

Инфекционные болезни

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005
УДК 615.37.03:616.921.5-084].015.4

И. А. Ленева¹, И. Т. Федякина¹, Т. А. Гуськова², Р. Г. Глушков¹

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ШТАММОВ ВИРУСА ГРИППА К АРБИДОЛУ. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АРБИДОЛА В КОМБИНАЦИИ С РАЗЛИЧНЫМИ ПРОТИВОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ НА РЕПРОДУКЦИЮ ВИРУСА ГРИППА А

¹ЦХЛС-ВНИИХФИ, Москва; ²Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, РАН, Москва

Цель исследования. Изучение противовирусной активности арбидола в отношении различных антигенных подтипов вируса гриппа, а также комбинированного действия арбидола с противовирусными препаратами адамантанового ряда, рибавирином и рибамидилом на репродукцию вируса гриппа А в культуре клеток.

Материалы и методы. Действие препаратов на вирусную репродукцию определяли по ингибированию экспрессии вирусных антигенов, выявляемой в зараженных вирусом клетках с использованием иммуноферментного анализа.

Результаты. Арбидол не уступал по ингибирующей активности в отношении вирусов гриппа А и В препаратам адамантанового ряда, ингибиторам нейраминидазы, рибавирину и рибамидилу. Арбидол в одинаковой степени ингибировал репродукцию антигенных штаммов вируса гриппа А человека H1N1, H2N2, H3N2, а также чувствительных и резистентных к ремантадину штаммов вируса гриппа. Арбидол ингибировал репродукцию патогенных для человека штаммов вируса гриппа H5N1 и H9N2, происходящих от птиц, а также штаммов H6N1 и H9N2, имеющих общие с H5N1 и H9N2 внутренние гены. Комбинированное использование в культуре клеток арбидола с амантадином, ремантадином, рибавирином и рибамидилом увеличивало их ингибирующее влияние на вирусную репродукцию.

Заключение. Арбидол, обладающий противовирусной активностью широкого спектра, ингибирует репродукцию различных антигенных подтипов и резистентных к ремантадину вирусов гриппа А человека, птичьих вирусов H5N1 и H9N2, патогенных для человека, и вирусов гриппа В и С.

Ключевые слова: арбидол, вирусы гриппа А и В, комбинированная химиотерапия гриппа

I.A. Leneva, I.T. Fedyakina, T.A. Guskova, R.G. Glushkov

SENSITIVITY OF VARIOUS INFLUENZA VIRUS STRAINS TO ARBIDOL. INFLUENCE OF ARBIDOL COMBINATION WITH DIFFERENT ANTIVIRAL DRUGS ON REPRODUCTION OF INFLUENZA VIRUS A

Aim. To study antiviral activity of arbidol in relation to various antigenic subtypes of influenza virus isolated from humans; efficacy of arbidol action in combination with adamantanic antiviral drugs, ribavirin and ribamidil on reproduction of influenza virus A (IVA) in cell culture.

Material and methods. The activity of the drugs against viral reproduction was assessed by inhibition of viral antigens expression detected in virus-infected cells using enzyme immunoassay (EIA).

Results. Arbidol is not inferior to adamantanic drugs, neuraminidase inhibitors, ribavirin and ribamidil by its inhibiting activity in relation to influenza viruses A and B. Arbidol inhibits reproduction of human IVA antigenic strains H1N1, H2N2, H3N2 and remantadin-sensitive and remantadin-resistant strains of influenza virus. Arbidol inhibits reproduction of pathogenic for humans strains of avian influenza virus H5N1 and H9N2, strains H6N1 and H9N2 having internal genes common with H5N1 and H9N2. The inhibiting activity of arbidol on cell culture viral reproduction enhanced if arbidol was used in combination with amantadine, remantadin, ribavirin and ribamidil.

Conclusion. Arbidol has a wide spectrum antiviral activity and inhibits reproduction of various antigenic subtypes and remantadin-resistant human IVA, avian viruses H5N1 and H9N2, influenza viruses B and C.

Key words: arbidol, influenza viruses A and B, combined chemotherapy of influenza

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время, помимо вакцинации как основного средства борьбы против гриппа, рекомендовано применение препаратов этиотропного действия, т. е. лекарств, действие которых направлено на определенную специфическую мишень в цикле вирусной репродукции [1]. К I поколению таких средств относятся препараты адамантанового ряда (ПАР) амантадин и ремантадин. Они являют-

ся блокаторами ионных каналов, образуемых трансмембранной областью вирусного белка M2 и путем переноса протонов, способствующих созданию внутри вириона низких значений pH, необходимых для освобождения рибонуклеопротеина вируса от белка M1 и начала транскрипции вирусного генома. Молекулы амантадина и ремантадина, соответствующие по размерам диаметру этих ионных каналов, ингибируют перенос протонов, повышая

тем самым рН внутри эндосом, что затрудняет процесс освобождения от белка М1, и, таким образом, подавляют репродукцию вируса [2]. Однако применение ПАР ограничено отсутствием их активности в отношении вируса гриппа В, наличием серьезных побочных эффектов и быстрым возникновением и распространением резистентных к ним штаммов вируса [3]. К препаратам II поколения относятся ингибиторы нейраминидазы: применяемый в виде ингаляций или аэрозольного спрея занамивир и применяемый в виде капсул или таблеток осельтамивир. Эти препараты ингибируют функцию вирусной нейраминидазы, затрудняя высвобождение новых вирусных частиц из клеток и дальнейшее распространение вируса в организме [4]. Наряду с высокой стоимостью к их недостаткам относятся возникновение раздражения носоглотки при приеме занамивира и тошноты и рвоты при приеме осельтамивира [5]. Из вышесказанного следует, что существующие препараты не являются идеальными, в связи с чем имеется необходимость в создании новых с другим механизмом действия. В России в последнее время широкое распространение получил оригинальный препарат арбидол, утвержденный Фармакологическим комитетом РФ для лечения и профилактики гриппа А и В для взрослых и детей. Высокая терапевтическая эффективность этого первого оригинального представителя класса индола является результатом многообразия его биологической активности и обусловлена иммуномодулирующим, интерферониндуцирующим, антиоксидантным и вирусспецифическим действием [6]. Клинические испытания, проведенные более чем у 10 000 пациентов, а также опыт почти 15-летнего применения его в медицинской практике свидетельствуют о безвредности арбидола и отсутствии у него побочных эффектов [7].

В настоящей работе излагаются результаты изучения активности арбидола по отношению к различным штаммам вируса гриппа, патогенным для людей, а также результаты изучения действия арбидола на вирусную репродукцию при комбинации его с другими противовирусными препаратами.

Материалы и методы

Вирусы и клетки. В опытах использовали однослойные перевиваемые культуры клеток почки эмбрионов собаки МДСК. Изучали вирусы гриппа человека типа А штаммы А/PR/8/34 (H1N1), А/WSN/33 (H1N1), А/Сингапур/1/57 (H2N2), А/Япония/305/57 (H2N2), А/Краснодар/101/59 (H2N2), А/Тайвань/79 (H3N2), А/Миссисипи/85 (H3N2), вирусы гриппа В штаммы В/Ли/40, В/Сингапур/222/79, вирусы гриппа С штаммы С/СССР/и С/Ленинград, полученные из музея Института вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН. Вирусы гриппа А/Гонконг/156/97 (H5N1) и А/Гонконг/1074/99 (H9N2) были изолированы от людей во время вспышек гриппа в Гонконге. Вирусы А/Цесарка/Гонконг/Г1/97 (H9N2) и А/Утка/Гонконг/У312/ были изолированы от птиц в Гонконге. Вирусы А/Гонконг/156/97, А/Гонконг/1074/99, А/Цесарка/Гонконг/Г1/97, А/Цесарка/Гонконг/Г1/97 (P3) являются собственностью отдела вирусологии Госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США). Все эксперименты проводили в специальных помещениях, относящихся к 3-му уровню безопасности.

Изучение противовирусной активности препаратов методом ИФА в культуре клеток МДСК. Клетки МДСК пассажили в 96-луночных культуральных планшетах фирмы "Костар" со средней плотностью 35 000 клеток на лунку и выращивали в среде Игла в присутствии 5% фетальной сыворотки телят и 10 мМ глутамина до полного монослоя. Исследуемые препараты или

соединения добавляли к клеткам в 2-кратной концентрации в 100 мкл среды Игла. К вирусному контролю добавляли по 100 мкл этой же среды, а к клеточному контролю — по 200 мкл. В опытах с использованием штаммов вируса гриппа человека изучаемые соединения и разведения вируса готовили на среде Игла с добавлением 2,5 мкг/мл ТРСК трипсина. При изучении комбинированного действия препаратов на вирусную репродукцию каждый планшет включал в себя лунки с клеточным контролем (клетки, неинфицированные вирусом), лунки с вирусным контролем (клетки, инфицированные вирусом), лунки, инфицированные вирусом в присутствии двух изучаемых препаратов и контрольные лунки (клетки, инфицированные вирусом в присутствии каждого из изучаемых препаратов в отдельности). При изучении комбинированного действия препаратов к клеткам добавляли по 50 мкл растворов изучаемых препаратов в 4-кратной концентрации, к контрольным лункам — 50 мкл каждого препарата в отдельности в 4-кратной концентрации и 50 мкл среды с трипсином (2,5 мкг/мл). После инкубации клеток с исследуемыми препаратами в течение 30 мин при 37°C в лунки, исключая клеточный контроль, добавляли по 100 мкл вируса аллантоисного вируса на среде Игла (множественность заражения 0,1 — 1 БОЕ на клетку, в опытах по изучению комбинированного действия препаратов множественность заражения 1 — 5 БОЕ на клетку). Далее планшеты инкубировали в течение 17 ч в атмосфере 5% CO₂ при 37°C, затем клетки фиксировали 80% ацетоном на PBS в течение 20 мин, хорошо высушивали, а далее определяли экспрессию вирусных антигенов с использованием ИФА, как описано ранее [8]. Процент ингибирования вирусной репродукции изучаемым соединением определяли по формуле: %ингибирования = 100 - (OD₄₉₀ опыта - OD₄₉₀ клеточного контроля) / OD₄₉₀ вирусного контроля в отсутствие соединения - OD₄₉₀ клеточного контроля). Концентрация препарата, уменьшающую ОП 490 на 50%, принимали за минимальную ингибирующую концентрацию 50 (МИК₅₀).

Результаты и обсуждение

Известно, что у людей заболевания гриппом вызывают антигенные типы вируса А, В и С. В человеческой популяции циркулируют в основном три антигенных подтипа вируса гриппа А: H1N1, H2N2 и H3N2, которые в свою очередь подвергаются изменениям при постоянно происходящем антигенном дрейфе [9]. Поэтому важнейшей характеристикой противогриппозного препарата является отсутствие штаммовой специфичности. Клинические испытания, показавшие высокую профилактическую и терапевтическую эффективность арбидола, проводились во время эпидемических вспышек гриппа, вызванных вирусами гриппа А H2N2 и H3N1, вирусом гриппа В/369 или их ассоциациями [6]. Однако лабораторная диагностика и идентификация штаммов вируса гриппа, вызвавших заболевания у пациентов, участвующих в испытаниях, не проводились. Таким образом, прямые данные о чувствительности арбидола к различным штаммам вируса гриппа, вызывающим заболевания у людей, отсутствовали.

Проведенное нами изучение действия арбидола на репродукцию различных штаммов вируса гриппа А и В в сравнении с действием других противогриппозных препаратов показало, что он ингибировал репродукцию всех изучаемых нами штаммов вируса гриппа А примерно в одинаковой степени — на уровне 80%, причем ингибирующий эффект арбидола не отличался, а иногда и превосходил ингибирующий эффект других противогриппозных препаратов (ППП) (табл. 1). В отличие от амантадина и ремантадина, которые практически не влияли на репродукцию вируса гриппа В, арбидол, так же как и ингибиторы нейраминидазы, подавлял ее

Таблица 1

Влияние противовирусных препаратов на репродукцию различных штаммов вирусов гриппа А, В и С человека в культуре клеток МДСК

Вирусы	Ингибирование репродукции вируса, %						
	ар-би-дол	аман-тадин	ре-ман-тадин	ви-разол	риба-ми-дил	зана-ми-вир	карбок-силат озельтамивира
Вирусы гриппа А:							
H1N1							
А/PR/8/34	80	50	40	59	59	75	73
А/WSN	85	—	—	—	—	—	—
H2N2							
А/Сингапур/1/57	80	79	81	60	60	81	79
А/Япония/305/57	87	84	85	—	—	—	—
H3N2							
А/Тайвань/79	79	85	80	—	—	85	77
А/Миссисипи/85	83	82	87	66	66	84	80
Вирус гриппа В:							
В/Ли/40	60	6	8	—	—	65	68
Вирус гриппа С:							
С/СССР/	20	на	10	—	—	—	—
С/Ленинград	22	15	15	—	—	—	—

Примечание. Используемые концентрации препаратов: арбидол, виразол, рибамидил, занамибир, карбоксилат озельтамивира — 10 мкг/мл; амантадин, ремантадин — 5 мкг/мл в опытах с вирусами гриппа А и 20 мкг/мл в опытах с вирусом гриппа В и С. Тире — не изучалось, на — неактивен.

на 60%. Ингибирование репродукции вируса гриппа С было слабее и составляло 20%.

Известно, что одним из недостатков ПАР является быстрое возникновение резистентности к ним. Быстрое возникновение (через 1—2 пассажа) резистентного к препарату штамма было показано в многочисленных экспериментах на животных и в культуре клеток, а появление устойчивых штаммов в человеческой популяции может происходить уже через 2—4 дня после начала лечения этими препаратами. Циркуляция таких штаммов в человеческой популяции, причем со сравнительно высокой вирулентностью, стала реальностью [2, 3]. В связи с этим для преодоления такой инфекции, вызванной этими штаммами, представляется целесообразным использование препаратов с другим механизмом действия. Полученные нами ранее данные свидетельствуют о различиях в механизме вирусспецифического действия арбидола и ремантадина [10]. В связи с этим несомненный интерес представляло изучение действия арбидола на репродукцию штаммов вируса гриппа, резистентных к ремантадину. Изучение влияния арбидола на репродукцию чувствительных и резистентных к ремантадину штаммов вируса гриппа показало, что арбидол в отличие от ремантадина, подавляющего репродукцию только чувствительного к нему штамма, подавляет репродукцию как чувствительного, так и резистентного к ремантадину штамма вируса гриппа (табл. 2).

Почти все прошедшее столетие считалось общепризнанным, что только антигенные подтипы H1N1, H2N2 и H3N2 вируса гриппа А и вирусы гриппа В и С могут вызвать инфекцию у людей. Однако в 1997 г. птичий вирус H5N1 вызвал 18 слу-

Таблица 2

Влияние противовирусных препаратов на репродукцию ремантадинчувствительного и ремантадинрезистентного штаммов вируса гриппа А в клетках МДСК

Вирус чумы птиц штамм Вейбридж (H7N7)	% ингибирования ОП 490	
	ремантадин (5 мкг/мл)	арбидол (10 мкг/мл)
Дикий тип, ремантадинчувствительный	56 ± 4	60 ± 3
Ремантадинрезистентный	15 ± 5	80 ± 4

чаев болезни в Гонконге, 6 из которых закончились смертельными исходами [11]. В конце 2003 г. и в 2004 г. в ряде азиатских стран снова у людей были зафиксированы вспышки гриппа, вызванного птичьими вирусами, приведшие к смертельным исходам. ВОЗ как одно из средств борьбы с так называемым птичьим гриппом рекомендовала использование противогриппозных химиопрепаратов. Вирусы А/Гонконг/157/97 и /Цесарка/Гонконг/G1/97, вызвавшие заболевания у людей, а также третий птичий вирус А/Утка/Гонконг/W312/97 (H6N1) имеют шесть общих генов, кодирующих внутренние белки. Еще один птичий вирус А/Курица/Гонконг/G9/97 обладает двумя генами (PB1 и PB2), общими с перечисленными выше тремя вирусами. Эти вирусы продолжают циркулировать в птичьей популяции и нельзя исключить вероятность перехода ими межвидового барьера и внедрения в человеческую популяцию. В настоящее время они рассматриваются как кандидаты, потенциально способные вызвать будущие эпидемии вируса гриппа [12].

В связи с этим мы решили изучить влияние арбидола на репродукцию птичьих вирусов гриппа А/Гонконг/157/97 (H5N1), А/Цесарка/Гонконг/G1/97 (H9N2), А/Курица/Гонконг/G9/9797 (H9N2) и А/Утка/Гонконг/W312/97 (H6N1) в культуре клеток МДСК. Арбидол подавлял репродукцию всех изученных птичьих вирусов, однако чувствительность их к препарату различна. МИК₅₀ для обоих H9N2 вирусов составляла 15 мкг/мл, в то время как для А/Гонконг/157/97 (H5N1) и А/Утка/Гонконг/W312/97 (H6N1) — 30 и 25 мкг/мл соответственно. МИК₅₀ для вируса гриппа А/Сингапур/1/57, взятого в качестве контроля равнялась 10 мкг/мл (табл. 3).

Таблица 3

Противовирусная активность арбидола в отношении птичьих штаммов вируса гриппа А, имеющих общие с H5N1 гены, кодирующие внутренние белки, в культуре клеток МДСК

Вирусы	Гены, общие с А/Гонконг/157/97 (H5N1)	МИК 50, мкг/мл
А/Гонконг/157/97 (H5N1)		30 ± 5
А/Цесарка/Гонконг/G1/97 (H9N2)	PB1, PB2, PA, M, NS, NP	15 ± 3
А/Утка/Гонконг/W31297 (H6N1)	PB1, PB2, PA, M, NS, NP, NA	25 ± 3
А/Курица/Гонконг/G9/97 (H9N2)		15 ± 5
А/Сингапур/1/57 (H2N2)		10 ± 4

Таблица 4

Действие арбидола в комбинации с различными противовирусными препаратами на репродукцию вируса гриппа А/Сингапур/1/57 в культуре клеток МДСК

Арбидол, мкг/мл	Ингибирование репродукции вируса, %									
	амантадин, мкг/мл					ремантадин, мкг/мл				
	0	0,3	1	5	10	0	0,3	1	5	10
0	на	22	28	50	56	38	на	25	31	56
1	30	30	30	52	59	30	31	33	50	59
5	38	60	68	74	81	38	63	71	74	82
10	67	77	81	82	85	67	78	80	82	86

	рибавирин мкг/мл					рибамидил, мкг/мл				
	0	1	3	10	15	0	1	3	10	15
0	на	5	25	30	38	на	4	28	32	40
3	на	19	30	52	54	на	17	52	50	59
10	23	26	35	85	82	24	25	68	79	80
15	40	43	41	82	80	38	41	42	72	84
20	55	65	68	80	82	54	71	72	80	86

Примечание. на — неактивен.

Таким образом, арбидол подавляет репродукцию птичьих вирусов H5N и H9N2, вызвавших гриппозную инфекцию у людей, а также других птичьих вирусов, имеющих общие с ними гены, однако арбидол менее активен в отношении этих вирусов, чем в отношении H1N1, H2N2, H3N2 антигенных подтипов вируса гриппа, циркулирующих в человеческой популяции.

Одним из способов увеличения эффективности химиопрепарата против вирусной инфекции является его комбинирование с другим препаратом. При этом наилучшие результаты дает сочетание препаратов, имеющих различный механизм действия и влияющих независимо друг от друга на разные этапы взаимодействия вируса с клеткой. Изучение действия арбидола на различные стадии вирусной репродукции показало, что он ингибирует слияние липидной оболочки вируса с мембранами эндосом, препятствуя проникновению вируса в клетку, освобождению вирусного генома и началу транскрипции [10, 13]. Данный процесс индуцируется конформационными изменениями поверхностного белка вируса гриппа гемагглютинина, происходящими при низком pH и приводящими его в состояние, способное вызывать слияние мембран. Опыты по изучению конформационных изменений гемагглютинина с использованием моноклональных антител показали, что арбидол меняет конформацию гемагглютинина, оказывая стабилизирующее влияние на него и, таким образом, препятствуя переходу его в активное состояние, которое обеспечивает его способность индуцировать слияние мембран. Эти данные подтвердились при определении нуклеотидной последовательности резистентных к арбидолу мутантов, у которых были найдены мутации только в гене, кодирующем гемагглютинин [14]. С учетом полученных нами ранее данных о механизме действия арбидола и его отличие по механизму действия от других ППП, впервые было изучено комбинированное действие арбидола с противовирусными препаратами на репродукцию вируса гриппа в культуре клеток МДСК. В настоящее время в химиотерапии вируса гриппа наиболее широко используют амантадин и его аналог ремантадин. Кроме того, что оба этих препарата неактивны в отношении вируса гриппа В, их использование лимитировано также быстрым возникновением резистентных штаммов и побочными эффектами, отмеченными при применении высоких доз препаратов [2, 3]. Нередко в химиотерапии ОРВИ применяются рибавирин и его структурный аналог рибамидил. Эти препараты применяют в виде ингаляций в специальных устройствах или вводят внутривенно в условиях госпитализации по медицинским показаниям, в частности, лицам с ослабленным иммунитетом. Помимо неудобства использования, их применение также ограничено возникновением побочных эффектов [5, 15, 16]. Арбидол, кроме специфического действия в отношении вируса гриппа, дает иммуномодулирующий эффект, обладает способностью индуцировать интерферон и рекомендован больным с нарушениями иммунной системы [6, 7, 17].

Для того чтобы уменьшить вероятность возникновения резистентных штаммов или увеличить эф-

фективность действия низких доз амантадина и ремантадина, а также рибавирина и рибамидила, изучали их комбинированное действие с арбидолом. Ни одна из примененных нами концентраций арбидола не ослабляла действие амантадина и ремантадина на вирусную репродукцию. Добавление к арбидолу в концентрации 1 мкг/мл амантадина во всех изученных концентрациях не влияло значительным образом на величину ингибирования вирусной репродукции, оказываемого этими самыми концентрациями препаратов в отдельности. Комбинации арбидола с амантадином (арбидол 1 мкг/мл + амантадин 10 мкг/мл, арбидол 5 мкг/мл + амантадин во всех изученных концентрациях; арбидол 10 мкг/мл + амантадин во всех изученных концентрациях) усиливали подавляющее действие арбидола на вирусную репродукцию по сравнению с действием, оказываемым этими же концентрациями арбидола и амантадина в отдельности, однако наибольшее усиление эффекта ингибирования наблюдалось при комбинации 5 мкг/мл арбидола с амантадином в концентрации 0,3 и 1 мкг/мл. Сходные данные были получены при изучении влияния арбидола на вирусную репродукцию в комбинации с ремантадином (табл. 4).

Добавление к различным концентрациям арбидола рибавирина в концентрациях 1, 3 и 10 мкг/мл во всех случаях увеличивало его ингибирующий эффект, однако степень увеличения была различна при разных концентрациях. Наибольшее усиление ингибирующего эффекта обоих препаратов наблюдалось при следующих их комбинациях: арбидол 3 мкг/мл + рибавирин 1 мкг/мл; арбидол 10 мкг/мл + рибавирин 10 мкг/мл; арбидол 15 мкг/мл + рибавирин 10 мкг/мл. Добавление рибамидила к арбидолу в различных концентрациях также во всех случаях увеличивало ингибирующее действие арбидола на вирусную репродукцию, однако комбинации арбидола и рибамидила, вызывающие наи-

большее усиление ингибирования вирусной репродукции, несколько отличались от комбинаций арбидола и рибавирина. Наибольшее усиление ингибирующего эффекта арбидола и рибамидила наблюдалось при следующих их комбинациях: арбидол 3 мкг/мл + рибамидил 1 мкг/мл; арбидол 3 мкг/мл + рибамидил 3 мкг/мл; арбидол 10 мкг/мл + рибамидил 3 мкг/мл; арбидол 10 мкг/мл + рибамидил 10 мкг/мл (см. табл. 4).

Таким образом, при изучении действия арбидола в сочетании с различными ППП, отличающимися от арбидола по механизму действия не выявлено ни одного случая антагонистического действия препаратов. Комбинация амантадина, ремантадина, рибавирина и рибамидила с арбидолом повышала эффективность их низких доз, что уменьшает вероятность проявления побочных эффектов этих препаратов и возникновения резистентных штаммов вирусов в случае применения препаратов адамантанового ряда.

Данные об отсутствии у арбидола штаммовой специфичности в отношении вирусов гриппа А и В, активности в отношении резистентных к ремантадину штаммов и птичьих штаммов вируса гриппа, патогенных для людей, а также об увеличении эффективности его действия в культуре клеток при комбинированном использовании с другими ППП являются обоснованием для существенного расширения возможностей химиотерапии ОРВИ арбидолом и оптимизации его применения в клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бектимиров Т. А. Рекомендации ВОЗ и международных форумов по тактике борьбы с гриппом в связи с возможной пандемией. Вакцинация: Бюл. 2003; 3 (27): 1—5.
2. Нау А. Amantadine and rimantadine-mechanisms. In Richman D. ed. Antiviral drug resistance. Chichester: John Wiley and Sons Ltd; 1996. 44—58.

3. Belshé S., Burk B., Newman F. et al. Drug resistance and mechanism of action amantadine on influenza A viruses. J. Infect. Dis. 1989; 159: 430—435.
4. Laver W. G., Bischofberger N., Webster R. G. Disarming flu viruses. *Scient. Am.* 1999; 280 (1): 78—87.
5. Hayden F. Who guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza. Annex 5—considerations for the use of antivirals during an influenza pandemic. Geneva; 2002.
6. Гуськова Т. А., Глушков П. Г. Арбидол-иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант. М.: 1999.
7. Glushkov R. G. Arbidol. Antiviral, immunostimulant, interferon inducer. *Drug of the Future* 1992; 17: 1079—1081.
8. Ленева И. А., Фадеева Н. И., Федякина И. Т. и др. Применение иммуноферментной индикации вирусспецифических антигенов в изучении нового противогриппозного препарата арбидол. *Хим.-фарм. журн.* 1994; 9: 4—8.
9. Kaiser L., Couch R., Galasso G. et al. First international symposium on influenza and other respiratory viruses: summary and overview. *Antiviral Res.* 1999; 42: 149—176.
10. Глушков П. Г., Фадеева Н. И., Ленева И. А. и др. Молекулярно-биологические особенности действия арбидола — нового противовирусного препарата. *Хим.-фарм. журн.* 1992; 2: 8—15.
11. Sugrue R. J., Bahadur G., Zambon et al. Specific structural alteration of the influenza haemagglutinin by amantadine. *EMBO J.* 1990; 9: 3469—3476.
12. Guan Y., Shortridge K. F., Krauss S. et al. Molecular characterization of H9N2 influenza viruses: were they the donors of the internal genes of H5N1-viruses in Hong Kong? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 9363—9367.
13. Фадеева Н. И., Ленева И. А., Панишева Е. К. и др. Ингибиторы ранних стадий вирус-клеточного взаимодействия среди производных 3-карбокси-5-окси-6-броминдола. *Хим.-фарм. журн.* 1992; 9: 9—11.
14. Ленева И., Нау А. The mechanism of action of arbidol against influenza virus-selection and characterization of arbidol-resistant mutants 2002. *Jn. 12th International congress of virology.* Paris; abstr. 1077.
15. Smithy D. W., Frankel L. R., Mathers L. H. et al. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 24—29.
16. Stein D. S., Cretecos C. M., Jackson G. G. et al. Oral ribavirin treatment of influenza A and B. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987; 31: 1285—1287.
17. Guskova T. A., Nikolaeva I. S., Zacharova N. G. Experimental and clinical study of arbidol. an antiviral drug. *In.: 9-th Mediterranean congress of chemotherapy.* 1994. Abstr. 82.

Поступила 21.01.05

* * *

© Н. В. ЭЛЬШТЕЙН, 2005
УДК 614.256:616-035.7

Н. В. Эльштейн

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВРАЧЕБНЫЕ ОШИБКИ

Таллиннская центральная больница, Эстония

Ключевые слова: *врачебные ошибки, ответственность врача, случайность в медицине, медицинское образование*

Key words: *medical errors, responsibility of a doctor, chances in medicine, medical education*

Говорить об ошибках вообще трудно, особенно медицинских. И тем не менее нет такой сферы деятельности (журналистика, политика, педагогика и др.), где этот вопрос изучался бы так тщательно, как в медицине. Может быть, причина в том, что

последствия в нашей работе особенно серьезны: недееспособность, инвалидность, смерть.

По данным Национальной медицинской библиотеки США (Бетезда), в период с 2000 по 2003 г. в мире по всем медицинским специальностям в