 МЕ. Упаковка содержит 1, 5 или 10 флаконов.

### ***Инфагель***



Мазь интерферона альфа-2 рекомбинантного на гидрогелевой основе — лекарственное средство для наружного применения, представляющее сорбированный на геле алюминия гидроксида интерферон альфа-2 рекомбинантный, полученный из генетически модифицированного штамма-продуцента. Входящий в состав мази поливиниловый спирт обеспечивает необходимую консистенцию и способствует пленкообразованию при высыхании на коже. Входящий в состав мази Интерферон альфа-2 рекомбинантный

обладает широким спектром противовирусной активности (грипп, герпес и др.), бактериостатическим и противовоспалительным действием, а также противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. Применяют для лечения герпетических поражений кожи и слизистых — простого и опоясывающего герпеса, рецидивирующего герпеса лица, гениталий, гингивита, герпетического стоматита.

При лечении герпетических поражений мазь наносится на пораженные участки кожи и слизистых тонким слоем 2 раза в сутки с интервалом 12 ч и подсушивается в течение 10-15 мин для образования защитной пленки.

*Побочные эффекты:* отсутствуют.

*Противопоказания:* аллергические заболевания в стадии обострения.

*Форма выпуска:* По 1 г, 2 г, 3 г или 5 г во флаконах из стекла.

**Виферон (Interferon alfa, МНН) — ИФН-альфа-2b.**  
Код АТХ — (L03AB05).



Применяют при вирусных и невирусных заболеваниях новорождённых и детей раннего возраста (при гепатитах, цитомегаловирусной и герпетической инфекциях, аллергических заболеваниях).

*Побочных эффектов и противопоказаний* не выявлено.

*Форма выпуска:* суппозитории конусовидной формы, содержащие по 250 МЕ ИФН на 1 г основы — виферон-1 и суппозитории по 500 г МЕ ИФН на 1 г основы — виферон-2, соответственно для детей до 7 и старше 7 лет.

**Интрон А (Interferon alfa, МНН).**  
Код АТХ — (L03AB01)



Рекомбинантный ИФН-альфа-2b, получен из клона E.coli путём гибридизации плазмиды бактерий с геномом человеческих лейкоцитов, кодирующих синтез интерферона. Оказывает противовирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие.

Применяют при онкозаболеваниях, в том числе саркоме Капоши, обусловленной ВИЧ-инфекцией, и хронических гепатитах (В и D). Вводят парентерально (п/к, в/м) и внутрь тканей.

*Побочные эффекты:* гриппоподобный синдром, депрессия или возбудимость, парестезии, повышение печёночных трансаминаз в крови, гранулоцито- и тромбоцитопения,

алопеция, кожный зуд.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, беременность, тяжёлые заболевания печени, почек, сердца.

*Формы выпуска:* лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах и ампулах по 1-3-5-6-10-30 млн. МЕ; раствор для инъекций в ампулах и флаконах по 1 мл.

## **Реальдирон (Realdiron) / реферген (Interferon alfa, МНН).**

Код АТХ — (L03AB05)



Рекомбинантный человеческий ИФН-альфа-2b, стабилизированный полиглюкином (реальдирон) или альбумином (реферген).

Применяют при онкозаболеваниях, гепатитах, рассеянном склерозе, герпетических поражениях, менингоэнцефалитах. Обладает противовирусным, противоопухолевым и иммуномодулирующим свойством.

*Побочные эффекты:* гриппоподобный синдром, лейко- и тромбоцитопения, изменение показателей функций

печени.

*Противопоказания* — гиперчувствительность.

*Форма выпуска:* лиофилизированный порошок для инъекционных растворов в ампулах и флаконах по 1-3-6 млн. ME.

## **Пегинтерферон $\alpha$ -2b.**

Синоним – пегИнтрон.

Код АТХ — (L03AB10)



Представляет собой соединение интерферона  $\alpha$ -2b с полиэтиленгликолем.

Применяют для лечения гепатита С 1 раз в неделю у лиц, имеющих противопоказания к рибавирину. Обладает пролонгированным эффектом и высокой терапевтической активностью. Назначают в инъекциях.

*Побочные эффекты:* гриппоподобный синдром, гемато-, нейро-, кардиотоксич-

ность.

*Противопоказания:* патология сердца, депрессия, детский возраст до 1 года.

*Форма выпуска:* лиофилизат для инъекционных растворов.

## **Альтевир (Altevir)** Код АТХ — (L03AB05)



Отечественный рекомбинантный интерферон-альфа 2b, не содержащий альбумин человека. Обладает противовирусным, иммуномодулирующим, антипролиферативным, противоопухолевым действием.

Применяют при онкозаболеваниях, вирусных гепатитах В и С, хроническом миелолейкозе и тромбоцитозе, саркоме Капоши, грибковидном микозе.

*Побочные эффекты:* гриппоподобный синдром, озноб, лихорадка, усиленное потоотделение, артралгия.

*Противопоказания:* тяжёлые сердечно-сосудистые заболевания, тяжёлые нарушения функции печени и почек, нарушения ЦНС, гиперчувствительность.

*Форма выпуска:* раствор для инъекций в ампулах по 1, 3, 5, 10, 15 млн МЕ, флаконах или шприцах по 3, 5, 10, 15 млн. МЕ.

## **Лайфферон (Lifeferon)**

Отечественный рекомбинантный интерферон-альфа 2b, не содержащий альбумин человека.

Применяют при онкозаболеваниях, вирусных гепатитах В, С, D, рас-

сеянном склерозе, вирусных кератитах и кератоиридоциклитах.

Вводят внутримышечно, субконъюнктивально или местно.

*Побочные эффекты:* головная боль, гриппоподобный синдром, лейкопения, тромбоцитопения; при местном применении



— гиперемия слизистой глаза, отёк конъюнктивы нижнего свода.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, тяжёлые формы аллергических заболеваний, беременность.

*Форма выпуска:* лиофилизированный порошок для инъекционных растворов в ампулах по 0,5 млн. МЕ; раствор для инъекций в ампулах по 3 млн. МЕ.

Сравнительная характеристика препаратов интерферона-альфа отражена в таблице 11.

Таблица 11

## Сравнительная характеристика препаратов интерферона-альфа

Препарат	Роферон-А		Интрон А		Реальдирон	Реаферон ЕС	Лайфферон	
Производитель	Хоффман Ля Рош, Швейцария		Шеринг-Плау, Ирландия		Биотехна, Литва	Вектор-Медика, Россия	Вектор-Медика, Россия	
Тип белка	Интерферон альфа-2а		Интерферон альфа-2b		Интерферон альфа-2b	Интерферон альфа-2b	Интерферон альфа-2b	
Форма выпуска	Лиофилизированное сухое вещество 3, 9, 18 млн МЕ	Раствор для инъекций 3, 4, 5, 6, 9 млн МЕ	Лиофилизированный порошок 3, 5, 10 млн МЕ	Водный раствор для инъекций 3, 5, 10, 18, 25 млн МЕ	Сухое вещество для инъекций 1, 3, 6 млн МЕ	Лиофилизированный порошок 0,5, 1, 3, 5 млн МЕ	Лиофилизированное сухое вещество 0,5, 1, 3, 5 млн МЕ	Раствор для инъекций 0,5, 1, 3, 5 млн МЕ
Буферная система	Натрий-фосфатный буфер	Аммоний-ацетатный буфер	Натрий-фосфатный буфер	Натрий-фосфатный буфер	Натрий-фосфатный буфер	Натрий-фосфатный буфер	Натрий-фосфатный буфер	Натрий-фосфатный буфер
Вспомогательные вещества	Человеческий альбумин	Бензиловый спирт, полисорбат 80	Человеческий альбумин	ЭДТА, твин-80, метакрезол	Декстран 60	Человеческий альбумин	Сорбит, мочевины, реополиглюкин	ЭДТА, твин-80, нипагин, окисленный глюкатион
Штамм-производитель	E.coli		E.coli KMAG-43		Pseudomonas putida	E.coli SG20050/pIF16	E.coli SG20050/pIF16	
Полуфабрикат	Очищенный белок (иммуноактивная хроматография)		Очищенный белок (иммуноактивная хроматография)		Очищенный белок (хроматография)	Очищенный белок (хроматография)	Очищенный белок (хроматография)	
Характеристика субстанции	Соответствует Европейской фармакопее		Соответствует Европейской фармакопее		Соответствует Европейской фармакопее	Соответствует ФСП	Соответствует ФСП	
Условия хранения	В течение 2 лет при температуре от 2 до 8°C		Хранят при температуре 2-8°C. Интрон А р-р для инъекций во флаконах по 10 млн МЕ — 18 мес. Интрон А р-р для инъекций во флаконах по 18 млн МЕ и 25 млн МЕ — 24 мес. Интрон А р-р для инъекций в шприц-ручках — 15 мес. После вскрытия флакона или упаковки шприц-ручки пригодность препарата для применения сохраняются в течение 28 дней		В течение 3 лет при температуре 2-8°C. Препарат не содержит консервантов, рекомендуют применять для в/м и п/к введения только свежеприготовленный р-р.	В течение 2 лет при температуре 2-8°C.	В течение 2 лет при температуре не выше 8°C.	В течение 2 лет при температуре 2-8°C.

## **Интерферон бета (Interferon beta, МНН)**

**Синонимы:** Бетаферон, Ребиф.



Применяют при опоясывающем герпесе, гепатитах В и С, вирусном папилломатозе, волосатоклеточном лейкозе. Обладает противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием. Вводят парентерально. Лечение проводят курсами.

*Побочные эффекты:* лейкопения, тромбоцитопения, анемия, боли в костях и суставах, гипотония, тахикардия, тошнота, рвота.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, тяжёлые заболевания сердца, печени, почек, щитовидной железы, эпилепсия, беременность.

*Формы выпуска:* лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 3-6 и 9,6 млн. МЕ (N. 15); раствор для инъекций в шприцах по 0,5 мл (6 млн. МЕ).

## **Разновидности интерферона бета (ИФН бета-1a, ИФН бета-1b)**

### **Интерферон бета-1a.**

**Синоним** — Авонекс.

**Код АТХ** — (L03AB07)



Рекомбинантный человеческий интерферон бета-1a, вырабатываемый клетками млекопитающих. Обладает противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием.

Применяют при рецидивирующем рассеянном склерозе. Вводят парентерально.

*Побочные эффекты:* гриппоподобный синдром, бессонница, головокружение, судороги, анемия, тошнота, диарея, аллергические реакции, болевой синдром.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, эпилепсия, беременность, лактация.

*Форма выпуска:* лиофилизат для инъекционных растворов.

***Интерферон бета-1b.***

**Синоним** — *Бетаферон.*

**Код АТХ** — (L03AB08)

Является неочищенным стерильным лиофилизированным белковым продуктом. Получен методом рекомбинации ДНК из штаммов *E. coli*. Тормозит репликацию вирусов, снижает образование  $\gamma$ -интерферона и активизирует функцию Т-супрессоров, препятствует развитию воспалительных и деструктивных процессов в миелине.

Применяют при лечении рассеянного склероза. Вводят подкожно.

*Побочные эффекты:* болезненность и покраснение кожи в месте инъекции, гриппоподобный синдром, депрессия, лейкопения.

*Противопоказания:* аллергические реакции, беременность, лактация.

*Форма выпуска:* лиофилизат для инъекционных растворов.

***Инфлаген ИФН- $\gamma$ человеческий рекомбинантный.***

Активное вещество: ИФН- $\gamma$  человеческий рекомбинантный, содержание которого в ампуле составляет 1 и 3 млн. МЕ. Выделяют ИФН- $\gamma$  из биомассы бактерий *E. coli*, в генетический аппарат которых встроен ген, кодирующий белок человеческого иммунного интерферона (ИФН- $\gamma$ ).

Инфлаген обладает противовирусной, иммунокорректирующей, противоопухолевой активностью.

Применяют при ревматоидном артрите, системной красной волчанке.

*Побочные эффекты:* гриппоподобный синдром, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы — тахикардия. Не рекомендуется назначать беременным и кормящим женщинам.

*Противопоказания:* аллергические реакции.

## **Концепция производства интерферонов**

Технология производства природных препаратов интерферона должна включать не менее двух операций химической инактивации вирусов с различным механизмом действия.

Культуры лейкоцитов в ответ на индукцию, а также в результате реакции смешанных лимфоцитов наряду с интерфероном продуцируют ряд других медиаторов иммунного ответа — цитокины. Их сохранение в лекарственной форме расширяет спектр медицинского применения и повышает клиническую эффективность препаратов интерферона.

Необходимы различные лекарственные формы интерферонов, обеспечивающих как местную, так и системную активацию эффекторных клеток иммунной системы.

Препараты интерферона не должны вызывать явлений сенсибилизации.

Расширение масштабов использования рекомбинантных интерферонов и сокращение применения природных интерферонов связано с дефицитом сырья для производства последних (донорская кровь) и дороговизной конечного продукта.

## **Концепция применения препаратов интерферона**

С иммунобиологической точки зрения препараты интерферона должны рассматриваться прежде всего как иммуномодуляторы, влияющие на процессы дифференцировки, рекрутирования, а также функциональную активность эффекторных клеток иммунной системы (Т-лимфоцитов, макрофагов/моноцитов).

Под действием интерферона повышается эффективность иммунного распознавания антигена, усиливается фагоцитарная и цитолитическая функции, направленные на элиминацию возбудителя или антигенно измененных клеток.

При заболеваниях разовые дозы интерферона определяются спецификой патологического процесса и должны быть достаточными для проявления иммунокорректирующего влияния интерферона.

При онкологических заболеваниях тактика медицинского применения препаратов интерферона зависит от характера опухоли, клинического состояния больного с учетом схемы применения других средств терапии.

Спектр заболеваний, при которых показаны интерфероны, представлен тремя большими группами:

- вирусные инфекции;
- онкологические заболевания;
- другие формы патологии.

Таблица 12

*Эффективность клинического применения интерферонов*

Нозологическая форма	Эффективность лечения
Кератиты, кератоконъюнктивиты (герпес, аденовирусные)	Снижение тяжести заболевания и сроков лечения
Герпес генитальный, опоясывающий лишай	Сокращение сроков рецидива, уменьшение клинических симптомов, увеличение межрецидивного периода
Вирусные гепатиты (острые и хронические формы гепатита В, С, дельта)	Отмечен выраженный клинический эффект, снижение интенсивности и продолжительности интоксикации; снижение смертности до 60%; исчезновение вирусных маркеров; ДНК-полимеразы; нормализация сывороточных трансаминаз; терапия хорошо сочетается с противовирусными препаратами — ацикловиром, видарабином, преднизолоном.
ОРВИ	Для экстренной профилактики и лечения используются ингаляции интерферона, что особенно показано для групп риска (дети, лица пожилого возраста)
ВИЧ- инфекция	Нормализация иммунологических параметров, снижение остроты течения в 50% случаев; исчезновение маркеров заболевания (p24). Эффект в отношении саркомы Капоши, ассоциированной со СПИДом, достигает 32-50%, показана комбинированная терапия с азидотимидином

В табл. 13 представлена клинико-лабораторная эффективность препаратов интерферона, применявшихся для лечения детей дошкольного и школьного возраста с заболеванием органов дыхания. Препараты вводились аэрозольным способом.

Таблица 13

**Клиническая эффективность препаратов  
интерферона в детской практике**

Препарат	Эффективность %
Лейкинферон	89,2
Интерферон человеческий лейкоцитарный + аминокапроновая кислота	81,4
Реальдирон	95,8
Интерферон человеческий лейкоцитарный	72,4
Виферон* (суппозиторин)	79,2

\*Виферон назначался детям с поражением отделов дыхательного тракта, средний койко-день составил  $4,1 \pm 0,3$  дня при лечении вифероном, против  $11,3 \pm 1,4$  дней у детей, получавших стандартную терапию.

Таблица 14

**Спектр клинического применения зарубежных  
препаратов интерферона**

Нозологическая форма	Препарат
Герпетические поражения	Эгиферон, бирофор
НВ-вирусная инфекция	Эгиферон, бирофор
Хронический активный гепатит	Эгиферон, ферон, бирофор, роферон-А
Вирусная пневмония	Ферон
Лимфолейкоз, миелома, прерлей- кемии	Вэлферон, бирофор
Рак молочной железы	Ферон
Рак мочевого пузыря	Бирофор
Саркома Капоши	Роферон-а, бирофор, интрон-А

## Индукторы интерферона (интерфероногены)

Это вещества природного или синтетического происхождения, способные индуцировать в организме человека продукцию интерферона. Обладают противоопухолевым, противовирусным и иммунокорректирующим действием. Процесс этот более физиологичен, чем постоянное введение больших доз интерферона, которые быстро выводятся из организма и являются в ряде случаев небезопасными. Продукция интерферона в ответ на действие индукторов контролируется самим организмом. Включая систему интерферона, интерфероногены могут активно вмешиваться в инфекционный процесс на самых ранних этапах.

По химической структуре различают: синтетические соединения (низкомолекулярные и полимеры); природные соединения; официальные препараты.

Механизм действия обеспечивается индукцией интерферона, синтезом синтетических полипептидов и активизацией ферментов системы интерферона (Соколова М., 1989, 1991).

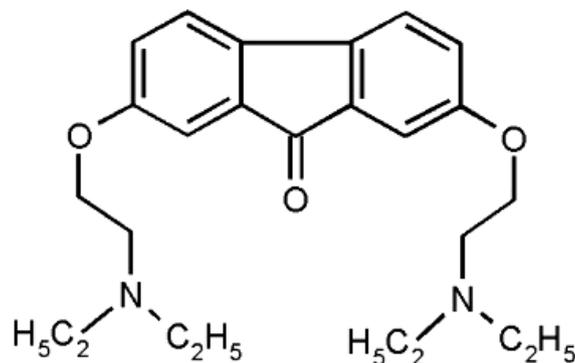
**Таблица 15**

### *Индукторы интерферона, пригодные для клинического применения*

Химическая природа	Препарат
<p><u><i>A. Синтетические соединения</i></u></p> <p>1. Низкомолекулярные: Флуорены Азотные основания.</p> <p>2. Полимеры: поли (А) поли (Г)</p> <p><u><i>B. Природные соединения</i></u></p> <p>1. Растительного происхождения</p> <p>2. Низкомолекулярные полифенолы</p> <p>3. Полимеры двуспиральные РНК</p> <p><u><i>C. Официальные препараты</i></u></p> <p>Метилксантины Производные изохинолина Производные имидазола Производные бензофурана Производные хромена</p> <p><u><i>D. Разные препараты</i></u></p> <p>Сверхмалые дозы антител</p>	<p>Тилорон Циклоферон</p> <p>Полудан, Полигуацил</p> <p>Госсипол, мегосин, алпизарин и др. Кагоцел, саврац, рагосин и др. Ларифан, ридостин</p> <p>Теофиллин, эуфиллин, курантил Папаверин, но-шпа Дибазол Кордарон Интенкордин</p> <p>Анаферон детский</p>

## Синтетические интерфероногены

### Тилорон (*Tilorone*)



**Синоним** — *Амиксин, Лавомакс*  
Код АТС (J05AX).



Низкомолекулярный индуктор интерферона из класса флуоренов. Порошок оранжевого цвета, хорошо растворим в воде, без запаха и вкуса. Вызывает образование позднего интерферона- $\alpha$  и  $\beta$ . Основными продуцентами интерферона в организме в ответ на воздействие тилорона являются Т-лимфоциты и гранулоциты. Наиболее чувствительны к препарату рабдо-, того- и миксовирусы.

Тилорон оказывает также иммунокорригирующее и противоопухолевое действие.

Препарат хорошо совместим с антибиотиками и средствами традиционной терапии вирусных и бактериальных инфекций.

Применяют при герпетических поражениях кожи и респираторных вирусных заболеваниях. Назначают внутрь после еды.

**Противопоказания:** беременность, аллергические заболевания, болезни почек.

**Форма выпуска:** таблетки по 125 мг (N. 6,10).

### *Гозалидон (Gozalidon).*

Порошок тёмно-желтого цвета, хорошо растворим в воде. Препарат обладает противоопухолевым, противовирусным и иммунокорригирующим действием, стимулируя пролиферацию стволовых клеток и увеличивая количество Ат-продуцирующих клеток. В ответ на гозалидон в организме синтезируются все клеточные популяции: Т-и В-лимфоциты, моноциты, гранулоциты, фибробласты. Препарат накапливается в кишечнике, печени, костном мозге, селезёнке, тимусе.

**Противопоказаний и побочных эффектов нет.**

**Форма выпуска:** таблетки по 250 мг.

## **Циклоферон (Cycloferonum).**

**Синоним** – Камедон.

**Код АТС** (L03AA).



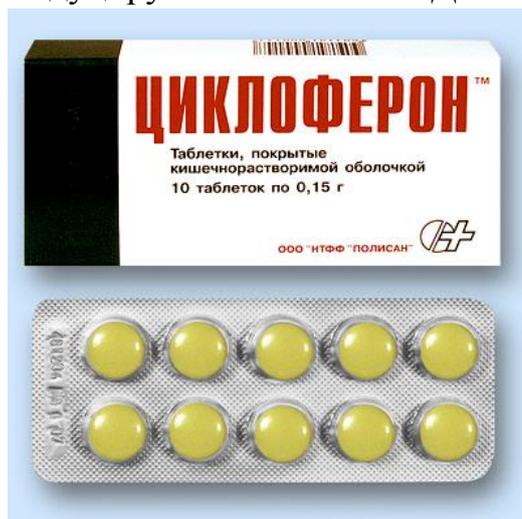
Низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, относящийся к классу акридионов. Представляет собой порошок светло-жёлтого цвета, хорошо растворимый в воде, раствор жёлтого цвета, слегка опалесцирующий.

Препарат индуцирует синтез раннего ИФН- $\alpha$ . Клетками-продуцентами в организме человека являются макрофаги и В-лимфоциты. В тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, циклоферон индуцирует высокие уровни интерферо-

на. В лейкоцитах периферической крови он индуцирует синтез 2500 ЕД/мл интерферона.

Обладает противовирусным, антибактериальным, радиопротекторным и иммунокорригирующим действием; стимулирует естественные киллеры, фагоцитоз и стволовые клетки костного мозга. Механизм действия осуществляется через систему клеточного синтеза нуклеиновых кислот с помощью ряда ферментов и ингибиторов.

Вводится в/м, в/в и ингаляционно. Быстро проникает в кровь и распростра-



няется по органам и тканям. Выводится почками в неизменённом виде.

*Побочные эффекты* не обнаружены.

*Формы выпуска:* 12,5% раствор в ампулах по 2 мл; лиофилизированный порошок для инъекционных растворов в ампулах и флаконах по 250 мг; 5% линимент во флаконах по 5 мл.



## **Неовир (Neovirus).**

**Синоним** – Криданимод.

**Код АТС (L03A).**



Низкомолекулярный синтетический индуктор ИФН- $\alpha$  и  $\beta$ . Оказывает противовирусное действие в отношении ДНК-и РНК-геномных вирусов, снижает продукцию фактора некроза опухолей. Хорошо проникает через гистогематические барьеры. Вводится в/м, биоусвоение препарата 90 %. Выводится почками в неизменённом виде.

Применяют для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ, гепатита В и С, энцефалитов вирусной природы.

*Побочные эффекты:* субфебрильная температура, ломота в суставах, болезненность в месте введения.

*Противопоказания:* хроническая почечная недостаточность.

*Формы выпуска:* таблетки покрытые оболочкой по 125 мг; раствор для инъекций 12,5% (неовир 250 мг, натрия цитрат, лимонная кислота, вода-2 мл).

**Полудан (Poludanum)** — полиаденил-уридиловая кислота, относится к полимерам.



Используют при кератоувеитах, аденовирусных и герпетических конъюнктивитах, хориоретинитах.

Применяют местно в виде глазных капель и субконъюнктивально.

*Побочные эффекты:* аллергические реакции.

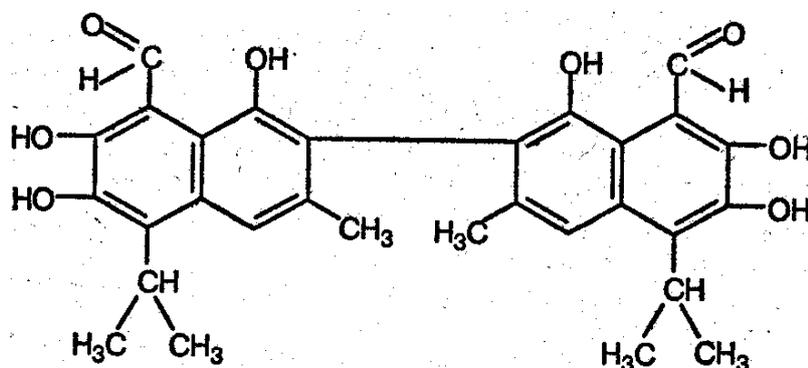
*Формы выпуска:* порошок для глазных капель и раствор для субконъюнктивального введения в ампулах по 100 ЕД (0,2 мг).

## Дозы препаратов, форма выпуска

Название препарата	Обычные дозировки, пути введения	Форма выпуска
Амиксин	Внутрь по схеме после еды	Табл. по 125 мг
Гозалидон	Внутрь	Таблетки по 250 мг
Циклоферон	Внутрь, в/м, в/в, ингаляционно	ампулы по 2мл — 12,5% раствор 5% линимент — флаконы по 5 мл.
Полудан	Наружно, в глазных каплях и субконъюнктивально	Порошок по 0,2 мг
Неовир	В/м по 250 мг; курс лечения 5-7 инъекций	Табл. по 250 мг; раствор 12,5 %.

## Природные интерферогены

Различают интерферогены растительного происхождения (госсипол, алпизарин, хелепин, флакозид), низкомолекулярные полифенолы (кагоцел, саврац, рагосин) и полимеры двуспиральные РНК (ларифан, ридостин).

*Госсипол (Gossypolum)*

Код АТС (D06BB).

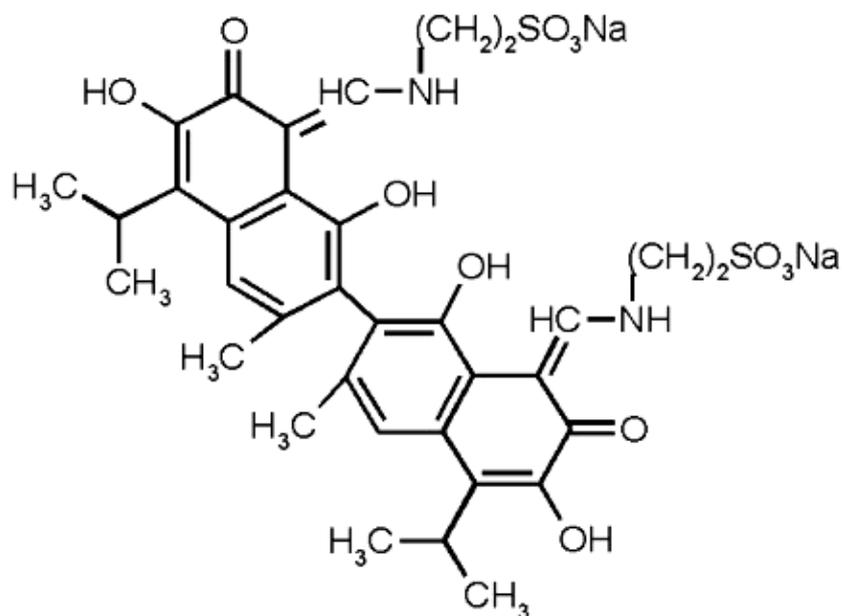
Получен из семян и корней хлопчатника. Обладает активностью в отношении вирусов герпеса.

Применяют для лечения опоясывающего лишая, простого герпеса и герпетического кератита, при псориазе. Назначают местно в виде линимента или водного раствора для закапывания в глаза.

*Побочные эффекты:* ощущение жжения и гиперемия при закапывании в глаза.

*Форма выпуска:* 3% линимент в банках по 20 г.

### ***Мегосин (Megosinum)***



По структуре близок к госсиполу. Активен в отношении вирусов герпеса, подавляет его репродукцию.

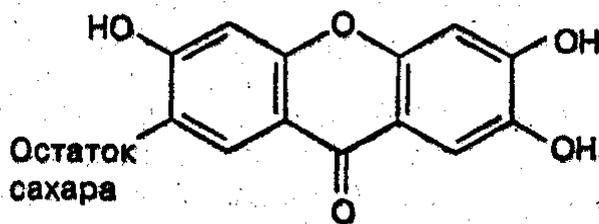
Применяется при герпетических поражениях кожи. Назначают местно на поражённый участок кожи.

*Побочные эффекты:* аллергические реакции, гиперемия, зуд и жжение в месте нанесения.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, беременность.

*Форма выпуска:* 3% мазь в банках по 10 г.

***Алпизарин (Alpizarinum)*** — растительного происхождения.



Код АТС (J05AX-таблетки); (D06BB-мазь).



Получают из травы копеечника альпийского и копеечника желтеющего.. Эффективен в отношении вирусов группы герпеса.

Применяют при простом герпесе местно и внутрь.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, беременность.

*Формы выпуска:* таблетки по 100 мг (N. 20); 2% и 5% мазь в банках по 10 и 20 г.

### ***Хелепин Д (Helerpinum).***

Код АТС (S01AD — 0,2% раствор); (J05AX — таблетки, покрытые оболочкой); (D06BB — мазь).

Препарат растительного происхождения, получен из надземной части растения леспедезы копеечниковой. Селективно ингибирует репликацию вирусов герпеса 1 типа, ветряной оспы и опоясывающего лишая, подавляет синтез вирусной ДНК за счет ингибиции вирусной ДНК-полимеразы.

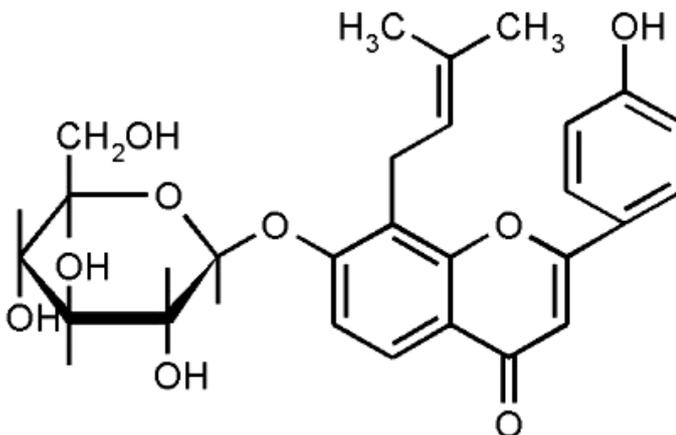
Назначают внутрь при герпетической инфекции, для профилактики осложнений при ветряной оспе.

*Побочные эффекты:* диспептические расстройства; в единичных случаях — снижение гранулоцитов крови, повышение печёночных ферментов в крови (АлАт).

*Противопоказания:* повышенная свёртываемость крови.

*Формы выпуска:* таблетки покрытые оболочкой по 0,1 г; раствор 0,2 %.

### ***Флакозид (Flacosidum).***



Код АТС (J05).

Флавоновое соединение группы витамина Р. Получают из листьев бархата амурского и бархата Лаваль. Активен в отношении вирусов группы герпеса.

Применяют при первичных и рецидивирующих кожных формах простого герпеса и герпеса половых органов. Назначают внутрь 3-4 раза в день.

*Форма выпуска:* таблетки по 100 мг (N 10, 20).

**Рагосин** — производное полифенола госсипола, выделенного из хлопчатника. В организме стимулирует синтез ИФН в течение 1 недели. Клетки-продуценты — все популяции.

В ответ на рагосин ИФН в организме накапливается в крови, лимфоузлах, печени, селезёнке, почках, кишечнике. Выводится полностью с желчью.

Применяют при гриппе, ОРВИ, герпетических поражениях кожи и слизистых.

*Побочных эффектов и противопоказаний* не выявлено.

*Форма выпуска:* таблетки по 50 мг.

**Саврац** — окисленная водорастворимая ацетилцеллюлоза и остаток оксиальдегида госсипола, выделенного из хлопчатника. Вызывает образование позднего ИФН, стимулирует клеточное и гуморальное звено иммунитета, обладает противовирусным действием. Накапливается в крови, печени, костном мозге, лёгких, почках, кишечнике.

Применяют при гепатитах А и хламидиозе.

*Побочных эффектов и противопоказаний* не выявлено.

*Форма выпуска:* таблетки по 250 мг.

### **Гипорамин (Hipopramin)**



Полифенольный комплекс галлоэллаготанинов, биологически активными компонентами которого являются гидролизуемые танины. Обладает противовирусным действием, ингибирует вирусную нейраминидазу. Индуцирует продукцию интерферона и повышает его содержание в крови.

Применяют при гриппе (А и В), парогриппе, ОРВИ, простом герпесе, ветряной оспе, цитомегаловирусной инфекции.

*Побочные эффекты* — при длительном применении возможно повышение свёртываемости крови.

*Противопоказания* — гиперчувствительность.

*Формы выпуска:* таблетки по 20 мг для сублингвального использования; 0,5% мазь; субстанция-порошок аморфный (банки тёмного стекла 0,5 кг).

## **Кагоцел**



Производное госсипола, выделенного из хлопчатника. Индуцирует выработку позднего ИФН- $\alpha$  и  $\beta$ . Клетками продуцентами являются все популяции. В организме накапливается в печени, лёгких,

тимусе, селезёнке, почках, лимфатических узлах.

Обладает противоопухолевым, противовирусным, иммунокорректирующим и антибактериальным, а также радиопротекторным действием. Выводится почками. Кагоцел не обладает острой и хронической токсичностью, не вызывает аллергических реакций.

*Побочных эффектов* не описано.

*Противопоказаний* нет.

*Форма выпуска:* таблетки по 250 мг.

**Ларифан** — представляет собой двуспиральную РНК фага  $f_2$ . Клетки-продуценты ИФН в организме в ответ на ларифан — макрофаги, гранулоциты, Т-лимфоциты.

Применяют при ОРВИ, герпесе и хламидиозе парентерально, местно и в аэрозоле.

*Противопоказания:* болезни почек.

*Формы выпуска:* стерильный лиофилизированный препарат в ампулах по 10 мг; 0,05 % мазь в тубах по 25 г.

## *Ридостин*



Двуспиральная РНК, полученная из лизата киллерных дрожжей. Стимулирует продукцию раннего ИФН- $\alpha$  и  $\beta$  типов.

Код АТС (L03A).

Применяют при гриппе, ОРВИ, герпесе, конъюнктивите.

*Побочные эффекты:* повышение сахара в крови, кратковременные изменения в крови.

*Противопоказания:* болезни почек, беременность.

*Форма выпуска:* ампулы по 8 мг препарата (натриевая соль двуспиральной РНК-5 мг, натрия хлорид-3 мг).

Таблица 17

*Дозы препаратов, форма выпуска*

<b>Название препарата</b>	<b>Обычные дозировки, пути введения</b>	<b>Форма выпуска</b>
Алпизарин	Внутрь в течение 5-10 дней по 0,1 г 3-4 раза в день. Наружно	Таблетки по 100 мг Мазь 2% и 5%
Госсипол	Наружно и в глазных каплях	Порошок 3% линимент
Мегосин	Наружно	3% мазь
Флакозид	Внутрь по 0,1 г 3 раза в день в течение 5 дней	Таблетки по 100 мг
Хелепин	Внутрь по 0, 1-0,2 г 3 раза в день Наружно на кожу и слизистые	Таблетки по 100 мг Мазь 1% и 5%
Кагоцел	Внутрь	Таблетки по 250 мг
Саврац	Внутрь	Таблетки по 250 мг
Гипорамин	Сублингвально Наружно	Таблетки по 20 мг Мазь 0,5%
Рагосин	Внутрь	Таблетки по 50 мг
Ларифан	Парентерально Наружно и в аэрозоле	Ампулы по 10 мг; 0,05% мазь в тубах по 25 г.
Ридостин	Наружно	Ампулы по 8 мг

## Официальные препараты

Таблица 18

### *Официальные препараты — интерферогены*

<b>Химическая группа</b>	<b>Препарат</b>	<b>Показания к применению в качестве интерферогена</b>
Метилксантины	Теofilлин (Theophyllinum) Эуфиллин (Euphyllinum) Курантил (Curantyl)	Грипп, ОРВИ, осложнённые бронхитом, пневмонией. Грипп, ОРВИ, осложнённые бронхитом, пневмонией. Грипп, ОРВИ — больным хронической ишемической болезнью сердца.
Производные изохинолина	Папаверин гидрохлорид (Papaverini hydrochloridum) Но-шпа (Nospanum)	Грипп, ОРВИ — больным гипертонической болезнью. Грипп, ОРВИ — больным гипертонической болезнью.
Производные имидазола	Дибазол (Dibazolium)	Грипп, ОРВИ — в сочетании с аскорбиновой кислотой.
Производные бензофурана	Кордарон (Cordaronum)	Грипп, ОРВИ — больным хронической ишемической болезнью сердца со стенокардией (напряжения и покоя).
Производные хромена	Интенкордин (Intencordinum)	Грипп, ОРВИ — больным ишемической болезнью сердца со стенокардией (напряжения).

## Разные интерферогены

### *Сверхмалые дозы антител.*

Теоретической предпосылкой к созданию лекарственных средств на основе сверхмалых доз антител (СМД) стало открытие модифицирующих свойств СМД антител к эндогенным регуляторам (Эпштейн О.И. и соавт., 2002).

### *Анаферон и Анаферон детский (Anaferon, Anaferon detskiy)*



— отечественный препарат, содержащий СМД аффинно очищенных антител к интерферону- $\gamma$  человека. Индуцирует образование эндогенных «ранних» ИФН ( $\alpha/\beta$ ) и ИФН- $\gamma$ . Снижает концентрацию вируса в поражённых тканях, обладает иммуномодулирующими и антимуtagenными свойствами.

Применяют для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ, герпетической и цитомегаловирусной инфекции. Назначают внутрь.

Побочных эффектов не выявлено.

*Побочных эффектов* не выявлено.

*Противопоказания* — гиперчувствительность.

*Форма выпуска:* таблетки сублингвальные (N 20).

## Средства при ВИЧ-инфекции

Ввиду чрезвычайной социальной значимости ВИЧ-инфекции, средства, применяемые при этом заболевании, рассмотрены отдельно.

В настоящее время существует ряд лекарственных препаратов, замедляющих прогрессирование ВИЧ-инфекции. Цель лечения — максимальное снижение содержания вируса в плазме крови на возможно более долгий срок. Лечение следует начинать до развития необратимых повреждений иммунной системы, не забывая при этом о токсичности препаратов. Необходимо иметь в виду, что рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции очень быстро обновляются.

Предлагаемые для лечения ВИЧ-инфекции препараты относятся, в основном, к двум группам лекарственных средств: 1) ингибиторы обратной транскриптазы (могут быть нуклеозидами и нуклеотидами); 2) инги-

биторы протеаз. Ингибиторы обратной транскриптазы влияют на процесс переноса вируса, а ингибиторы протеазы работают на стадии его «накопления», блокируя этот процесс, они препятствуют воспроизводству новых ВИЧ-инфицированных клеток (табл. 19).

Таблица 19

*Препараты, используемые при ВИЧ-инфекции*

Механизм действия	Препараты
Ингибиторы обратной транскриптазы	Зидовудин, ставудин, диданозин, зальцитабин, зиаген, вирамун, дамивудин, комбивир, ифавиренц.
Ингибиторы протеаз	Агенераза, саквинавир, ритонавир, нельфинавир, атазанавир.
Иной механизм (антипролиферативное, иммуномодулирующее и др. действие)	Интерфероны Интерфероногены

*Атазанавир (Atazanavir)*

**Синоним:** *Ремаз*



Код АТХ — (J05AE)

Азапептидный ВИЧ-1 ингибитор протеазы.

Применяют для лечения ВИЧ-1 инфекции в комбинации с другими антивирусными препаратами.

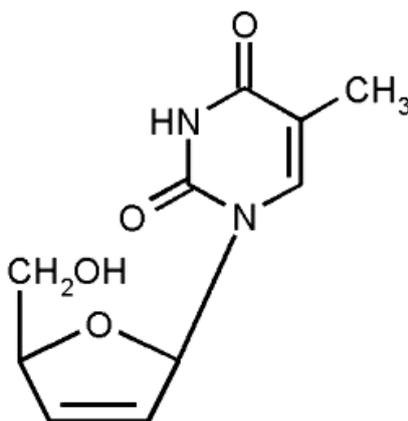
*Побочные эффекты:* тошнота, желтуха, головная и абдоминальные боли.

*Противопоказания:* тяжёлая печёночная недостаточность, дефицит лактозы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы, возраст до 18 лет, гиперчувствительность.

*Форма выпуска:* капсулы, порошок для приготовления раствора для приёма внутрь.

**Зидовудин (Zidovudinum)** — производное нуклеозидов (см.).

### **Ставудин (Stavudine, МНН)**



**Синоним:** *Зерит*

Код АТХ — (J05AF04)

Является синтетическим аналогом тимидина, в организме превращается в трифосфат, который подавляет репликацию вирусов ВИЧ, ингибируя обратную транскриптазу и угнетая синтез ДНК, иРНК и вирусных белков.

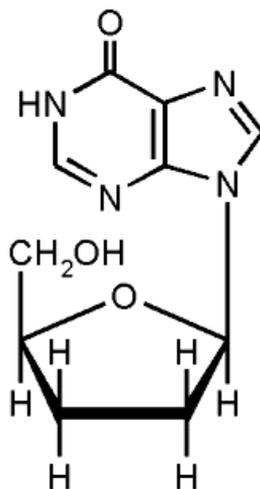
Применяется для лечения ВИЧ-инфицированных больных после продолжительного использования зидовудина.

*Побочные эффекты:* головная боль, лихорадка, бессонница, периферическая нейропатия, диспепсия, аллергические реакции.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, детский возраст (до 3 месяцев).

*Формы выпуска:* капсулы по 15, 20, 30 и 40 мг (N. 60); порошок для 0,1% суспензии для приёма внутрь.

## Диданозин (*Didanosine, МНН*).



**Синоним** — *Видекс*  
**Код АТХ** — (J05AF02)



В организме превращается в дидезоксиаденозин 5'-трифосфат, который подавляет активность обратной транскриптазы ВИЧ-1, как за счёт конкуренции с природным субстратом, так и за счёт включения в вирусную ДНК, подавляя рост её молекулы.

Используется при ВИЧ-инфекции.

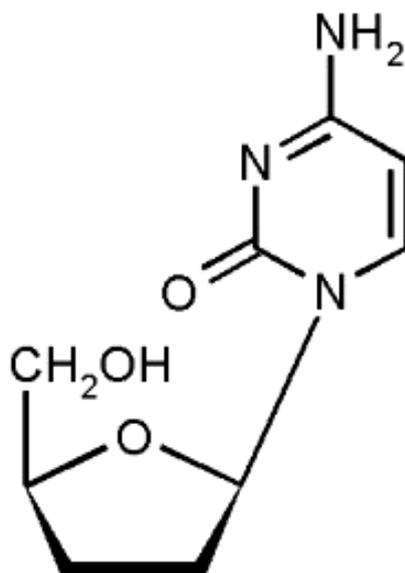
*Побочные эффекты:* панкреатит, гепатит, диспептические явления, острая почечная недостаточность, головная боль, лейко- и тромбоцитопения, аллергические

реакции.

*Противопоказания* — гиперчувствительность.

*Формы выпуска:* таблетки для разжёвывания и для раствора для приёма внутрь по 25, 50, 100 и 150 мг (N. 60); порошок для приёма внутрь в пакетиках по 100, 167, 250 и 375 мг и флаконах по 2 и 4 г.

## Залцитабин (*Zalcitabin*, МНН).



Синоним — *Хивид*.



Является синтетическим аналогом естественного нуклеозида 2-деоксицитидина, входит в группу ингибиторов обратной транскриптазы. В организме превращается в активный метаболит — зальцитабин-трифосфат, который угнетает синтез вирусной ДНК, нарушая её репликацию.

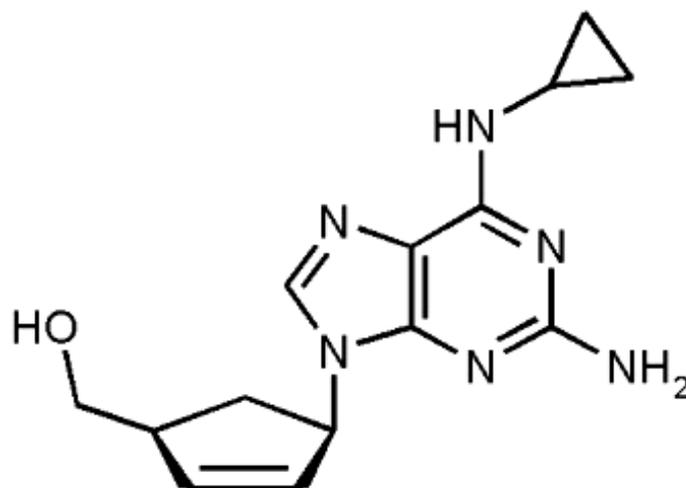
Используется для лечения и профилактики СПИДа. Препарат проявляет синергизм с другими противовирусными средствами. Применяется внутрь.

*Побочные эффекты:* периферическая нейропатия, головная боль, язвы слизистой полости рта, артралгия, анемия, лейко- и тромбоцитопения.

*Противопоказания* — гиперчувствительность.

*Форма выпуска:* таблетки по 0,375 и 0,75 мг (N 20,100).

## Абакавир (*Abacavir*, МНН).



Синоним — *Зиаген*.



Ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 и ВИЧ-2, вызывает обрыв цепи и прекращает репликацию вируса.

Применяют при ВИЧ-инфекции у взрослых и детей (в составе комбинированной антиретровирусной терапии.) Выпускается в таблетках (в виде сульфата) по 300 мг и в растворе для внутреннего приёма, содержащем в 1 мл 20 мг.

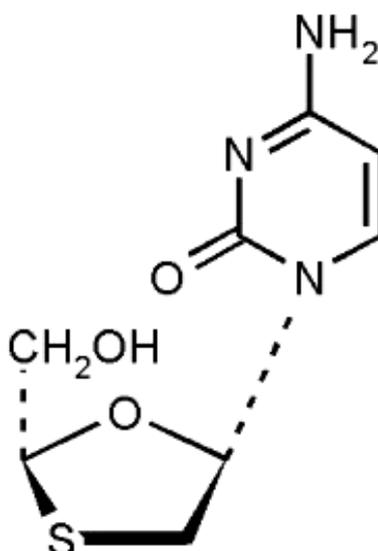
*Побочные эффекты:* головная боль, парестезии, артериальная гипотензия, лимфопения, язвы слизистой оболочки рта, на-

рушение функции печени и почек.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, кормление грудью, ранний детский возраст (до 3 месяцев).

*Формы выпуска:* таблетки по 300 мг (N. 60); 2% раствор для приёма внутрь во флаконах по 240 мл.

## Ламивудин (*Lamivudine*, МНН).



**Синонимы:** *Этивир ТриТиСи, Зеффикс.*



Проникая внутрь клетки, фосфорилируется до активного метаболита ламивудин-5'-трифосфата, который угнетает обратную транскрипцию ВИЧ, замыкая цепь вирусной ДНК. Подавляет также активность РНК- и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы. Высокоэффективен в отношении вируса гепатита В, нарушает его репликацию.

Применяют при ВИЧ-инфекции и хроническом вирусном гепатите В у пациентов в возрасте 16 лет и старше.

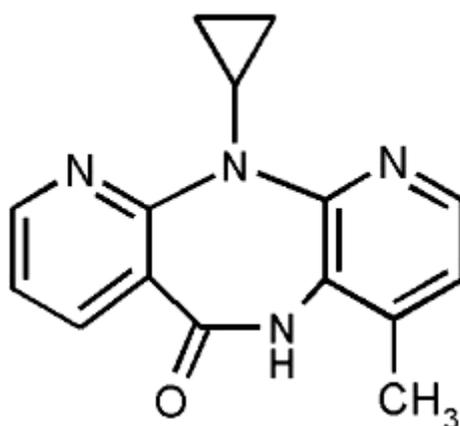
*Побочные эффекты:* головная боль, инфекции дыхательных путей, тошнота, рвота, диарея, нейропатия, повышение в крови трансаминаз.

*Противопоказания* — гиперчувствительность.

*Противопоказания* — гиперчувствительность.

*Формы выпуска:* таблетки по 100 и 150 мг, 0,5% и 1% раствор для внутреннего приёма во флаконах по 240 мл.

## Невирарин (*Nevirapine*).



Синоним — *Вирамун*



Является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ-1. Блокирует РНК- и ДНК-зависимые реакции ДНК-полимеразы, разрушая каталитический центр фермента. Но вирамун не блокирует обратную транскриптазу ВИЧ-2.

Применяют для профилактики передачи ВИЧ-1-инфекции от матери плоду во время родов, для профилактики ВИЧ-1 у новорождённых и для лечения этой инфекции (в сочетании с дру-

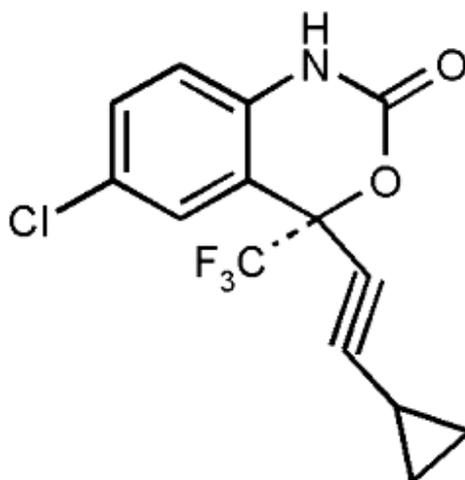
гими противовирусными препаратами).

*Побочные эффекты:* нарушение функции печени, рвота, диарея, головная боль, гранулоцитопения у детей; редко — токсический эпидермальный некролиз.

*Противопоказания* — гиперчувствительность.

*Формы выпуска:* таблетки по 200 мг; суспензия, содержащая в 1 мл 10 мг препарата.

## Эфавиренз (*Efavirenz*, МНН).



Синоним — *Стокрин*.



Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы вируса ВИЧ-1.

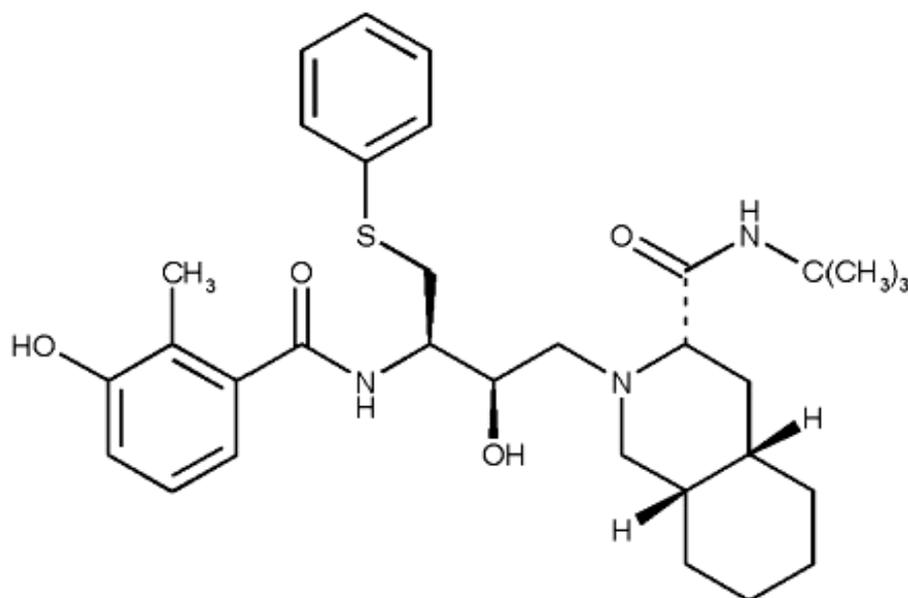
Применяют в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными препаратами при инфекциях, вызванных ВИЧ-1. Назначают внутрь.

*Побочные эффекты:* кожная сыпь, сопровождающаяся волдырями, мультиформная эритема или синдром Стивенса-Джонсона, тошнота, головокружение, головная боль, нарушения сна, утомляемость, диарея.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, одновременный приём с терфенадином, астемизолом, цисапридом, мидазоламом или тризоломом.

*Форма выпуска:* капсулы по 50, 100 мг (N. 30) и 200 мг (N. 42, 90).

## *Нелфинавир (Nelfinavir, МНН).*



**Синоним** — *Вирасепт.*



Относится к противовирусным препаратам, является ингибитором протеаз ВИЧ.

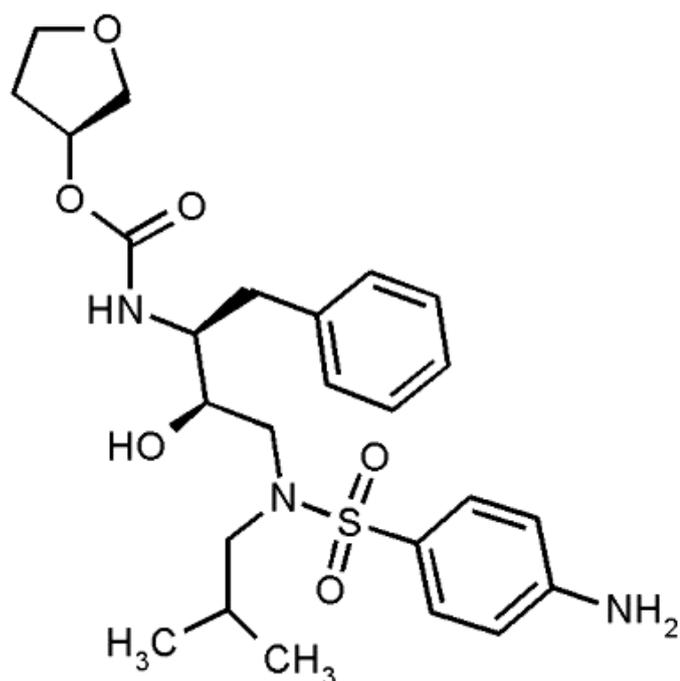
Применяется при прогрессирующей ВИЧ-1 инфекции в комбинации с ингибиторами нуклеозидзависимой обратной транскриптазы. Назначается внутрь.

*Побочные эффекты:* диарея, тошнота, метеоризм, сыпь, повышение активности креатининкиназы, развитие гепатита, нейтропении.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, кормление грудью, детский возраст до 2 лет.

*Формы выпуска:* таблетки по 250 мг (N 180, 270); порошок во флаконах по 144 г (50 мг препарата в 1 г).

## Ампренавир (Amprenavir).



**Синоним** —. Агенераза.



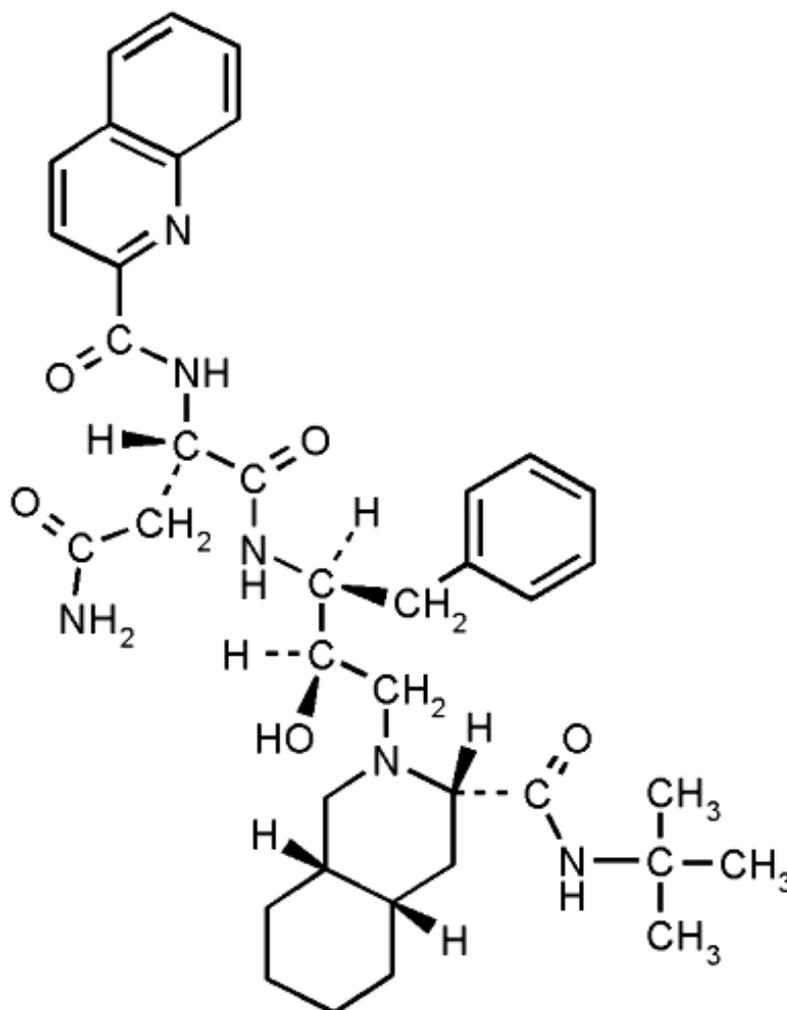
Конкурендно ингибирует протеазу ВИЧ, нарушает расщепление полипротеинов и репликацию ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Применяют при ВИЧ-инфекции у взрослых и детей (в составе комбинированной антиретровирусной терапии). *Побочные эффекты:* тошнота, рвота, диарея, парестезии, повышение уровня трансаминаз и триглицеридов в крови. *Противопоказания:* гиперчувствительность, детский возраст (до 7 лет).

*Формы выпуска:* капсулы по 50 и 150 мг; раствор

для внутреннего применения, содержащий в 1 мл 15 мг.

## Саквинавир (Saquinavir, МНН).



**Синонимы:** Инвираза, Фортоваза.

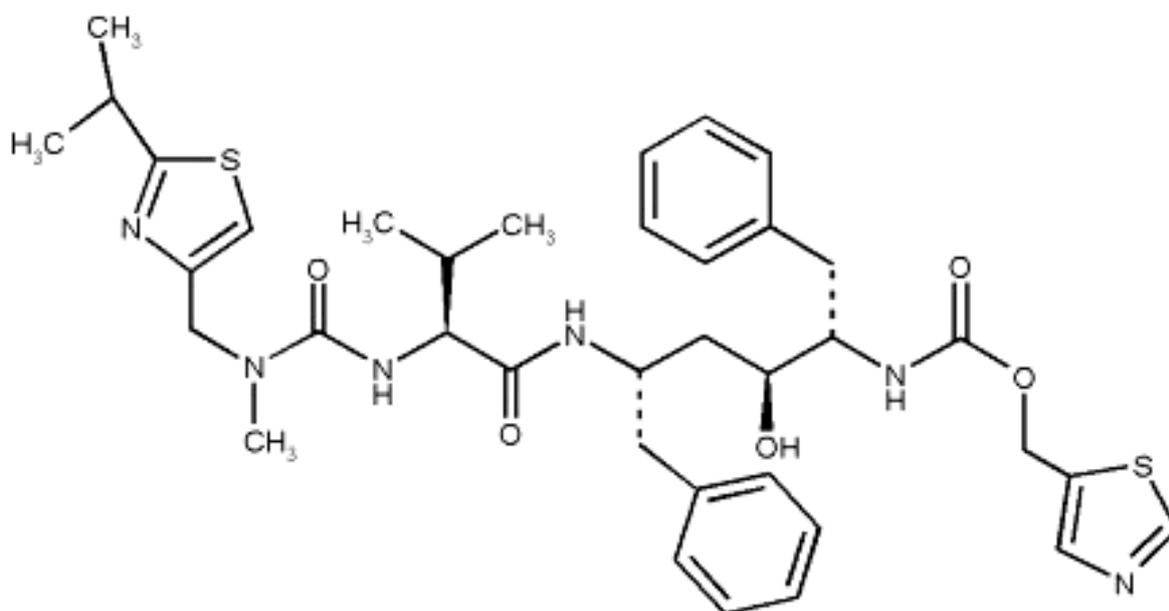
Является высокоактивным и избирательным ингибитором протеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Подавляет размножение ретровирусов. Хорошо переносится.

**Побочные эффекты:** диспептические расстройства, повышение активности печёночных трансаминаз. Возможно развитие устойчивости вирусов к саквинавиру.

**Противопоказания** — гиперчувствительность.

**Форма выпуска:** капсулы по 200 мг (N. 270).

## *Ритонавир (Ritonavir).*



**Синоним** — *Норвир.*



Относится к ингибиторам протеаз ВИЧ, подавляет репликацию вируса.

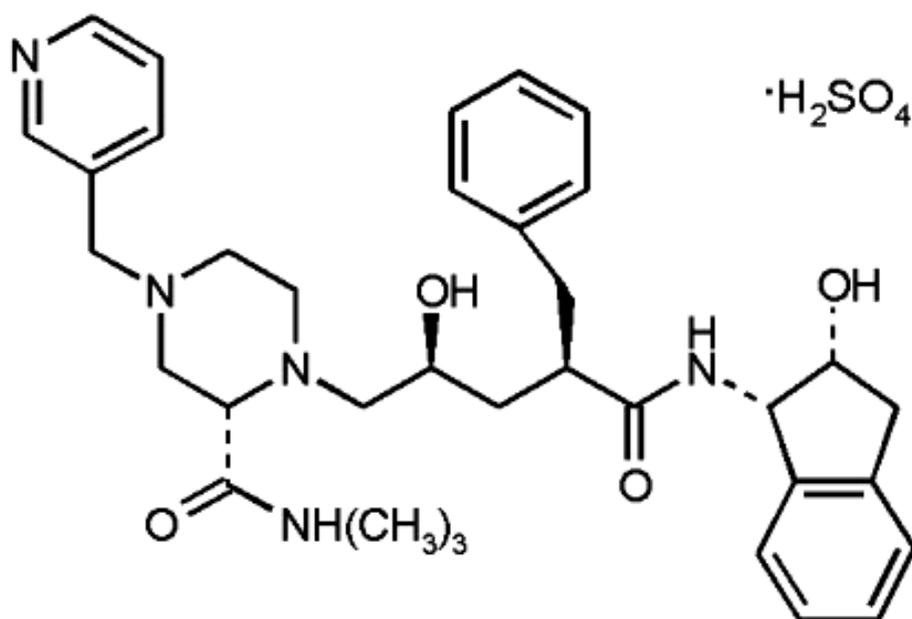
Используется для лечения инфекций, вызванных ВИЧ. Применяется внутрь по 250 мг 2 раза в сутки с постепенным увеличением дозы до 400 мг. Для детей доза определяется по специальной таблице — номограмме.

*Побочные эффекты:* нарушение функциональных проб печени, страх, бессонница, парестезии, язвенные поражения слизистой полости рта, гиперлипидемия, лейко-и нейтропения.

*Противопоказания* — гиперчувствительность.

*Формы выпуска:* капсулы по 100 мг (N. 84); 8% раствор для приёма внутрь во флаконах по 90 и 240 мл.

## Индинавир (Indinavir, МНН).



**Синоним** — Криксиван.



Активен в отношении вируса ВИЧ-1. Ингибирует вирусную протеазу за счёт связывания со специфическими рецепторами, что препятствует образованию вирусных полипротеинов и приводит к формированию неактивных вирусных частиц.

Применяется при заболеваниях, вызванных вирусом ВИЧ-1 в качестве монотерапии или в сочетании с другими противовирусными средствами. Назначается внутрь взрослым по 600-800 мг каждые 8 часов.

**Побочные эффекты:** головная боль, нарушение сна, боли в животе, повышение активности печёночных трансаминаз, нефролитиаз, гемолитическая анемия, зуд, сухость кожи.  
**Противопоказания** — гиперчувствительность.

**Форма выпуска:** капсулы по 200, 333 и 400 мг.

**Никавир (Nikavir).**

Синоним — Фосфазид.

Код АТС (J05AX).



Блокирует процесс репликации ретровирусов. Активен в отношении вирусов ВИЧ и вируса гепатита В.

Применяют при ВИЧ-инфекции в виде монотерапии или в комбинации с другими антиретровирусными препаратами при первичных клинических проявлениях и на стадии вторичных заболеваний. Препарат используют также

на стадии инкубации и для профилактики ВИЧ-инфекции при наличии профессионального риска.

*Побочные эффекты:* головная боль, тошнота, диарея (редко на ранних стадиях приёма).

*Противопоказания* (относительные): нейтропения, тромбоцитопения, беременность (до 14 недель), грудное вскармливание.

*Форма выпуска:* таблетки по 200 и 400 мг.

**Комбивир (Combivir)**

Комбинированный препарат (ламивудин 150 мг + зидовудин 300 мг). Высоко избирательно ингибирует ВИЧ-1 и ВИЧ-2, угнетая репликацию вируса.

Применяют при ВИЧ-инфекции у взрослых и детей старше 12 лет с прогрессирующим иммунодефицитом.

*Побочные эффекты:* головная боль, слабость, мигрень, боль в эпигастрии, рвота, диарея, панкреатит, гепатомегалия, лейко-, нейтро-, тромбоцитопения.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, тяжёлая степень анемии, нейтропении, детский возраст до 12 лет.

*Форма выпуска:* таблетки (N. 60).

## ***Тризивир (Trizivir)***



Комбинированный препарат, содержащий абакавир (в форме сульфата), ламивудин и зидовудин. Механизм противовирусной активности заключается в обрыве цепочки вирусной ДНК за счёт внедрения в неё монофосфатных форм.

Применяют при ВИЧ-1 и ВИЧ-2 инфекциях взрослых и детей старше 12 лет.

*Побочные эффекты:* кардиомиопатия, тошнота,

рвота, диарея, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, миалгия, артралгия.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, печёночная недостаточность, нейтропения, низкое содержание гемоглобина.

*Форма выпуска:* таблетки, покрытые оболочкой.

## ***Интерфероны $\alpha$ и $\beta$ (см.).***

## ***Интерферогены (см.).***

При частом использовании у ВИЧ-инфицированных пациентов антибиотиков необходимо учитывать взаимодействие их со специфическими препаратами (табл. 20).

*Взаимодействие препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов.*

Антибиотик (А)	ВИЧ-препарат (В)	Взаимодействие
Кларитромицин	Эфавиренс Индинавир Невирапин Рифампицин Ритонавир Саквинавир	Повышенный уровень плазмы: А Повышенный уровень плазмы: А, В Повышенный уровень плазмы: В Повышенный уровень плазмы: А Повышенный уровень плазмы: В Повышенный уровень плазмы: А, В
Эритромицин	Делавирдин Индинавир Невирапин Ритонавир Саквинавир	Повышенный уровень плазмы: А, В Повышенный уровень плазмы: А, В Повышенный уровень плазмы: В Повышенный уровень плазмы: А, В Повышенный уровень плазмы: А, В
Фторхинолоны	Диданозин	Пониженная абсорбция: А.
Имипенем	Ганцикловир	Риск эпилептического припадка
Метронидазол	Диданозин Ритонавир  Зальцитабин	Пониженная абсорбция: А Тетурам-подобная реакция (EtOH в ритонавире) Периферийная невропатия
Нитрофурантоин	Зальцитабин	Периферийная невропатия
Тетрациклин	Диданозин	Пониженная абсорбция: А
Триметоприм	Индинавир Ламивудин Ритонавир	Повышенный уровень плазмы: А Повышенный уровень плазмы: В Повышенный уровень плазмы: А, В
Триметоприм-сульфаметоксазол	Ламивудин Зальцитабин Зидовудин	Повышенный уровень плазмы: В Повышенный уровень плазмы: В Токсичность

## Часть III

### Антисептики с противовирусной активностью

Противовирусной активностью могут обладать антисептики и дезинфектанты, относящиеся к различным химическим группам (табл.21). В настоящее время для вирулицидной обработки используются как давно проверенные средства, так и вновь разработанные.

Таблица 21

#### *Антисептики и дезинфектанты с противовирусной активностью*

Химическая группа	Препараты	Использование
Галогены и галогенсодержащие соединения	- Натрия гипохлорит - Саноджин - Йод - Повидон-йод	Антисептик Дезинфектант Антисептик Антисептик
Окислители	- Гидроперит - Перуксусная кислота	Антисептик, дезинфектант Антисептик, дезинфектант
Альдегиды	- Формалин	Антисептик, дезинфектант
Фенолы	- Фенол - 2-фенилфенол	Дезинфектант Антисептик
Детергенты (четвертично-аммониевое соединение)	- Бензалкониум хлорид - Мирамистин - Цетилпиридоний-хлорид	Антисептик Антисептик Антисептик
Комбинированные препараты	- Лизоформин 3000 - Дезоформ - Аэродезин 2000 - АХД 2000 - Хосписепт - Хоспидермин	Дезинфектант Дезинфектант Дезинфектант Антисептик Антисептик Антисептик

## Натрия гипохлорит



Неорганический препарат хлора. Обладает бактерицидным, фунгицидным и вирулицидным действием в концентрации 100-250 мг/мл.

Применяют в 2-5% растворах для промывания полости рта, носа, глотки при бактериальных, вирусных и грибковых заболеваниях.

**Саноджин** — препарат нового поколения. Действующее начало — диоксид хлора. Обладает широким спектром бактерицидного, фунгицидного действия. Вирулициден в отношении энтеровирусов, возбудителей герпеса, гриппа, полиомиелита, гепатитов А, В, С, ВИЧ.

Применяют для дезинфекции инструментов, помещений, посуды, вещей. Экологически безопасен и экономичен.

## Йод



Обладает высокой активностью и почти универсальным спектром бактерицидного, фунгицидного действия за счёт мощного окислительного влияния молекулярного йода. Вирулициден в отношении вирусов герпеса.

Применяют препараты йода (5 % и 10 % спиртовые растворы) в качестве антисептика при гигиенической и хирургической обработке рук, операционного стола.

*Побочные эффекты:* токсическое или аллергическое поражение кожи.

## Повидон-йод (PVP-йод)



Йодофор, состоящий из йода и поливинилпирролидона. Синоним — **бетадин**. Обладает широким спектром бактерицидных, фунгицидных и вирулицидных свойств. Активен в отношении энтеро-, герпес, рота-, адено- и ВИЧ-вирусов.

Применяется как антисептик для обработки рук, кожи и слизистых оболочек, свежих ран, промывания полостей.

## Гидроперит



Препарат перекиси водорода. Обладает почти универсальным противомикробным, противогрибковым и противовирусным действием.

Применяют как антисептик и дезинфектант.

**Перуксусная (пероксиэтановая) кислота.** Оказывает бактерицидное, фунгицидное и вирулицидное действие. Активна в отношении вируса гепатита С.

Широко применяется для химической стерилизации и дезинфекции.

**Побочные эффекты:** раздражение кожи и слизистых оболочек, может вызвать общее токсическое действие.

**Формалин** — 36,5-37,5 % водный р-р формальдегида. Оказывает бактериостатическое или бактерицидное, фунгицидное и вирулицидное действие в отношении сложных вирусов.

Применяют как антисептик для обработки кожи в 0,5-1 % растворе.

**Побочные эффекты:** раздражение кожи и слизистых оболочек.

**Фенол.** Синонимы: *оксибензол, кислота карболовая.*

Оказывает бактериостатическое или бактерицидное, фунгицидное и вирулицидное в отношении сложных вирусов действие.

В настоящее время применяют для дезинфекции в виде 3-5 % растворов.

**Побочные эффекты:** местно вызывает раздражающее и прижигающее действие, при попадании в кровь — общетоксическое.

## 2-фенилфенол



Органическое соединение фенола. Обладает широким спектром бактериостатического, бактерицидного и вирулицидного действия. Активен в отношении адено-, герпес-, вакцино-, инфлюэнц-вирусов. В комбинации с пропанолом активен против вирусов гепатита и паповавирусов.

Применяют для гигиенической антисептики рук, кожи.

**Бензалкониум хлорид.** Синоним — *роккал* (1% и 10% водные растворы). Оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие. В комбинации со спиртами подавляет вирусы.

Применяют для антисептической обработки рук, операционного поля, свежих ран, для лечения фолликулитов, себореи и как консервант.

### ***Мирамистин***



Оказывает бактерицидное, фунгицидное и вирулицидное действие.

Широко применяют в качестве антисептика для профилактики нагноения ран, для промывания полостей, а также при лечении генитального герпеса, остеомиелита, уретрита, гнойных ран.

*Побочные эффекты* — ощущение лёгкого жжения.

**Цетилпиридиний-хлорид** — обладает бактериостатическим, бактерицидным, фунгицидным и вирулицидным действием. В 80% этаноле активен против вирусов оспы, осповакцины, гриппа А и простого герпеса.

Применяют для гигиенической антисептики полости рта и как компонент раневых антисептиков.

### ***Лизоформин 3000***



Концентрат для дезинфекции, содержащий глиоксаль, глутаровый альдегид, дидецилдиметиламмониевый хлорид, поверхностно- активные вещества, ингибиторы коррозии металла, ароматизаторы. Обладает бактерицидными, туберкулоцидными, фунгицидными, вирулицидными свойствами.

Применяют для дезинфекции инструментов, посуды, белья, мебели, помещений.

## *Дезоформ*



Концентрат для дезинфекции. Содержит глиоксаль, формальдегид, глутаральдегид, дидецилдиметиламмониевый хлорид, ингибиторы коррозии. Наряду с бактерицидными и фунгицидными свойствами, дезактивирует вирусы гепатита В и ВИЧ.

Применяют для дезинфекции инструментов, эндоскопов, зондов, катетеров.

## *Аэродезин 2000*



Готовый раствор, содержащий пропанол, денатурированный этанол, глутаровый альдегид, дидецилдиметиламмония хлорид, стабилизатор, отдушку, воду. Обладает бактерицидными, фунгицидными свойствами, инактивирует вирусы (в т.ч. гепатита В, ВИЧ).

Применяют для быстрой дезинфекции поверхностей, помещений, медицинской аппаратуры, биологических жидкостей.

## *АНД-2000*



Готовый раствор, содержащий денатурированный этанол, эфиры полиольных кислот, смягчающие добавки для кожи, отдушку, воду. Обладает бактерицидными, фунгицидными и вирулицидными свойствами. Активен в отношении вирусов гепатита А, В и ВИЧ.

Применяют для гигиенической и хирургической обработки рук и кожи.

### *Хосписепт*



Готовый раствор. Содержит пропанол, денатурированный этанол, дибутиладипат, смягчающие добавки для кожи, ароматические вещества. Обладает бактерицидными, фунгицидными, вирулицидными свойствами в отношении вирусов гепатита А, В, ВИЧ и др.

Применяют для гигиенической и хирургической дезинфекции рук и кожи перед инъекциями.

### *Хоспидермин*



Готовый раствор. Содержит денатурированный этанол, тиоционат калия, 5-хлор-2-гексibenзольную кислоту, красители Е 124 и Е 110. Обладает бактерицидными, фунгицидными свойствами, инактивирует вирусы гепатита В, ВИЧ и др.

Применяют для предоперационной дезинфекции кожи и кожи перед инъекциями.

Таблица 22

**Новые дезинфицирующие средства, обладающие  
вирулицидной активностью**  
(письмо Роспотребнадзора от 07.03.06 №0100/2490-06-32)

Отечественного производства	Зарубежного производства
<b>Хлорсодержащие средства</b>	
Бриллиантовый миг (ЗОО «Гигиена-мед», Россия)	Актизан («Вейп БВ», Нидерланды)
Део-хлор (ООО «Део», Россия)	Халамид («Вейп БВ», Нидерланды)
Милга (ООО «Милга Универс», Россия)	
Ньюжавель («Аква соль»)	
Септохлораль (ООО «Полисепт», Россия)	
Фиам-супер (ООО «Агровит», Россия)	
Хлорамин Б (ОАО «Уфахимфром», Россия)	
Хлоргексидин глюконат (ООО Фармацевтической компании «Медарго», Россия)	
<b>Кислородсодержащие средства</b>	
Абсолюцид окси («Нордикс», Россия)	Клиндезин Окси («Метрекс Рисерч Корпорейшн»)
БэбиДез Ультра (ООО НПФ «Экотех», Россия)	
Дезинбак супер («Торговый дом Оргхим», Россия)	
Дезинбак V («Торговый дом Оргхим», Россия)	
Люмакс стерил («Техноdez», Россия)	
<b>Гуанинсодержащие средства</b>	
Авансепт (ООО «МК Вита-Пул», Россия)	Алмироль («Лизоформ Др. Ханс Роземанн ГмбХ», Германия)
Аквидез («Синтез», Россия)	Квитанет С.А. (ООО «ТБИ-ДЕНТ», Россия («Септодонт», Франция))
Вакуцид (АОЗТ «Юнидент», Россия)	Клиндезин специаль («Лизоформ др. Ханс Роземанн ГмбХ», Германия)
Демос (ООО «ЛиГ», Россия)	Клиндезин-форте («Метрекс Рисерч Корпорейшен», США)
Демокс («Креол», Россия)	Лизоформин специаль («Лизоформ Др. Ханс Роземанн ГмбХ», Германия)
Дезавид (ООО «Адекватные технологии», Россия)	Лизоформин 3000 («Лизоформ Др. Ханс Роземанн ГмбХ», Германия)
Пероксин (ООО «Дельтасепт», Россия)	Локасепт (ЗАО «Фармасеп плюс», Республика Беларусь)
Септанес (ООО «Дельтасепт», Россия)	Стеризол-антисептик («Стеризол АВ», Швеция)

Септаксин (ЗАО «Пролак», Россия)	Хоспидент-раствор («Лизоформ Др. Ханс Роземанн ГмбХ», Германия)
Септаксин-экстра (ЗАО «Пролак», Россия)	Хоспидент-тух («Лизоформ Др. Ханс Роземанн ГмбХ», Германия)
Трэксин («Консолит», Россия)	
<b><i>Альдегидсодержащие средства</i></b>	
Велталь-орто (НПО «Велт», Россия)	Вирукват 240 («Ква-Хем», Великобритания)
ДСВУ-1 (ООО «Самарово», Россия)	Сайдекс ОПА («Этикон Лимитед»)
Кемисайд (ООО «Кемитрейд», Россия)	
Прима («Нова септа», Россия)	
Тридез плюс («Русасептика», Россия)	
<b><i>Средства на основе катионных поверхностно-активных веществ и других соединений</i></b>	
ФХД 2000 Специаль (ООО «НПО Фитофарм», Россия)	
Благодар (ОО «Фирма Лотана», Россия)	
Бицин (ФГУП ГосНИОХТ, Россия)	
Велтогран (НПО «Велт», Россия)	
Велтаб (НПО «Велт», Россия)	
Дезактив-септик (ООО «Базис Трейд», Россия)	
Дезактив порошок (ООО «Базис Трейд», Россия)	
Десон («Кемилайн», Россия)	
Диабак (ООО «Интерсэн-плюс», Россия)	
Дезинфорте («Поли Мос», Россия)	
Декосепт плюс («МК Витапул», Россия)	
Клиндезин-элит (ООО «НПО Фитофарм», Россия)	
Клиндезин 3000 (ООО «НПО Фитофарм», Россия)	
Лайна-супер (ООО «Хемилайн», Россия)	
Лайна-мед (ООО «Хемилайн», Россия)	
Люмакс борер («Технодез», Россия)	
Макси-Дез (ФГУП ГНЦ «Ниопик», Россия)	
Мелисептол-рапид (ООО «Б.Браун Медикал», Россия)	
Софта-ман (ООО «Б.Браун Медикал», Россия)	
Стабимед (ООО «Б.Браун Медикал», Россия)	
Хелезим (ООО «Б.Браун Медикал», Россия)	
Хелиматик (ООО «Б.Браун Медикал», Россия)	
ОБП-1050 (ООО «Микроклеточная технология», Россия)	
ОБП-1054 (ООО «Микроклеточная технология», Россия)	

## Противовирусные вакцины

Для профилактики вирусных заболеваний с целью создания в организме активного специфического иммунитета проводится вакцинация. Вакцины вводят в плановом порядке согласно утверждённому календарю прививок (плановая иммунизация) и в экстренном порядке по эпидемиологическим показаниям (экстренная иммунизация).

Со времени появления первых вакцин отработана технология их получения, созданы отечественные и зарубежные образцы, разработаны поливалентные и комбинированные вакцины (табл. 23, 24)

Особенностью создания противовирусных вакцин является выращивание вакцинных штаммов вирусов на культуре живых клеток.

В настоящее время используются следующие отечественные противовирусные вакцины:

**Антирабическая** культуральная инактивированная сухая для иммунизации человека вакцина.



Представляет собой взвесь вакцинного вируса бешенства (штамм Внуково-32), выращенный в первичной культуре клеток почек сирийских хомячков, инактивированный УФ-лучами с добавлением канамицина сульфата. Содержит в 1 мл не менее 0,5 МЕ антигена.

Применяют для лечебно-профилактической иммунизации. Вводят в дельтовидную мышцу.

**Противогриппозная** инактивированная жидкая (А и В) вакцина. Представляет собой вирус гриппа типа А и В, полученный из вирусосодержащей аллантоисной жидкости куриного эмбриона, очищенный, концентрированный и инактивированный. Содержит в 1 мл по 20 мкг гемагглютинина подтипа А (H3N2) и А (H1N1) и 26 мкг типа В.

Применяют для профилактики гриппа и постгриппозных осложнений. Вводят подкожно или интраназально.

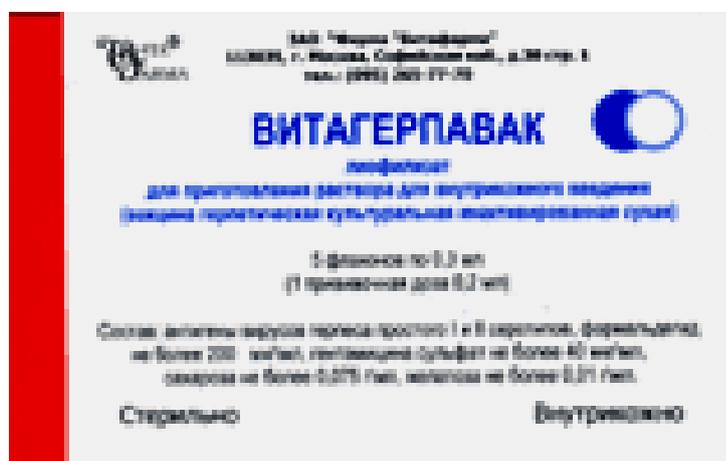
**Противогриппозная** — 3-х валентная полимерсубъединичная жидкая вакцина (ГРИППОЛ).



магглютинаина каждого из 3-х штаммов вируса гриппа и 500 мкг полиоксидония.

Применяют для профилактики гриппа. Вводят подкожно.

**Герпетическая** культуральная инактивированная жидкая вакцина.



сти предплечья.

Представляет собой очищенные от балластных веществ поверхностные белки (гемагглютинин и нейраминидазу) вирусов гриппа типов А (H1N1 и H3N1) и В, связанные с полимерным носителем — иммуностимулятором полиоксидонием. Содержит в 1 дозе (0,5 мл) по 5 мкг ге-

магглютинин и 500 мкг полиоксидония. Представляет собой инактивированные формалином вирусы простого герпеса типов 1 и 2, полученные в культуре клеток фибробластов куриных эмбрионов и гентамицин (не более 40 мкг/мл).

Применяют для лечения больных герпетической инфекцией. Вводят в/к в область внутренней поверхно-

*Противовирусные вакцины*

Заболевание	Вакцины	
	Отечественные	Импортные
Бешенство	Культуральная инактивированная сухая	- Верораб (Пастер Мерье) - ХДСВ (Пастер Мерье) - Рабипур (Германия)
Грипп	Инактивированная жидкая (А и В) ГРИППОЛ	- Ваксигрип (Aventis, Франция) - Флюарикс (СмитКляйн, Бельгия) - Инфлювак (Solvey-Pharma, Нидерланды)
Герпес	Культуральная инактивированная жидкая	_____
Гепатит А	ГЕП-А-ин-ВАК	- Хаврикс 720, Хаврикс 1440 (СмитКляйн Бичем, Бельгия) - Аваксим (Пастер Мерье)
Гепатит В	Рекомбинантная дрожжевая жидкая (Комбиотех ЛТД)	- Энджерикс В ((СмитКляйн Бичем, Бельгия) - Н-В-Vax II (Мерк Шарп и Доум США) - Рес-НВs Ag (Куба)
Жёлтая лихорадка	Культуральная живая аттенуированная сухая	- Стамарил Пастер (Пастер Мерье)
Корь	Культуральная живая аттенуированная сухая	- Рувакс (Пастер Мерье)
Краснуха	Живая аттенуированная лиофилизированная	- Рудивакс (Пастер Мерье) - Живая аттенуированная лиофилизированная (Индия)
Паротит	Культуральная живая аттенуированная сухая	- Имовакс орейон (Пастер Мерье)
Полиомиелит	3-валентная живая аттенуированная жидкая	- Имовакс полио (Пастер Мерье) - Полио Сэбин Веро 3-х валентная (Пастер Мерье)
Клещевой энцефалит	Культуральная инактивированная сорбированная жидкая (или концентрированная сухая)	- Энцепур (Германия) - ФСМЕ – Иммун Инжект (Австрия)

Таблица 24

*Комбинированные противовирусные вакцины*

Заболевания	Вакцины	
	отечественные	импортные
Корь + краснуха	_____	Руди – Рувакс (Пастер Мерье)
Корь + паротит	Культуральная живая аттенуированная сухая	_____
Корь + краснуха + паротит	_____	Тримовакс (Пастер Мерье)
Полиомиелит + столбняк	_____	Т. Полио (Пастер Мерье)

**Против гепатита А** культуральная концентрированная очищенная инактивированная адсорбированная жидкая вакцина (ГЕП-А-ин-ВАК).



Представляет собой суспензию инактивированных вирионов гепатита А (штамм ЛБА-86), выращенных на культуре перевиваемых клеток 4647, очищенных, концентрированных и адсорбированных на гидроксидалюминии. Одна доза для взрослых содержит не менее 50 ИФА ЕД антигена вируса гепатита А.

Применяют для профилактики гепатита А с 3-х лет. Вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу.

**Против гепатита В** рекомбинантная дрожжевая жидкая вакцина.



Представляет собой сорбированный на геле алюминия гидроксида белок (HBs Ag), синтезированный рекомбинантным штаммом дрожжей и содержащий антигенные детерминанты поверхностного антигена вируса гепатита В. В 1 мл вакцины содержится  $20 \pm 5$  мкг HBs Ag.

Применяют для профилактики гепатита В. Вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу, новорожденным и детям младшего возраста — в передне-боковую часть бедра.

**Против жёлтой лихорадки** культуральная живая аттенуированная сухая вакцина. Представляет собой лиофилизированную вирусосодержащую суспензию ткани куриных эмбрионов, заражённых аттенуированным вирусом жёлтой лихорадки (штамм 17 Д), очищенную от клеточного детрита.

Применяют для профилактики жёлтой лихорадки в эндемичных по заболеванию районах. Вводят подкожно.

**Противокоревая** культуральная живая аттенуированная сухая вакцина.



Представляет собой первичную культуру фибробластов эмбрионов японских перепелов, заражённых аттенуированным вирусом кори (штамм Ленинград-16 или его клонированный вариант — штамм Москва-5). Прививочная доза содержит не менее 1000 ТЦД<sub>50</sub> и не более 20 ед антибиотика.

Применяют для плановой и экстренной профилактики кори. Вводят подкожно под лопатку или в область плеча.

**Против краснухи** живая аттенуированная сухая вакцина.



Представляет собой лиофилизированную вируссодержащую жидкость, которая получена при культивировании аттенуированного штамма вируса краснухи Вистар RA-27/3 на диплоидных клетках человека MRS 5. В 1 прививочной дозе не менее 1000 ТЦД<sub>50</sub> вируса краснухи.

Применяют для профилактики краснухи. Вводят глубоко подкожно в область плеча.

**Против паротита** культуральная живая аттенуированная сухая вакцина.



Представляет собой лиофилизированную вируссодержащую жидкость, которая получена методом культивирования аттенуированного штамма вируса паротита Ленинград-3 на первичной культуре фибробластов эмбрионов японских перепелов. Прививочная доза содержит не менее 10000 ТЦД<sub>50</sub> вируса паротита и не более 25 мкг гентамицина сульфата.

Применяют для плановой и экстренной профилактики эпидемического паротита. Вводят подкожно под лопатку

или в область плеча.

**Против полиомиелита** 3-х валентная живая аттенуированная жидкая вакцина.



Представляет собой трёхвалентный препарат из аттенуированных штаммов Сэбина вируса полиомиелита типов I, II и III, полученных на первичной культуре клеток почек африканских зелёных мартышек. Консервант – канамицин, стабилизатор — магния хлорид. В 1 прививочной дозе (0,2 мл) содержится инфекционных единиц вируса типа I — не менее 1000.000, типа II — не менее 100.000, типа III — не менее 300.000.

Применяют для профилактики полиомиелита у детей в возрасте от 3 месяцев. Вводят внутрь по 4 капли по схеме.

**Против клещевого энцефалита** культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая вакцина.



Представляет собой лиофилизированную взвесь антигена вируса клещевого энцефалита, который выращен в культуре клеток куриного эмбриона и инактивирован формалином в конечной концентрации 0,2%. Одна доза для взрослых содержит не более 65 мкг общего белка и не более 0,5 мкг бычьего сывороточного альбумина.

Применяют для профилактики клещевого энцефалита с 4-х лет. Вводят глубоко подкожно или внутримышечно в область дельтовидной мышцы.

**Побочные эффекты** при вакцинации противовирусными вакцинами: *общие реакции* в виде недомогания, головной боли, повышения температуры тела до субфебрильной, иногда свыше 38,5°C; *местные реакции* в месте прививки (гиперемия, отёчность, инфильтрат); *катаральные явления* со стороны носоглотки, реже неврологические реакции. Крайне редки — вакциноассоциированные заболевания.

**Таблица 25**

**Национальный календарь плановой профилактической противовирусной вакцинации (2007 г)**

Прививки против	Сроки вакцинации			Сроки ревакцинации		
	первая	вторая	третья	первая	вторая	последующие
Полиомиелита	3 мес.	4-4,5 мес.	5-6 мес.	18 мес.	20 мес.	14 лет
Гепатита В	12 час.	1 мес.	6 мес.	13 лет	—	—
Кори	12 мес.	—	—	6 лет	—	—
Краснухи	12 мес.	—	—	13 лет (девочки)	—	—
Паротита	12 мес.	—	—	6 лет	—	—

При совпадении сроков вакцинации и ревакцинации иммунизацию можно совмещать (при условии совместимости препаратов), либо использовать комбинированные вакцины. Остальные противовирусные вакцины используются по эпидемиологическим показаниям или в эндемичных районах.

## Литература

1. Аникин В. Б., Ариненко Р.Ю., Романцов М.Г. Возможность применения циклоферона при лейкемических состояниях // Клиническая медицина и региональное здравоохранение. Калининград, 1995.
2. Бурбелло А.Т., Шавров А.В., Денисенко П.П. Современные лекарственные средства. Клинико-фармакологический справочник практического врача. – СПб, М., 2003.
3. Вирусология в 3-х томах под ред. Б. Филдса, Д. Найпа. – М., «Мир», 1989.
4. Голубев С.Ю., Романцов М.Г. Циклоферон в лечении герпетических поражений глаз: Материалы III Российского конгресса "Человек и лекарство", М, 1996.
5. Государственный реестр лекарственных средств., М., 2000.
6. Григорян С.С. Индукторы интерферона: действие на интерфероновый статус в норме и патологии. Автореф. дис. докт. мед. наук. – М., 1992.
7. Гурули М.Ш. Основы вакцинопрофилактики. М., 2000.
8. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. М; 1996.
9. Испытания вакцин (<http://www.stop-aids.ru/articles/4002>)
10. Клейменов В.Н., Синюшкин А.И., Коваленко А.Л., Малиновская В.В. Лечение генерализованной герпетической инфекции препаратами интерферона и его индукторами // Проблемы активизации научно-технической деятельности в анклавном регионе: Тез. докл. 2-й обл. конф. Калининград, 1996.
11. Клейменов В.Н., Разумова Т.А., Васина Л.В., Степанов В.Н., Высочина Л.В. Циклоферон в комплексном лечении больных рассеянным склерозом // Клиническая медицина и региональное здравоохранение. Калининград, 1995.
12. Коломиец А.Г., Коломиец Н.Д. – Новые герпесвирусы человека и вызываемая ими патология. – Клиническая медицина, 1997. - № 1.
13. Короняев А.П., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. Учебник. – СПб. – Специальная литература, 1998
14. Малашкин А.Б., Романцов М.Г., Высочина Л.В. Клиническая эффективность циклоферона у детей с повторными респираторными заболеваниями // Клиническая медицина и региональное здравоохранение. Калининград, 1995.
15. Машковский М.Д. – Лекарственные средства в 2-х томах. – М., 2007.
16. Машковский Н.Д., Южаков С.Д. – Словарь-справочник лекарственных средств. – М., 2002
17. Медуницын Н.В. – Вакцинология. М., 1999.
18. Немного из истории СПИДа (<http://www.stop-aids.ru/articles/4000>).
19. Новые дезинфицирующие средства. Письмо Роспотребнадзора от 07.03.06 №0100/2490-06-32 // Новая аптека.— 2006.— №7.— С.29-30.

20. Отчёт НИИ гриппа РАМН по результатам клинического испытания препарата Анаферон детский в качестве средства для лечения и профилактики гриппа у детей. – СПб. – 2002.
21. Павлович С.А. – Основы вирусологии. – Мн.: Вышэйшая школа, 2001.
22. Противовирусные средства (руководство для врачей и фармацевтов) под ред. М.Г. Романцова. – Санкт-Петербург, 1996.
23. Романцов М.Г., Малашкин А.Б., Ариненко Р.Ю., Будто Н.Д. Камедон (циклоферон) - новый индуктор интерферона: клиническое изучение // Медицинский вестник. Калининград, 1995.
24. Справочник ВИДАЛЬ. – Лекарственные препараты в России. – 2007.
25. Страчунский А.С., Козлов С.Н. – Современная антимикробная химиотерапия. М.: «Боргес», 2002.
26. Таточенко В.К. – Календарь иммунопрофилактики России 2002 г. – Фарматека, 2002. - № 11.
27. Тимченко В.Н., Горячева Л.Д., Романцов М.Г. – Новый иммунокорректор – циклоферон для педиатрической практики. – СПб. – 2000.
28. Фармацевтический вестник.— 2007.— №30.
29. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). М., 2003. – Вып. 4.
30. Харкевич Д.А. – Фармакология. – М. «Гэотар-Мед», 2001.
31. Furukawa M., Yasukawa M., Yakushijin Y., Fujita S. – Distinct effect of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 on surface molecule expression and function of CD<sub>4</sub> + Tcells – Y. Immunol. – 1994. – v. 152. - № 12.
32. Scrip 1997, 1998 Scrip Review A good year for new launches, Scrip Magazine, January 1998, Материалы Женевской конференции 12-ht World AIDS Conference, июнь 1998, Коммерсант № 39, 1997.
33. Szulk b., Piasecki E. – Effects of iuterferons, inducers and growth factors on phagocytosis measured by quantative determination. Arhivum Immunologiae et therapiae experimentalis. – 1988.

## Приложения

### **СПИД: состояние разработок и перспективы применения новых лекарственных средств**

#### **СПИД в России**

**1987 г.**

Официально объявлено о выявлении первого случая ВИЧ-инфекции у гражданина СССР.

**1989 г.**

При оказании медицинской помощи было заражено ВИЧ более 200 детей. Газеты стали обсуждать возможность заражения ВИЧ при укусах комаров.

**1991 г.**

В России, в ожидании быстрого распространения инфекции создана сеть из специальных медицинских учреждений (СПИД-центров), занимающихся профилактикой СПИД.

**1995 г.**

1 августа вступил в силу закон «О предотвращении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)», декларирующий государственные гарантии населению, медикам и больным с ВИЧ и СПИД.

**1996 г.**

Распространение ВИЧ приобретает вид геометрической прогрессии. Основным путем заражения стали не сексуальные контакты и медицинские манипуляции, а внутривенное введение наркотиков.

**1997 г.**

Для лечения СПИД предложен новый класс препаратов — ингибиторы протеазы. Их высокая эффективность позволяет говорить о ВИЧ, как контролируемой инфекции. По прогнозу профессора Покровского В.В., следующая группа населения, в которой ВИЧ начнет активно распространяться — гетеросексуалы — мужчины и, особенно, женщины.

**1998 г.**

Утверждена межведомственная программа «Вакцины нового поколения и диагностические системы будущего» (руководитель — вице-президент РАН, академик Рэм Петров). Одно из направлений программы — разработка вакцины против СПИД (куратор — Российская ассоциация против ВИЧ-СПИД).

На 1 февраля 1998 г. в России было зарегистрировано 7500 случаев ВИЧ-инфекции, из них в 309 поставлен диагноз СПИД. 282 человека из общего числа инфицированных уже умерли.

Наибольшее число инфицированных зарегистрировано в следующих городах: Калининград — 1656, Краснодар — 873, Москва и Московская

область — 593, Ростов-на-Дону — 552, Тверь — 383, Нижний Новгород — 373, Саратов — 277.

В ряде регионов зарегистрированы вспышки ВИЧ-инфекции среди наркоманов. Так, в Поволжском регионе с апреля 1996 г. по январь 1997 г. выявлено 346 инфицированных (более 90% — внутривенные наркоманы). В Калининградской области с июля 1996 г. по апрель 1997 г. выявлено более 1200 инфицированных (около 75% - внутривенные наркоманы).

### **СПИД в мире**

Первые случаи заболевания СПИД были диагностированы в 1981 г. в США, а уже к началу 1988 г. в мире было зарегистрировано 75 тыс. больных СПИД.

По оценкам экспертов ВОЗ, с начала эпидемии во всем мире умерли от СПИД около 6 млн. человек, а более 20 млн. человек заражены ВИЧ.

СПИД, или синдром приобретенного иммунодефицита, представляет собой заболевание в основе которого лежит поражение двух важнейших звеньев иммунной системы — макрофагов и Т-хелперов. СПИД — инфекционная болезнь, возбудитель ее ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) относится к ретровирусам подгруппе лентивирусов, вызывающих у животных и человека опухолевые процессы и медленные хронические инфекции. Первые публикации о ВИЧ появились в 1983 году, а в 1985 году на территории Западной Африки удалось выделить другой тип вируса — ВИЧ-2. Сегодня в международной базе данных есть информация о геномах более чем 25 тысяч вариантов ВИЧ-1, обнаруженных в регионах земного шара. Сравнение их позволяет выделить 3-и группы вирусов: «М» (от английского «major», большой) включает подавляющее большинство известных ныне изолятов ВИЧ-1. «N» и «O» объединяют пока относительно небольшое число вариантов ВИЧ-1, выявленных, в основном, в Западной Африке. Вирусы группы «М», в свою очередь, можно подразделить на субтипы, обозначаемые буквами английского алфавита, от «А» до «К».

Интересно, что в разных странах мира доминируют разные субтипы. В государствах Центральной и Западной Африки можно обнаружить все субтипы ВИЧ-1, однако доминируют вирусы субтипов А и С — самые распространенные в мире. В странах Западной Европы, Северной Америки, а также в Австралии, Японии наиболее распространены вирусы В. В Африке, напротив, они встречаются относительно редко, и их появление там связано с вторичным заносом из других стран.

Несмотря на крайне высокую изменяемость вируса (до 1 процента изменений в геноме за год), ни один из вариантов ВИЧ не переходит границ своего субтипа. Иными словами, если пациент был инфицирован вирусом субтипа А, то какие бы изменения его генома ни происходили в дальнейшем, он никогда не станет вирусом субтипа В. Очевидно, это отражает определенные закономерности эволюции ВИЧ.

Предполагают, что для всех вирусов группы «М» существовал один общий предшественник, который дивергировал, дав начало известным сегодня субтипам. Генетическая изменчивость ВИЧ-1 связана с мутациями двух видов: синонимичных (так называемых «молчащих») и несинонимичных. Последние меняют свойства вирусных белков, помогая вирусу выжить в конкретном организме, ускользнуть от иммунной защиты. Число возможных несинонимичных изменений достаточно ограничено. Кроме того, под давлением отбора случаются и «обратные» мутации — изменившийся участок генома возвращается к исходному виду. Таким образом, несинонимичная изменчивость вируса подобна маятнику, колебания которого не выходят за границу определенного пространства, и одних несинонимичных мутаций недостаточно, чтобы вирус смог изменить субтип.

«Молчащие» мутации, не меняющие сам вирус, значительно более консервативны. Возникая (как и любые мутации) случайно, они не подвержены влиянию отбора (например: действию иммунной системы человека) и потому способны достаточно долго сохраняться в популяции. Именно они и оказываются решающими в поддержании различий между субтипами. Вероятность направленных изменений столь значительной части генома (что бы вирус субтипа, к примеру, А превратился в В) практически равна нулю — «забор», отделяющий субтип оказывается слишком высоким. Однако нельзя исключить, что крайний (сильно отличающийся от большинства вирусов своего субтипа) вариант сможет найти в таком «заборе» лазейку и, проникнув в новую популяцию, дать начало новому субтипу. То есть, направление эволюции ВИЧ-1 в значительной мере зависит от того, какой конкретно «вирус-маргинал» вызвал эпидемию. Так, видимо, произошло с субтипом В, доминирующим сейчас в большинстве стран Западной Европы, в Америке.

Сейчас уже известно, что определенные субтипы имеют большее распространение в некоторых уязвимых группах. Так, у гомосексуалов преимущественно выявляются субтипы В. Они доминируют также в Западной Европе и США среди людей, употребляющих наркотики. Это связано с «эффектом основателя».

Циркулирующие среди российских потребителей наркотиков вирусы существенно отличаются от циркулирующих в этой группе в других странах. Обнаружив «российский» вариант ВИЧ-1 у потребителя наркотиков, скажем, в Германии или Израиле, можно однозначно говорить о его связи с эпидемией в нашей стране.

На территории России выявлено уже 8 субтипов ВИЧ-1 группы «М» (А, В, С, D, E, F, G, H). Представители групп «N» и «O» пока не обнаружены. Подавляющее большинство заражений вирусом иммунодефицита регистрируются, как известно, у потребителей наркотиков. Установлено, что в этой группе циркулирует три варианта ВИЧ-1. Доминирует субтип А. На него приходится не менее 80 процентов всех случаев инфицирования. До начала эпидемии в России вирусы этого субтипа у потребителей наркоти-

ков нигде в мире не выявлялись. Данные свидетельствуют: путь их проникновения — гетеросексуальные контакты.

Второй вариант вируса, поражающий российских потребителей наркотиков, относится к субтипу В, обычному для этой группы. Однако этот вирус существенно отличается от западноевропейских.

В настоящее время, однако, имеются отдельные высказывания крупных микробиологов-вирусологов (Питер Дуйсберг, 2007) о том, что вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) не является возбудителем СПИДа, что это лишь вирус-попутчик, а причины СПИДа — иные, гипотетически возможно «химические».

Латентный период при СПИД может варьировать от нескольких месяцев до 12-13 лет. Средний инкубационный период составляет для мужчин составляет 5,6 года, для женщин — 8,8 года и для детей и пожилых людей до 5,5 лет. Все клинические проявления СПИД обусловлены дефицитом Т-клеточного иммунитета. В развитии болезни, как правило, выделяют три стадии: инкубационный период, стадию лимфаденопатии (около 3 лет) и полное развитие болезни, приводящее к летальному исходу (1-12 месяцев). Летальность при СПИД составляет 80-100 %.

Для проникновения в клетку-хозяин вирус должен связаться своим оболочечным белком gp120 с рецепторным белком CD4, наличие таких рецепторов и обуславливает тот спектр клеток, которые способен поражать вирус: макрофаги, Т-хелперы, клетки слизистой оболочки толстой кишки и клетки нервной системы. С этим связаны и клинические симптомы болезни: длительные лихорадки, затяжная пневмония, кишечные расстройства и поражения слизистых оболочек. Поражаются прежде всего внутренние органы и ткани, подверженные воздействию патогенных бактерий, грибов и вирусов, объединяемых общим названием «оппортунистические инфекции». В некоторых случаях первые симптомы заболевания в виде повышения температуры, устойчивых отеков, лимфаденопатии, потери веса, хронической диареи и т.п. составляют самостоятельный синдром — особую форму протекания болезни, названную преСПИД. Часто СПИД проявляется в виде инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами, которые широко распространены в окружающей среде. У больных СПИД могут наблюдаться различные варианты течения заболевания: лёгочный (наиболее распространена пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*), желудочно-кишечный (в частности обусловленный *Cryptosporidium*), с поражением ЦНС, в виде лихорадки неизвестного происхождения (в том числе с инфекцией *Mycobacterium avium intracellulare*, поражающей костный мозг, лимфатические узлы и печень). Наиболее распространен лёгочный вариант течения болезни, который наблюдается примерно у 80% пациентов с развитой формой СПИД, в большинстве случаев эти пациенты умирают. Одно из наиболее частых проявлений СПИД — саркома Капоши (злокачественное поражение кровеносных сосудов), которая развивается у 10-50% больных СПИД, протекает с поражением

всего организма, развитием метастазов и заканчивается смертельным исходом.

Во всем мире под эгидой ВОЗ осуществляется комплексная программа борьбы со СПИД, которая включает поиск лекарственных средств, способных хотя бы приостановить течение этой смертельной в большинстве случаев болезни.

Государственные программы по борьбе со СПИД разработаны и осуществляются в большинстве развитых стран. Во всех этих программах значительное место занимает разработка лекарственных средств для лечения СПИД. Наиболее активно такие разработки проводятся в США, где в настоящее время свыше 80 компаний разрабатывают лекарственные препараты и вакцины против СПИД. В Японии разработана и осуществляется программа скрининга лекарственных средств для лечения СПИД, спонсором которой является Министерство здравоохранения и социального обеспечения и в которую вовлечено 11 университетов, 14 национальных исследовательских центров и свыше 40 компаний. Эта программа включает 12 самостоятельных проектов и предусматривает в организационном плане наличие поисковой группы, которая осуществляет первичную оценку веществ и даёт рекомендации для дальнейшей разработки. В целом ученые всего мира проводят эксперименты с более чем 130 химическими субстанциями - потенциальными лекарственными средствами для лечения СПИД.

Стратегия, направления поиска, разработка лекарственных средств для лечения СПИД определяются особенностями строения и репликации ВИЧ, а также клиническими проявлениями этого заболевания.

ВИЧ, как указывалось выше, представляет собой ретровирус, то есть частицы вируса состоят из РНК-генома, окруженного внутренним ядром (нуклеоидом) и наружной оболочкой. Для того, чтобы проникнуть в клетку-хозяина, вирус с помощью оболочечного белка gp120 связывается с рецептором CD4, расположенным на мембране этой клетки. Последующий эндоцитоз приводит к сбрасыванию оболочки вируса и вступает в действие уникальный фермент ретровируса, обратная транскриптаза, с помощью которой осуществляется синтез провирусной ДНК. Эта ДНК встраивается в хромосомы макрофага и лимфоцита, где она разрушает механизм синтеза клетки и заставляет ее продуцировать копии вирусной РНК и белков для построения клеточной оболочки. Собранные внутри инфицированной клетки зрелые вирионы покидают ее путем почкования от плазматической мембраны. Размножение ВИЧ вызывает гибель макрофагов и CD4-лимфоцитов. Кроме того, гибель этих клеток иммунной системы происходит и при контакте незараженных лимфоцитов с теми, в оболочку которых встроены трансмембранные гликопротеиды вируса, что вызывает слияние мембран и соединение десятков клеток, образующих нежизнеспособные гигантские многоядерные комплексы — синцитий. В результате этих процессов у больных СПИД происходит драматическое снижение числа Т-хелперов и соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров, ниже предела, необходимого для нормального функционирования иммунной системы.

Таким образом, учитывая сложное строение и цикл репликации ВИЧ, можно предположить ряд подходов, обеспечивающих превентивное или терапевтическое вмешательство. Одним из таких объектов атаки является специфическое связывание между оболочкой вируса и рецепторами поражаемых им клеток. Химиотерапевтические средства или специальным образом сконструированные пептиды, захватывающие рецептор и предотвращающие связывание, могут эффективно осуществлять маскировку клеток от вируса или служить ложными мишенями-ловушками для него. Другим подходом может стать разработка средств, блокирующих вход вируса в клетку-хозяин или его дезинтеграцию.

Важной стадией жизненного цикла ВИЧ является переписывание провирусной ДНК с матрицы РНК, в котором принимает участие вирусный фермент — обратная транскриптаза. Специфические и селективные ингибиторы этого фермента стали одними из наиболее эффективных противоретровирусных средств. Именно в этом направлении проводятся наиболее интенсивные разработки, в частности, препарат зидовудин относится к этой категории лекарственных средств.

Кроме указанных выше подходов, ведется поиск и разрабатываются средства, способные воздействовать на сам вирус, разрушая его мембрану, или ингибировать другой фермент аспартилпротеазу, играющую также жизненно важную роль в репликации вируса. То есть, любая стадия жизненного цикла вируса может в принципе служить объектом атаки и рассматриваться как потенциальная мишень для его поражения. Все лекарственные средства, воздействующие на сам вирус или процессы его репликации, относятся к группе противовирусных средств и разработка препаратов этой группы является одной из важнейших задач в области создания средств для лечения СПИД.

Другой важной группой лекарственных средств для лечения СПИД могут стать иммуномодуляторы, способные заместить или восстановить функции истощенных Т-хелперов. При этом возможны два пути: введение недостающих лимфокинов, которые в нормальном состоянии продуцируются Т-хелперами, и применение веществ-индукторов этих лимфокинов. Разумеется, для этих целей пригодна и комбинированная терапия.

И, наконец, третьей, не менее важной, группой лекарственных средств в терапии СПИД являются препараты для лечения оппортунистических инфекций, возникающих в той или иной степени практически у каждого больного с развитой формой СПИД. Наиболее распространенными среди таких оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний являются пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii* (ППК), цитомегаловирусные инфекции, лейкокератоз, криптококковые и криптоспоридиевые инфекции и инфекции, вызванные *Mycobacterium avium intercellulare*.

Важно отметить, что эффективных лекарственных средств для лечения СПИД до последнего времени не существовало, не существует и такого подхода к созданию средств для лечения СПИД, который мог бы претендовать на монополию.

Однако, как было декларировано на 12 Всемирной конференции по СПИД, проводившейся в конце июня 1998 г в Женеве, сейчас «появились основания для осторожного оптимизма». Это связано с тем, что в течение 3-х последних лет на мировой фармацевтический рынок были введены новые противовирусные средства для терапии СПИД, относящиеся к группам ингибиторов обратной транскриптазы (нуклеозидного и нуклеозидного типа) и к группе ингибиторов протеазы. Если ингибиторы обратной транскриптазы влияют на процесс переноса вируса ВИЧ, то ингибиторы протеазы работают на стадии его «накапливания», причем, блокируя этот процесс, они препятствуют воспроизводству новых ВИЧ-инфицированных клеток.

Введение на рынок в 1995 г. первого ингибитора протеазы — Инвиразы (МНН: саквинавир), разработанного швейцарским концерном Hoffmann La Roche, — рассматривается экспертами и специалистами как важнейшая веха в истории развития СПИД.

В 1997 г. сформировалось мнение, что монотерапия СПИД недостаточно эффективна из-за постоянного мутирования вируса, поэтому предпочтение следует отдать комбинированной терапии на основе 2-х или 3-х противовирусных средств, относящихся к ингибиторам обратной транскриптазы и к ингибиторам протеазы, либо на основе 2-х противовирусных средств и иммуномодулятора. Такая терапия получила название «триплетной» или тройственной. В конце 1997 г. появились утверждения, что «золотым стандартом» лечения СПИД станет так называемая «четвертная терапия», то есть лечение, основанное на комбинации 4-х монопрепаратов. В настоящее время разработан уже целый ряд таких комбинаций.

В результате наметилась тенденция снижения смертности от СПИД. В США число погибших от СПИД в 1997 г. уменьшилось почти на 20%, что связывают исключительно с применением тройственной терапии.

Альтернативными вариантами терапии СПИД, которые, по мнению специалистов, имеют шансы на успех, являются методы генотерапии ВИЧ-инфекций и новый метод активации Т-киллерных клеток иммунной системы.

В настоящее время ведется поиск вакцины, способной взаимодействовать с Т-клеточным иммунитетом и обладающей реактивностью к разным подтипам вируса. Разрабатываются моноклональные антитела, обладающие, как надеются ученые, широким диапазоном специфичности. Было доказано, что нейтрализация вирионов зависит от способности этих антител связываться с вирионом до того, как будут задействованы клеточные рецепторы. Исследования в этом направлении продолжаются.

Применяются техники первичной стимуляции, в которых вакцина на основе ДНК вызывает иммунный ответ, активизируя защитные механизмы организма против внешнего вторжения и подготавливая его к будущим атакам. Стимулятор на основе «MVA — модифицированного аденовируса вакцинация» — переключает иммунную систему на «высокие обороты», имитируя вирусную инфекцию. Исследования в этом направлении ведутся,

в частности, группой по разработке вакцин Школы медицины Университета Эмори.

**Таблица 26**

***Перечень наиболее известных фирм западных стран, работающих в области создания препаратов для лечения СПИД и связанных со СПИД состояний***

<b>Фирма, страна</b>	<b>Основные направления деятельности</b>
Genentech, США и Smith-Kline Beecham, США	Белок CD4, рецептор ВИЧ у Т-хелперов и макрофагов (СПИД, пре-СПИД)
Hoffmann La Roche, Швейцария	Зальцитабин (хивид), саквинавир (инвиразе), ингибиторы протеаз
Triton Biosciences, США	Бета-интерферон (betaseron), СПИД, пре-СПИД, саркома Капоши
Meiji Nyngyo, Япония	Производные сывороточного альбумина (СПИД, пре-СПИД)
Bristol-Myers Squibb, США	Пептид Т (СПИД, пре-СПИД), ставудин (зерит), диданозин (видекс)
GlaxoWellcome, Великобритания	Альфа-интерферон (СПИД), ламивудин (ЗТС), нелфинавир (вирасепт), азидотимидин (ретровир), ингибиторы протеазы
Biogen, США	Альфа-интерферон intron А (саркома Капоши), Гамма-интерферон (immuneron) (СПИД)
Schering-Plough, США	Альфа-интерферон (саркома Капоши)
Ehovir, США	Синергическая смесь интерферона и ионоксинола-9 (СПИД)
Cetus, США	Бета-интерферон, интерлейкин-2 (СПИД)
Du Pont, США	Амплиген (СПИД)
Novartis, Швейцария	Гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы, иммуносупрессанты

Upjohn, США	Индукторы интерферона
Immunex, США	Факторы роста (GM-KF и др.)
Amgen, США	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (neupogen) в комбинации с зидовудином (СПИД)
Imreg, США	Лейкоцитарные полипептиды (СПИД, пре-СПИД, саркома Капоши, лимфоаденопатии)
Sigma Chemicals, США	Метионин-энкефалин (СПИД)
Ciba Geigy, Швейцария	Мурамил трипептид фосфатидил (СПИД, саркома Капоши)
Nippon Zokki, Япония	Нейротропин, экстракт из кожи кроликов
Научно-исследовательский институт Weizmann, Израиль	Тимусгуморальный фактор, природный пептидный гормон из вилочковой железы телят (СПИД)
Johnson & Johnson, США	Тимопептины (природные и синтетические пентапептидные) (СПИД)
Alpha-1 Biomedicals, США	TF5 и тимозин-альфа-1, препараты, выделенные из вилочковой железы (СПИД)
Serona, Швейцария	Тимостимулин (ТР-1), фактор вилочковой железы (СПИД, адъюнктивная терапия)
Ortho Pharmaceuticals, США	Эритропоэтин (разрешен к применению при анемии, связанной со СПИД)
Merck Sharp & Dohme, США	Индинавир (криксиван), ингибиторы протеазы
Janssen, Бельгия	Ловирид (тибол), нуклеозидные аналоги ингибитора обратной транскриптазы
Pharmacia & Upjohn, США/Швеция	Делавиридин (рескриптор), ненуклеозидные аналоги ингибитора обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы
Boehringer Ingelheim, Гер-	Невирапин (вирамун), ненуклеозидные АИОТ

мания	
Abbott, США	Ритоновир (норвир), ингибиторы протеазы

## Краткий словарь основных вирусологических терминов (по Романцову М.Г. с соавт.)

**Антигены (АГ)** — чужеродные белковые вещества или другие высокомолекулярные соединения, вызывающие в организме животных и человека ответную иммунную реакцию — образование антител. Вирусные АГ могут быть вирионными (входящими в состав вирионов) и вирусиндуцированными (находящимися в заражённой клетке). Вирионные АГ могут представлять простые белки, состоящие из одной полипептидной цепи или из нескольких полипептидов.

**Антитела (АТ)** — особые вещества белкового происхождения (иммуноглобулины), образующиеся под воздействием различных антигенов и нейтрализующие их вредное воздействие. Обеспечивают специфическую защиту против инфекций (в том числе вирусных). АТ вырабатываются плазматическими клетками (лимфоциты В) при тесном их взаимодействии с лимфоцитами Т и макрофагами. Продукция АТ подчиняется общим закономерностям биосинтеза белков и происходит на рибосомах плазматических клеток. Кодирование синтеза специфических иммуноглобулинов осуществляется системой ДНК-РНК-клетка, а антиген осуществляет пусковую функцию.

**Белки вирусные** — высоко молекулярные органические вещества, построенные из аминокислот. Пространственный порядок (чередование) аминокислот определяется генетической информацией, характеризует особенности белка. Различают структурные и неструктурные вирусные белки.

**Вакцины противовирусные** — обеспечивают специфическую защиту против вирусных инфекций. Существуют следующие виды противовирусных вакцин: 1) живые, 2) инактивированные (убитые), 3) субъединичные, 4) генноинженерные и 5) синтетические.

*Живые вакцины (ЖВ)* готовятся из аттенуированных штаммов вирусов, полученных путём длительного пассирования, клонирования и т.п. ЖВ вызывают развитие совершенного иммунитета, сопровождающегося выработкой как гуморальных, так и секреторных антител. Высокоэффективные ЖВ разработаны против оспы, полиомиелита, кори, краснухи, жёлтой лихорадки и др.

*Инактивированные (убитые) вакцины (ИВ)* готовят из очищенного концентрированного вируса, инактивированного различными методами (формальдегидом, УФ-облучением и др.). Для этих вакцин возможна точная дозировка вирусного антигена. Внедрены в медицинскую практику ИВ против гриппа, полиомиелита, герпеса, клещевого энцефалита, бешенства.

*Субъединичные вакцины (СВ)* получают из протективных антигенов. Очищенные препараты вируса разрушают детергентами для удаления ли-

пидов, а затем отделяют протективные антигены от нуклеокапсидов путём хроматографии. Очищенные препараты стерилизуют и концентрируют. СВ приготовлены из варионных субъединиц гриппа, гепатита В, герпеса, бешенства, кори и др.

*Синтетические вакцины* создают путём синтеза антигенных детерминант протективных вирусных белков. Слабоиммуногенные антигены конъюгируют с носителями или иммуностимуляторами

*Генноинженерные вакцины* получают путём экспрессии вирусных генов в прокариотической и эукариотической системах. Получена экспрессия НВ антигена в культуре клеток млекопитающих. Перспективным является использование в качестве вектора геномов крупных ДНК-содержащих вирусов (например, вирус вакцины).

**Вирусемия** — проникновение вируса в кровяное русло. В кровь вирусы могут поступать из лимфатической системы, клеток эндотелия сосудов и переноситься лимфоцитами.

**Вирусная интерференция (ВИ)** — исключение возможности размножения в одних и тех же клетках других неродственных, а в некоторых случаях и родственных вирусов. В отличие от действия интерферона ВИ связана не с реакцией генома клетки на вирусную инфекцию, а с тем, что первый вирус образует в клетке специфические продукты, препятствующие размножению в клетке другого вируса.

**Вирусные включения (ВВ)** — особые внутриклеточные образования, развивающиеся при некоторых вирусных инфекциях. ВВ располагаются или в цитоплазме (вирус бешенства) или в ядре (аденовирусы). Чаще всего это сочетание скопления вирусных частиц и продуктов реакции клетки.

**Вирусные ДНК** являются геномом ДНК-содержащих вирусов, молекулярная масса варьирует от  $1 \times 10^6$  до  $250 \times 10^6$ . В геномах, представленных двунитчатыми ДНК, информация обычно закодирована на обеих нитях ДНК. Кольцевая форма способствует устойчивости ДНК к экзонуклеазам и является удобной способом регуляции транскрипции и репликации ДНК. В составе вирионов, содержащих однонитчатую ДНК, обычно содержатся ДНК одной полярности. Исключение составляют аденоассоциированные вирусы, вирионы которых содержат ДНК либо одной полярности (+), либо (–).

**Гемолизины вирусные** — ферменты некоторых вирусов, обладающие способностью вызывать разрушение липопротеиновой оболочки эритроцитов с выходом содержимого их наружу (лизис). Гемолизины — белковые молекулы, входящие в состав липопротеиновой оболочки вируса. Обнаружены у парамиксовирусов (в том числе у вируса кори).

**Геном** — это сумма генов организма. Включает в себя хромосомный аппарат ядра или аналогичной ему структуры. В составе генома имеются структурные гены, кодирующие определённые биополимеры. Геном вирусов животных является гаплоидным. Исключение составляют ретровирусы, у которых диплоидный геном, представлен двумя идентичными моле-

кулами РНК. У вирусов с фрагментарным геномом (ортомиксо-, ретровирусы) каждый фрагмент представляет собой один ген.

**Дезинтеграция вируса** — процесс разделения вириона на нуклеиновый и белковый компоненты после контакта с клеточной мембраной. При этом в клетку проникает вирусная нуклеиновая кислота. Дезинтеграция завершается в цитоплазме клеток, где нуклеиновая кислота освобождается от белков внешней оболочки.

**Дефектный вирус (ДВ)** — вирус, который не способен проявить все генетические функции для образования вирусного потомства. Дефектные вирусные частицы интерферируют при репродукции вируса с инфекционными вирусными частицами.

**Дефектные вирусные частицы (ДВЧ)** представляют собой дефектную вирусную РНК с укороченным капсидным белком. ДВЧ мешают репродукции инфекционного вируса, но сами размножаются лишь при кооплементации с инфекционными вирионами. Обнаружены у вирусов гриппа и полиомиелита.

**Диссеминация вируса (ДС)** — распространение вируса в организме. Осуществляется разными путями. Основным путём ДС является гематогенный путь. В кровь вирусы проникают из лимфатической системы. Некоторые вирусы реплицируются в клетках сосудистого эпителия, могут связываться макрофагами и другими клетками крови. Существует нейrogenный путь ДС (вирусы бешенства, полиомиелита, герпеса). Скорость ДС в организме до достижения чувствительных тканей определяет длительность инкубационного периода.

**Иммуноглобулины противовирусные (ИМГП)** — гомологичные или гетерологичные препараты сыворотки или плазмы, содержащие в больших концентрациях антитела против специфического вирусного антигена. Используются для профилактики и лечения соответствующих вирусных инфекций. Разработаны гомологичные ИМГП: человеческий противосспенный иммунный гамма-глобулин, иммунный глобулин против варицелла зостер, гепатита В, бешенства, паротита.

**Интерференция вирусов** — торможение или полное подавление репродукции вируса, проникшего в клетку, уже заражённую вирусом. Первый вирус называют интерферирующим, второй — претендующим. Гетерологичная интерференция обусловлена неродственными вирусами, гомологичная — родственными.

**Интеграционная вирусная инфекция (ИВИ)** возникает в результате включения вирусного генома в состав клеточного генома. При этой фазе инфекции вирусный геном реплицируется и функционирует как составная часть вирусного генома. В соответствии с моделью Кембелла для интеграции с клеточным геномом необходима кольцевая форма двунитчатой ДНК, в месте прикрепления обе молекулы разрезаются и образовавшиеся концы сшиваются, образуя комплекс. ИВИ характерна для некоторых ДНК-геномных вирусов (адено-, папова-, герпесвирусов и гепатита В) и является обязательной для одного семейства РНК-геномных вирусов (ретро вирусы).

**Матрицы (виропласты, включения)** — места синтеза и сборки субвирусных структур (компонентов дочерних вирионов). Морфологически матрицы выглядят по-разному у разных вирусов. В матриксах обнаруживают значительные скопления рибосом (полисомы), в их состав входят различные клеточные структуры — мембраны, микротрубочки, осмиофильные волокна и т.п.

**Мутант** — вирус с изменённым генотипом.

**Нейтрализации реакция** основана на способности иммунных антител сыворотки подавлять инфекционные свойства вирусов — их способность размножаться в чувствительных тест-системах (культура клеток, куриные эмбрионы, мыши и др.). Ставится в двух вариантах: а) неизменяемое количество сыворотки соединяют с возрастающими дозами вирусами и б) разные разведения сыворотки с постоянной дозой вируса. Учёт проводят, рассчитывая индекс нейтрализации.

**Нейтрализации индекс** — это отношение титра вируса в ЛД<sub>50</sub> в контроле к титру вируса в присутствии вируса.

**Нуклеоид** — центральная часть вириона, состоящая из нуклеопротеида — соединения нуклеиновой кислоты с белками.

**Прикрепительные белки (ПБ)** — белки на поверхности вируса, узнающие специфические группировки на плазматической мембране и обуславливающие прикрепление к ним вирусной частицы. Просто организованные вирусы животных содержат ПБ в составе капсида. У сложноорганизованных вирусов эти белки входят в состав суперкапсида и представлены множественными молекулами. Например, у вируса леса Семилки имеется 240 молекул гликопротеида в одном вирионе, у вируса гриппа — 300-450 гематглютинирующих единиц, у реовируса — 24 молекулы, у аденовируса — 12 фибров.

**Продуктивная вирусная инфекция** — вирусный процесс, завершающийся образованием инфекционного потомства.

**Протеолитическая активация вируса (ПА)** — это нарезание одного или нескольких его белков. Нарезание происходит по типу точечного протеолиза путём разрезания белка на два фрагмента вирус-специфическими или клеточными протеазами. У пикорна-, тога-, ретро-, и др. вирусов этот процесс лежит в основе формирования всех структурных белков. У ортомиксо-, парамиксо-, рел-, бунья-, и ареновирусов ПА подвергаются главным образом гликопротеиды.

**Раздевание вирусов** происходит после проникновения вирусных частиц в клетку и состоит в удалении вирусных защитных оболочек. Конечными продуктами раздевания являются нуклеокапсиды и нуклеиновые кислоты. Характерными особенностями этого периода репродукции вирусов являются: исчезновение инфекционной активности, появление чувствительности к нуклеазам, устойчивости к нейтрализующему действию антител и др. Раздевание происходит в лизосомах, околядерном пространстве, на ядерной мембране, структурах аппарата Гольджи.

**Реактивация вируса множественная (РАМ)** — возникновение полноценных вирусных частиц внутри клетки, заражённой несколькими вирионами одного и того же штамма вируса, частично инактивированного ультрафиолетовыми лучами или теплом. В клетке присутствуют вирусные частицы одного и того же штамма, обладающие одинаковой наследственностью. В основе РАМ лежит кооперативный процесс, при котором вирионы с поражением разных генов дополняют друг друга генетической рекомбинации.

**Резистентность** — устойчивость микроорганизмов, в том числе вирусов, к химиопрепаратам и антибиотикам.

**Рекомбинация** — взаимный обмен генетическим материалом между вирионами проникшими в клетку. Рекомбинантные частицы вируса — гибриды обладают новыми свойствами, заимствованными от обоих родительских штаммов. Возможен обмен полными генами — межгенная рекомбинация, а также участками одного и того же гена — внутригенная рекомбинация.

**Репликация вирусных ДНК** — процесс построения частиц ДНК из одной путём расхождения двух нитей исходной ДНК и комплиментарного присоединения к каждой нити недостающих звеньев. Обе новые частицы ДНК являются точными копиями исходной. В процессе репликации принимает участие ДНК-полимераза.

**Репликация вирусных РНК** — синтез геномных РНК. Это уникальное явление присуще лишь РНК-содержащим вирусам. Осуществляется вирусспецифическими РНК-полимеразами (репликазы). В клетках нет аналогов этих ферментов. Репликация однонитчатых РНК складывается из двух этапов: 1) образование комплиментарной геному матрицы и 2) образование копий генома. У РНК-геномных вирусов с двунитчатым геномом (реовирусы) репликаза, функционирующая на матрице двунитчатой РНК, использует РНК только одной полярности (минус нить) в качестве матрицы для синтеза комплиментарных РНК.

**РНК информационная (РНК-посредник, мессенджер-РНК, иРНК, РНК матричная (мРНК)** — переносит на рибосомы клеток информацию о синтезе вирусных белков, закодированных в вирусной ДНК. иРНК прикрепляется к рибосомам и на их поверхности вдоль иРНК укрепляются тРНК с прикрепленными к ним аминокислотами. иРНК содержит только 4 основания — аденин, гуанин, цитозин и урацил. Она синтезируется в ядре в процессе транскрипции, в ходе которой нуклеотидная последовательность одной из цепей хромосомной ДНК транскрибируется (переписывается) с образованием одиночной цепи иРНК.

**РНК репликаза** — фермент, способный использовать в качестве матрицы вирусную РНК для синтеза новой РНК. В клетке этот фермент отсутствует и кодируется РНК-геномными вирусами.

**РНК рибосомная (рРНК)** — высокополимерная (структурная) РНК, участвующая в образовании рибонуклеопротеидов клетки. На долю рРНК приходится до 65% массы рибосом.

**РНК транспортная (тРНК) (синоним — РНК-переносчик)** — низкомолекулярная РНК, переносящая молекулы аминокислот на рибосомы. Молекула тРНК представляет собой одонитчатую РНК со сложной структурой в виде кленового листа. Один её конец связывается с аминокислотой, а другой — с нуклеотидами иРНК, которым они комплиментарны. Молекулярная масса тРНК колеблется от 23000 до 30000.

**Смешанная вирусная инфекция (СВИ)** возникает при заражении клетки двумя или несколькими разными вирусами. При этом возможны следующие типы взаимодействия вирусов: один из вирусов подавляет репродукцию другого (интерференция); один вирус усиливает репродукцию второго (комплиментация и экзальтация); оба вируса не оказывают существенного влияния на процесс репродукции друг друга.

**Титр вируса** — наименьшая доза вирусосодержащего материала, вызывающая гибель животных и/или соответствующие изменения в культуре клеток (ЦПД, бляшкообразование и др.). При титровании на животных за единицу принимают то наименьшее количество вируса, которое вызывает гибель 50 % животных (ЛД<sub>50</sub>). В реакции гемагглютинации за титр вируса принимают то наибольшее разведение, при котором ещё наблюдается агглютинация эритроцитов не менее чем на два креста (1 агглютинирующая единица).

**Трансляция** — процесс переноса генетической информации с иРНК на специфическую последовательность аминокислот. Процесс трансляции состоит из трёх фаз: 1) инициации, 2) элонгации и 3) терминации. Инициативная трансляция основана на узнавании рибосомной иРНК и связывании с её особыми участками. В результате формируется инициаторный комплекс: иРНК, малая рибосомная субъединица, аминоацил-тРНК, несущая инициаторную аминокислоту. Элонгация трансляции — это процесс удлинения наращивания полипептидной цепи, основанной на присоединении новых аминокислот с помощью пептидной связи. Терминация трансляции включает процесс, когда рибосома доходит до терминирующего кодона в состав иРНК и полипептидная цепь освобождается от полирибосомы

**Транскрипция** — механизм, с помощью которого специфическая информация, закодированная в ДНК, передаётся на иРНК. Нити ДНК в участке транскрипции разделяются и функционируют как матрицы, к которым присоединяются комплиментарные нуклеотиды посредством спаривания комплиментарных оснований (аденин-урацил, гуанин-цитозин). Транскрипция осуществляется с помощью специального фермента-РНК-полимеразы, связывающей нуклеотиды за счёт образования 3<sup>1</sup>-5<sup>1</sup>-фосфодиэфирных мостиков. Продуктами транскрипции являются иРНК.

**Фенотип** — свойства организма, которые обеспечиваются генотипом в сочетании с условиями окружающей среды.

**Фенотипическое смешивание (ФС)** — вид негенетического взаимодействия, когда геном одного вируса заключаются в капсид, составленный частично или полностью из белков другого вируса. ФС может происходить как между гомологичными вирусами (орто- и парамиксовирусами),

так и далеко отстающими друг от друга (энтеро-, тога-, герпес-, и рабдовирусы). Потомство называется псевдотипами.

**Химиотерапия вирусных инфекций (ХВИ)** — самостоятельный раздел вирусологии, представляющий направление исследований по разработке противовирусных препаратов. Основы ХВИ заложены более 30 лет тому назад. Основным принципом ХВИ является специфическое повреждение одного или нескольких этапов вирусной репродукции без существенного влияния на метаболизм неинфицированной клетки-хозяина и макроорганизм в целом.

**Цитопатический эффект (ЦПЭ)** — нарушение жизнедеятельности и дегенерации клеток под влиянием развития в них вируса, которое заканчивается гибелью клеток (деструкция). ЦПЭ является результатом:

- нарушения нормальной жизнедеятельности клеток в результате механического повреждающего действия вирусных компонентов на вирусные структуры:

- повреждение лизосом, результатами чего является освобождение высокоактивных лизосомальных ферментов, вызывающих аутолиз клетки:

- специфического повреждающего действия вирусов на клеточные макромолекулы. ЦПЭ используется в лабораторной диагностике вирусных инфекций.

**ЦПД<sub>50</sub>** — цитопатогенная доза 50% — минимальное количество вирусосодержащего материала, вызывающее цитопатогенный эффект в половине взятых в опыт проб с культурой клеток.

**Элюция вируса** — освобождение адсорбированного на поверхности клеток вируса и выделение его в окружающую среду.

## Тесты для проверки знаний

1. Как называется внеклеточная форма вируса:  
А – капсид  
Б – вирион  
В – капсомер  
Г – вирус
2. Основные критерии классификации вирусов из перечисленных:  
А – распространение в природе  
Б – нуклеиновая кислота  
В – число капсомеров  
Г – антигенные свойства
3. С чего начинается жизненный цикл вируса:  
А – трансляция  
Б – трансдукция  
В – адсорбция  
Г – репликация
4. Основные процессы внутриклеточного размножения вируса:  
А – трансляция  
Б – трансдукция  
В – адсорбция  
Г – репликация
5. Каким способом осуществляется выход вируса из заражённой клетки:  
А – адсорбция  
Б – взрыв клетки  
В – эндоцитоз  
Г – почкование
6. Что ограничивает внутриклеточную репродукцию вируса:  
А – фагоциты  
Б – интерферон  
В – ферменты  
Г – интерлейкин
7. Какой вирусный гепатит осложняется циррозом и злокачественными опухолями печени:  
А – гепатит А  
Б – гепатит В  
В – гепатит С  
Г – гепатит Е

8. Отметить к какому семейству вирусов относится возбудитель СПИДа:  
А – поксвирусы  
Б – реовирусы  
В – парамиксовирусы  
Г – ретровирусы
9. Определить какое из перечисленных заболеваний вызывается вирусом герпеса:  
А – лихорадка Ласса  
Б – Куру  
В – цитомегаловирусная инфекция  
Г – лихорадка Эбола
10. Какое заболевание относится к медленным вирусным инфекциям:  
А – Куру  
Б – грипп  
В – гепатит А  
Г – оспа
11. Отметить противогриппозное средство:  
А – ребетол  
Б – арбидол  
В – метисазон  
Г – фоскарнет
12. Отметить один из первых препаратов для лечения СПИДа:  
А – полудан  
Б – амиксин  
В – ацикловир  
Г – азидотимидин
13. Какой из препаратов эффективен при гепатите С:  
А – диданозин  
Б – ребетол  
В – ганцикловир  
Г – хелепин
14. Отметить какой из противовирусных препаратов относится к аномальным нуклеозидам:  
А – рибавирин  
Б – ремантадин  
В – дейтифорин  
Г – марборан

15. Какой из противовирусных препаратов относится к производным адамантана:
- А – ацикловир
  - Б – амбен
  - В – фоскарнет
  - Г – дейтифорин
16. Какой из противовирусных препаратов относится к производным тиосемикарбозонов:
- А – видарабин
  - Б – адапромид
  - В – метисазон
  - Г – идоксуридин
17. Отметить препарат, относящийся к аналогам пирофосфата:
- А – фоскарнет
  - Б – флореналь
  - В – пандавир
  - Г – бривудин
18. Определить вирулицидный препарат:
- А – оксолин
  - Б – хельпин
  - В – аминокaproновая кислота
  - Г – амантадин
19. Определить природный интерферон:
- А – виферон
  - Б – интрон
  - В – инфлаген
  - Г – эгиферон
20. Определить рекомбинантный интерферон:
- А – ферон
  - Б – реаферон
  - В – виллферон
  - Г – эгиферон
21. Какой препарат относится к синтетическим интерфероногенам:
- А – саврац
  - Б – ридостин
  - В – циклоферон
  - Г – кагоцел

22. Какой препарат относится к природным интерфероногенам:
- А – саврац
  - Б – циклоферон
  - В – амиксин
  - Г – кордарон
23. Какой препарат способен индуцировать выработку интерферона в организме:
- А – промедол
  - Б – аналгин
  - В – нитроглицерин
  - Г – курантил
24. Отметить препарат, подавляющий активность обратной транскриптазы ВИЧ:
- А – ритонавир
  - Б – арбидол
  - В – диданозин
  - Г – ламивудин
25. Отметить препарат, подавляющий вирусную протеазу ВИЧ:
- А – ритонавир
  - Б – арбидол
  - В – диданозин
  - Г – ламивудин
26. Указать синоним азидотимидина:
- А – зальцитабин
  - Б – зидовудин
  - В – никавир
  - Г – зиаген
27. Указать синоним ацикловира:
- А – зиаген
  - Б – зовиракс
  - В – зидовудин
  - Г – зальцитабин
28. Определить детскую форму препарата «ремантадин»:
- А – амиксин
  - Б – арбидол
  - В – ацикловир
  - Г – альгирем

29. При каком заболевании применяют идоксуридин:
- А – гриппе
  - Б – опоясывающем лишае
  - В – вирусном кератите
  - Г – гепатите В
30. Какой препарат может быть использован для профилактики натуральной оспы и лечения осложнений противооспенной вакцины:
- А – метисазон
  - В – амбен
  - В – флореналь
  - Г – адапромин
31. Какой природный ИНФ продуцируют лейкоциты:
- А – ИНФ-альфа
  - Б – ИНФ-бета
  - В – ИНФ-гамма
32. Какой природный ИНФ продуцируют фибробласты:
- А – ИНФ-альфа
  - Б – ИНФ-бета
  - В – ИНФ-гамма
33. Какой из препаратов выпускают в форме суппозиторий:
- А – реаферон
  - Б – инфлаген
  - В – реальдирон
  - Г – виферон
34. При каком вирусном заболевании применяют лекарственный препарат «Агенераза»:
- А – ОРВИ
  - Б – герпес
  - В – СПИД
  - Г – грипп
35. При каком вирусном заболевании печени эффективен лекарственный препарат «Ламивудин»:
- А – гепатит А
  - Б – гепатит В
  - В – гепатит С
  - Г – гепатит Е

36. Какой фермент ВИЧ ингибирует препарат «Вирамун»:
- А – обратную транскриптазу
  - Б – фосфатазу
  - В – протеазу
  - Г – нейраминидазу
37. Какой фермент ВИЧ ингибирует лекарственный препарат «Саквина-  
вир»:
- А – обратную транскриптазу
  - Б – фосфатазу
  - В – протеазу
  - Г – нейраминидазу
38. Указать синоним препарата «Никавир»:
- А – ферон
  - Б – флореналь
  - В – фоскарнет
  - Г – фосфазид
39. Препарат «Ставудин» противопоказано назначать:
- А – пожилым
  - Б – детям до 14 лет
  - В – детям до 6 лет
  - Г – детям до 3 месяцев
40. Отметить редкое осложнение, возникающее при применении препа-  
рата «Вирамун»:
- А – головная боль
  - Б – нарушение функции печени
  - В – эпидермальный некролиз
  - Г – гранулоцитопения
41. Указать препарат, ингибирующий вирусы гриппа А и В:
- А – ремантадин
  - Б – арбидол
  - В – амантадин
  - Г – амиксин
42. Указать препарат, ингибирующий вирусную нейраминидазу:
- А – гипорамин
  - Б – ганцикловир
  - В – идоксуридин
  - Г – азидотимидин

43. Какой препарат относится к аномальным нуклеозидам:
- А – амбен
  - Б – метисазон
  - В – валтрекс
  - Г – дейтифорин
44. Указать какой препарат относится к синтетическим аминокислотам:
- А – амбен
  - Б – метисазон
  - В – валтрекс
  - Г – дейтифорин
45. Указать какой препарат из группы метилксантинов обладает интерфероногенной активностью:
- А – кордарон
  - Б – курантил
  - В – интенкордин
  - Г – папаверин гидрохлорид
46. Указать какой препарат из группы производных бензофурана обладает интерфероногенной активностью:
- А – кордарон
  - Б – курантил
  - В – интенкордин
  - Г – папаверин гидрохлорид
47. Отметить препарат из группы производных хромона, обладающий интерфероногенной активностью:
- А – кордарон
  - Б – курантил
  - В – интенкордин
  - Г – папаверин гидрохлорид
48. Указать какой препарат обладает антибактериальным, противовирусным, радиопротекторным и иммунокорригирующим действием:
- А – кагоцел
  - Б – полудан
  - В – циклоферон
  - Г – саврац
49. Указать какой природный интерфероноген представляет собой двуспиральную РНК:
- А – кагоцел
  - Б – ларифан
  - В – циклоферон
  - Г – саврац

50. Указать вирусное заболевание, при котором в качестве интерферонотропа могут использоваться официальные препараты:

- А – гепатиты
- Б – ВИЧ-инфекция
- В – геморрагические лихорадки
- Г – грипп

51. Какие вирусы относятся к ДНК-содержащим:

- |                  |                      |
|------------------|----------------------|
| 1) поксвирусы    | А – верно 1, 2       |
| 2) рабдовирусы   | Б – верно 2, 4       |
| 3) аденовирусы   | В – верно 1, 3, 4, 5 |
| 4) гепаднавирусы | Г – верно 2, 3, 5    |
| 5) герпесвирусы  | Д – верно 1, 2, 3,   |

52. Какие вирусы относятся к РНК-содержащим:

- |                    |                   |
|--------------------|-------------------|
| 1) парамиксовирусы | А – верно 1, 3, 5 |
| 2) поксвирусы      | Б – верно 1, 2, 4 |
| 3) ретровирусы     | В – верно 2, 3, 5 |
| 4) аденовирусы     | Г – верно 1, 2, 3 |
| 5) реовирусы       | Д – верно 2, 3, 4 |

53. Выбрать препараты, применяемые при гриппе:

- |               |                   |
|---------------|-------------------|
| 1) ацикловир  | А – верно 1, 2, 3 |
| 2) арбидол    | Б – верно 1, 4, 5 |
| 3) рибавирин  | В – верно 1, 2, 5 |
| 4) ремантадин | Г – верно 2, 3, 4 |
| 5) гипорамин  | Д – верно 2, 4, 5 |

54. Выбрать препараты, применяемые при ВИЧ-инфекции:

- |               |                   |
|---------------|-------------------|
| 1) альгирем   | А – верно 1, 2    |
| 2) валтрекс   | Б – верно 4, 5    |
| 3) дейтифорин | В – верно 2, 3, 4 |
| 4) никавир    | Г – верно 1, 3, 5 |
| 5) хивид      | Д – верно 2, 4, 5 |

55. Выбрать препараты, применяемые при герпетической инфекции:

- |                |                   |
|----------------|-------------------|
| 1) зидовудин   | А – верно 1, 3, 5 |
| 2) зовиракс    | Б – верно 2, 4    |
| 3) ганцикловир | В – верно 2, 3, 5 |
| 4) фоскарнет   | Г – верно 2, 3, 4 |
| 5) норвир      | Д – верно 1, 2, 5 |

56. Выбрать препараты, у которых не выявлено серьёзных побочных эффектов:

- |               |                   |
|---------------|-------------------|
| 1) бривудин   | А – верно 1, 3, 4 |
| 2) ремантадин | Б – верно 1, 2, 5 |
| 3) адапромин  | В – верно 2, 4    |
| 4) дейтифорин | Г – верно 3, 4    |
| 5) амантадин  | Д – верно 2, 4, 5 |

57. Какие препараты используют при вирусных поражениях глаз:

- |                |                   |
|----------------|-------------------|
| 1) идоксуридин | А – верно 1, 4, 5 |
| 2) арбидол     | Б – верно 1, 3, 4 |
| 3) метисазон   | В – верно 2, 4, 5 |
| 4) флореналь   | Г – верно 1, 3, 5 |
| 5) пандавир    | Д – верно 2, 3, 4 |

58. Какие препараты эффективны при острых и хронических вирусных гепатитах:

- |                |                   |
|----------------|-------------------|
| 1) реальдирон  | А – верно 1, 2, 5 |
| 2) оксолин     | Б – верно 2, 3, 5 |
| 3) ребетол     | В – верно 1, 3, 5 |
| 4) ламивудин   | Г – верно 2, 4, 5 |
| 5) ганцикловир | Д – верно 1, 3, 4 |

59. При каких вирусных инфекциях применяют аминокaproновою кислоту:

- |                 |                   |
|-----------------|-------------------|
| 1) кератит      | А – верно 1, 2, 3 |
| 2) грипп        | Б – верно 2, 3    |
| 3) гепатит      | В – верно 3, 4, 5 |
| 4) ВИЧ-инфекция | Г – верно 2, 5    |
| 5) парагрипп    | Д – верно 2, 4    |

60. Какими свойствами обладают интерфероны:

- |                        |                   |
|------------------------|-------------------|
| 1) седативными         | А – верно 1, 3, 5 |
| 2) иммуномодулирующими | Б – верно 2, 3, 5 |
| 3) противовирусными    | В – верно 3, 4, 5 |
| 4) раздражающими       | Г – верно 1, 4, 5 |
| 5) противоопухолевыми  | Д – верно 2, 3, 4 |

61. Выбрать препараты вызывающие при местном использовании раздражение:

- |                |                   |
|----------------|-------------------|
| 1) оксолин     | А – верно 1, 3, 4 |
| 2) амбен       | Б – верно 2, 5    |
| 3) ганцикловир | В – верно 1, 4    |
| 4) бонафтон    | Г – верно 1, 5    |
| 5) хельпин     | Д – верно 2, 4, 5 |

62. Какие побочные эффекты может вызывать интерферонотерапия:
- |                              |                   |
|------------------------------|-------------------|
| 1) сосудосуживающее действие | А – верно 2, 4, 5 |
| 2) депрессию                 | Б – верно 1, 2, 3 |
| 3) спазм бронхов             | В – верно 1, 4, 5 |
| 4) отслоение сетчатки        | Г – верно 2, 3, 5 |
| 5) гриппоподобный эффект     | Д – верно 1, 3, 4 |
63. При каких вирусных инфекциях эффективен циклоферон:
- |                              |                   |
|------------------------------|-------------------|
| 1) гепатиты                  | А – верно 1, 3, 4 |
| 2) грипп                     | Б – верно 2, 3, 4 |
| 3) СПИД                      | В – верно 1, 2, 3 |
| 4) геморрагические лихорадки | Г – верно 1, 2, 5 |
| 5) герпетические заболевания | Д – верно 2, 4, 5 |
64. Какие рекомбинантные интерфероны соответствуют ИФН- $\alpha 2b$  типа:
- |               |                   |
|---------------|-------------------|
| 1) виферон    | А – верно 1, 2, 3 |
| 2) бирофор    | Б – верно 2, 3, 4 |
| 3) инфлаген   | В – верно 1, 3, 4 |
| 4) реальдирон | Г – верно 1, 2, 5 |
| 5) роферон    | Д – верно 1, 4, 5 |
65. Выработку какого интерферона в организме вызывает препарат «Амиксин»:
- |                           |                   |
|---------------------------|-------------------|
| 1) раннего ИФН- $\alpha$  | А – верно 1, 2, 3 |
| 2) позднего ИФН- $\beta$  | Б – верно 2, 4    |
| 3) ИФН- $\gamma$          | В – верно 2, 3    |
| 4) позднего ИФН- $\alpha$ | Г – верно 1, 3, 4 |
| 5) раннего ИФН- $\beta$   | Д – верно 4, 5    |
66. Отметить осложнения, возникающие при применении препарата «Азидотимидин»:
- |                                      |                |
|--------------------------------------|----------------|
| 1) кумуляция                         | А – верно 1, 3 |
| 2) гипертония                        | Б – верно 2, 5 |
| 3) подавление функции костного мозга | В – верно 1, 2 |
| 4) анемия                            | Г – верно 3, 4 |
| 5) атония кишечника                  | Д – верно 1, 5 |
67. Выбрать препараты, применяемые местно при герпетическом поражении кожи:
- |              |                   |
|--------------|-------------------|
| 1) мегасин   | А – верно 1, 2, 5 |
| 2) ацикловир | Б – верно 1, 3, 4 |
| 3) флореналь | В – верно 1, 2, 4 |
| 4) теброфен  | Г – верно 2, 3, 4 |
| 5) фоскарнет | Д – верно 2, 3, 5 |

68. Отметить форму выпуска препарата «Фосфазид»:
- |                            |                |
|----------------------------|----------------|
| 1) капсулы по 50 мг        | А – верно 3, 5 |
| 2) 1% р-р (ампулы по 5 мл) | Б – верно 1, 4 |
| 3) таблетки по 200 мг      | В – верно 2, 3 |
| 4) флаконы – р-р 20 мг/мл  | Г – верно 2, 5 |
| 5) капсулы по 200 мг       | Д – верно 1, 2 |
69. Определить форму выпуска препарата «Пандавир»:
- |                             |                |
|-----------------------------|----------------|
| 1) 0,001% р-р (капли)       | А – верно 1, 2 |
| 2) 1 % р-р (ампулы по 1 мл) | Б – верно 1, 4 |
| 3) мазь 1 %                 | В – верно 2, 5 |
| 4) таблетки по 300 мг       | Г – верно 3, 4 |
| 5) капсулы по 100 мг        | Д – верно 1, 3 |
70. Определить форму выпуска препарата «Ларифан»:
- |  |                |
|--|----------------|
| 1) ампулы по 10 мг (лиофилизированный) | А – верно 1, 2 |
| 2) 1% р-р (ампулы по 1 мл)             | Б – верно 1, 4 |
| 3) капсулы по 100 мг                   | В – верно 1, 5 |
| 4) мазь 0,05 %                         | Г – верно 2, 4 |
| 5) таблетки 0,5                        | Д – верно 2, 3 |
71. Указать окислители, которые обладают вирулицидными свойствами и используются для антисептики и дезинфекции:
- |                        |                |
|------------------------|----------------|
| 1) формалин            | А – верно 1, 2 |
| 2) гидроперит          | Б – верно 3, 5 |
| 3) саноджин            | В – верно 1, 3 |
| 4) перуксусная кислота | Г – верно 2, 4 |
| 5) дезоформ            | Д – верно 4, 5 |
72. Какие антисептики из группы детергентов в комбинации со спиртами подавляют вирусы:
- |                          |                |
|--------------------------|----------------|
| 1) роккол                | А – верно 1, 4 |
| 2) повидон-йод           | Б – верно 1, 2 |
| 3) 2-фенилфенол          | В – верно 1, 3 |
| 4) цетилпиридиний-хлорид | Г – верно 2, 4 |
| 5) натрия гипохлорит     | Д – верно 2, 5 |
73. Какие современные комбинированные препараты, обладающие вирулицидной активностью, используют только для дезинфекции.
- |                    |                   |
|--------------------|-------------------|
| 1) AXD 2000        | А – верно 1, 2, 3 |
| 2) лизоформин 3000 | Б – верно 1, 3, 4 |
| 3) мирамистин      | В – верно 2, 4, 5 |
| 4) дезоформ        | Г – верно 1, 2, 5 |
| 5) аэродезин 2000  | Д – верно 3, 4, 5 |

74. Указать живые аттенуированные противовирусные вакцины:
- |                        |                   |
|------------------------|-------------------|
| 1) против гепатита А   | А – верно 1, 2, 4 |
| 2) против кори         | Б – верно 2, 3, 5 |
| 3) против паротита     | В – верно 1, 3, 5 |
| 4) против бешенства    | Г – верно 2, 3, 4 |
| 5) против полиомиелита | Д – верно 1, 4, 5 |
75. Указать какие вакцины не вводятся парентерально:
- |                          |                |
|--------------------------|----------------|
| 1) противогерпетическая  | А – верно 1, 2 |
| 2) противокоревая        | Б – верно 2, 3 |
| 3) противогриппозная     | В – верно 3, 5 |
| 4) противополиомиелитная | Г – верно 3, 4 |
| 5) противопаротитная     | Д – верно 1, 5 |
76. Указать поливалентные вакцины:
- |                          |                |
|--------------------------|----------------|
| 1) противогриппозная     | А – верно 1, 2 |
| 2) против краснухи       | Б – верно 2, 3 |
| 3) противополиомиелитная | В – верно 1, 3 |
| 4) противокоревая        | Г – верно 2, 4 |
| 5) противопаротитная     | Д – верно 1, 5 |
77. Какие вакцины вводят по эпидемиологическим показаниям в эндемичных районах:
- |                                |                |
|--------------------------------|----------------|
| 1) противогриппозная           | А – верно 1, 2 |
| 2) противопаротитная           | Б – верно 2, 3 |
| 3) против гепатита В           | В – верно 3, 4 |
| 4) против жёлтой лихорадки     | Г – верно 1, 5 |
| 5) против клещевого энцефалита | Д – верно 4, 5 |
78. Какие из перечисленных вакцин используют для иммунизации против гепатита В:
- |                 |                   |
|-----------------|-------------------|
| 1) ГЕП-А-ин-ВАК | А – верно 1, 2, 3 |
| 2) Н-В-Vax II   | Б – верно 2, 3, 5 |
| 3) Энджерикс В  | В – верно 1, 3, 5 |
| 4) ХДСВ         | Г – верно 2, 4, 5 |
| 5) Rec-HBs Ag   | Д – верно 1, 2, 4 |
79. Какие из перечисленных вакцин производит фирма Пастер Мерье (Франция):
- |            |                   |
|------------|-------------------|
| 1) Аваксим | А – верно 1, 2, 4 |
| 2) Верораб | Б – верно 1, 3, 5 |
| 3) Рабипур | В – верно 2, 3, 4 |
| 4) Рувакс  | Г – верно 2, 4, 5 |
| 5) Энцепур | Д – верно 1, 3, 4 |

80. Какие противовирусные вакцины вводят ребёнку до 6 месяцев согласно национальному календарю прививок:

- |                          |                |
|--------------------------|----------------|
| 1) противокоревая        | А – верно 1, 3 |
| 2) против гепатита В     | Б – верно 2, 3 |
| 3) против бешенства      | В – верно 2, 4 |
| 4) противополиомиелитная | Г – верно 1, 4 |
| 5) против краснухи       | Д – верно 2, 5 |

**Ответы:**

1. Б	21. В	41. Б	61. В
2. Б, В, Г.	22. А	42. А	62. А
3. В	23. Г	43. В	63. Г
4. А, Б, Г	24. В	44. А	64. Д
5. Б, Г	25. А	45. Б	65. Б
6. Б	26. Б	46. А	66. Г
7. В	27. Б	47. В	67. В
8. Г	28. Г	48. В	68. А
9. В	29. В	49. Б	69. Д
10. А	30. А	50. Г	70. Б
11. Б	31. А	51. В	71. Г
12. Г	32. Б	52. А	72. А
13. Б	33. Г	53. Д	73. В
14. А	34. В	54. Б	74. Б
15. Г	35. Б	55. Г	75. Г
16. В	36. А	56. В	76. В
17. А	37. В	57. А	77. Д
18. А	38. Г	58. Д	78. Б
19. Г	39. Г	59. Г	79. А
20. Б	40. В	60. Б	80. В