

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭПИДЕМИОЛОГИИ И  
МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ ПОЧЕТНОГО АКАДЕМИКА  
Н.Ф. ГАМАЛЕИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Кружкова Ирина Сергеевна**

**ГРИПП А(Н1N1)pdm 09: КЛИНИКО-ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА В ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ СЕЗОНЫ 2009-2020 гг.,  
СТРАТЕГИИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Доктор медицинских наук, профессор  
Колобухина Людмила Васильевна

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	16
1.1 Этиология гриппа: строение вируса гриппа А и взаимодействие с клеткой.....	17
1.2 Пандемии гриппа в XX столетии.....	21
1.3 Зооантропонозная концепция циркуляции вируса гриппа А.....	22
1.4 Принципы лечения гриппа.....	34
1.5 Иммунные препараты в лечении гриппа.....	41
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....	47
2.1 Общая характеристика пациентов.....	47
2.2 Клинические методы исследования.....	50
2.3 Лабораторные методы исследования.....	50
2.4 Вирусологические методы исследования.....	50
2.4.1 Детекция вирусов гриппа с помощью метода ОТ-ПЦР из назальных смывов пациентов.....	51
2.4.2 Изучение рецепторной специфичности изолированных штаммов.....	53
2.5 Оценка терапевтической эффективности Ингавирина® у взрослых пациентов с неосложненным гриппом А(Н1N1)pdm09 и при осложнении пневмонией.....	55
2.5.1 Оценка терапевтической эффективности Ингавирина® у взрослых пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09, среднетяжелое неосложненное течение.....	56
2.5.2 Оценка эффективности Ингавирина® в комплексной терапии гриппа А(Н1N1)pdm09 и ОРВЗ, осложненных внебольничной пневмонией среднетяжелого течения.....	57
2.6 Методы статистического анализа результатов	

исследования.....	60
<b>Глава 3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>61</b>
3.1 Общая характеристика госпитальных пациентов в эпидемических сезонах 2009-2020 гг.....	61
3.2 Клиническая характеристика гриппа, вызванного вирусом А(Н1N1)pdm09 в 2009-2010 гг. и 2010-2011 гг.....	66
3.3 Эпидемические сезоны (постпандемический период) с преимущественной циркуляцией вируса гриппа А(Н1N1)pdm09.....	91
3.3.1 Сравнительная клиническая характеристика гриппа А(Н1N1)pdm09 и гриппа А(Н3N2).....	110
3.3.2 Грипп А(Н1N1)pdm09, тяжелая форма, осложненная пневмонией, у пациентов в период 2009-2016 гг. Оценка факторов риска.....	115
3.3.3 Оценка взаимосвязи мутаций в гене гемагглютиниона вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 с исходами заболевания.....	126
<b>Глава 4 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ИНГАВИРИН® ГОСПИТАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ГРИППОМ А(Н1N1)PDM09.....</b>	<b>132</b>
4.1 Оценка терапевтической эффективности Ингавирина® у пациентов с неосложненным гриппом А(Н1N1)pdm09.....	132
4.2 Оценка терапевтической эффективности Ингавирина® при гриппе А(Н1N1)pdm09, осложненном пневмонией.....	142
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>153</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>158</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>160</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>161</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>162</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>164</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Грипп остается неконтролируемой инфекцией, несмотря на достижения мировой науки, вакцинопрофилактику и глобальный контроль, осуществляемый Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Ежегодно в мире от гриппа и его осложнений умирает около 650 000 человек. В Российской Федерации, по данным официальной статистики, с 2008 по 2018 гг. от гриппа умерли 3 368 человек [1]. Коэффициент заболеваемости был наиболее высоким в 2009 г. – 419,9 на 100 000 населения. В этот же временной период, когда абсолютно доминировал пандемический вирус А(Н1N1)pdm09, были зарегистрированы высокие показатели смертности (941 случай). В эпидемическом сезоне 2015-2016 гг. также были высокие показатели смертности (852 случая), когда среди циркулирующих эпидемических штаммов преобладал вирус А(Н1N1)pdm09. Академия труда и социальных отношений РФ в 2016 г. оценила потери экономики в 700 млрд. рублей [2, 3].

Пандемия 2009-2010 гг., обусловленная вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09, в отличие от предыдущих пандемий, началась на границе Мексики и США [4]. Вирус обладал новыми антигенными свойствами и в короткий период времени распространился среди иммунного населения 211 стран мира (переболели 1 632 000 человек, умерли 284 500), поставив остро вопросы лечения гриппа [1]. Вирус оказался способен инфицировать нижние дыхательные пути, вызывая пневмонию, и ассоциировался с увеличением числа тяжелых, осложненных форм болезни и летальности. Риск тяжелого течения заболевания многократно возрастал у беременных и лиц с ожирением [5, 6, 7, 8, 9]. К группе высокого риска также относились дети в возрасте до 6 лет, наиболее высокая смертность (1,8 на 100 000 детей) наблюдалась среди детей раннего возраста (от 0 до 12 месяцев) [2].

В Российской Федерации осенью (сентябрь – октябрь) 2009 г. значительно увеличилось количество пациентов с тяжелым течением гриппа, особенно среди беременных и лиц молодого возраста (до 40 лет) [10]. Предельно острой

проблемой лечения пациентов явилось развитие вирусной пневмонии с высоким риском смерти [11]. Наиболее тяжелым осложнением вирус-индуцированной пневмонии являлся острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [12, 13, 14, 15, 16, 17]. Уникальная способность инфицировать нижние дыхательные пути обусловлена смешанной рецепторной специфичностью пандемического вируса к  $\alpha 2$ -6- и  $\alpha 2$ -3-сиалозидам [18, 19, 20, 21, 22, 23].

С появлением пандемического вируса изменилась структура циркулирующих штаммов в последующих эпидемических сезонах. Заболеваемость определялась доминирующим штаммом вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в 2010-2011 гг., 2012-2013 гг. и 2015-2016 гг. В эпидемических сезонах 2011-2012 гг., 2014-2015 гг., 2016-2017 гг., 2017-2018 гг. и 2018-2019 гг. более активным был вирус гриппа А(Н3N2), в то время как вирус гриппа В социркулировал с штаммами вируса гриппа А во всех эпидемических сезонах, но активность его была значительно ниже [24].

В результате масштабных молекулярно-генетических исследований получены доказательства мутации пандемического вируса в организме тяжелых пациентов, не получивших своевременно этиотропную терапию. Базисная противовирусная терапия является предельно важной составляющей комплексного лечения гриппа, позволяющей профилактировать осложнения и уменьшать риск неблагоприятных исходов [11, 25, 26, 27, 28, 29, 30]. Сегодня вопрос о безопасном и эффективном лечении гриппа стоит достаточно остро, учитывая сложную эпидемиологическую ситуацию в мире в связи с заболеваниями людей, вызванных вирусами гриппа А птиц – Н5N1, Н7N9, Н5N6, которые ВОЗ рассматривает как штаммы с вероятным пандемическим потенциалом.

В настоящее время в мире для лечения гриппа применяются высокоэффективные противовирусные препараты из группы ингибиторов нейраминидазы: осельтамивир, занамивир, номидес – осельтамивир, воспроизведенный в РФ. Постоянное внимание ученых к разработке специфических препаратов позволило получить новые противовирусные препараты – перанавир и балоксавир, обладающие высокой терапевтической

эффективностью при гриппе [31, 32]. В последние годы получены убедительные данные о высокой эффективности перамивира при лечении гриппа у взрослых и детей [24, 33, 34]. Вместе с тем серьезной проблемой в лечении гриппа препаратами прямого действия является формирование резистентности к ним циркулирующих вирусов. Ярким примером является 100% резистентность вирусов гриппа А к ремантадину, к которой привели массовое применение препаратов с целью профилактики, нарушение доз и продолжительности курса, а так же длительность циркуляции штаммов с приобретенными генетическими и фенотипическими свойствами [35]. Однако важно отметить, что в настоящее время, по данным ВОЗ, частота резистентных штаммов к препаратам с нейраминидазной активностью составляет менее 1% [36, 37].

Учитывая регистрацию в мире случаев заражения человека вирусом гриппа птиц А(Н5N1) (с 1997 г.), неуклонный рост числа больных и высокую летальность в последующие 25 лет, а также инфицирование людей другими вирусами гриппа А птиц, ВОЗ разработала план противодействия угрозе новой пандемии, включающий разработку вакцин и новых высокоэффективных противовирусных препаратов. Однако следует признать, что вакцинация, при всей ее важности, не всегда является эффективной из-за эволюции вирусов гриппа А вследствие антигенной изменчивости.

Кроме препаратов с прямым действием на этапы репродукции вируса гриппа в клетке, в Российской Федерации для лечения гриппа и ОРВИ применяются средства, повышающие активность неспецифического иммунитета, к которым относятся интерфероны и индукторы интерферонов [38, 39, 40]. Не вызывает сомнения, что в терапии гриппозной инфекции наилучшие результаты дает применение препаратов, влияющих на ранние стадии взаимодействия вируса гриппа с эпителиальными клетками дыхательных путей. Однако перечень этиотропных препаратов невелик, а узкое терапевтическое окно и риск формирования резистентности к ним существенно ограничивают возможности эффективного лечения гриппа. Поиск препаратов с иным механизмом действия при вирусных заболеваниях привел к созданию препаратов группы интерферона и

его индукторов, применяемых при гриппе и ОРВИ другой этиологии [41, 42]. Несмотря на многочисленные клинико-иммунологические исследования, подтверждающие терапевтическую и профилактическую эффективность этой группы препаратов при ОРВИ, вопрос о целесообразности применения их для лечения гриппозной инфекции остается дискуссионным.

В 2008 г. в России для лечения и профилактики гриппа был зарегистрирован препарат Ингавирин<sup>®</sup>, обладающий антивирусной и иммунорегуляторной активностью [43, 44].

Все вышеизложенное позволило сформулировать цель и задачи исследования, результаты которого представлены в настоящей работе.

### **Степень разработанности темы**

Основанием для проведения диссертационной работы стала развернувшаяся в мире в 2009 г. пандемия гриппа, этиологически связанная с вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09, обладающим двойной рецепторной специфичностью. Анализ научной литературы показал, что такие вопросы как правильная оценка тяжести состояния пациентов и выработка тактики оказания медицинской помощи, начиная с амбулаторного этапа, разработка диагностического алгоритма, оценка предикторов тяжести заболевания в первые дни инфекции с рациональной терапией на разных стадиях заболевания были недостаточно освещены.

В работах отечественных и зарубежных исследователей — А.Г. Чучалина (2010 г.), Л.В. Колобухиной (2012 г.), Е.И. Бурцевой (2010 г.), С.Н. Авдеева (2010 г.), А.А. Зайцева (2010 г.), Puzelli S. (2010 г.), Rello J. (2009 г.), Zimmer S.M. (2009 г.) — показаны особенности клинической картины гриппа в период пандемии 2009-2010 гг., освещены вопросы диагностики, лечения и разработан алгоритм оказания медицинской помощи при осложненном течении гриппа. Особое значение имеют результаты изучения молекулярно-генетических свойств пандемического вируса и взаимосвязи выявленных изменений с тяжестью гриппозной инфекции, полученных отечественными учеными [Д.К. Львов, 2011; М.Ю. Щелканов, 2012; А.Г. Прилипов, 2015; С.В. Альховский, 2016]. Необходимо

отметить, что в научной литературе сравнительная клиническая оценка гриппа А(Н1N1)рdm09 в период пандемии и следующих эпидемических сезонов представлена в единичных сообщениях. Недостаточно освещены вопросы взаимосвязи тяжелых форм заболевания с мутациями вируса и с отсутствием ранней противовирусной терапии. Кроме этого, в настоящее время нет единого мнения о возможности применения препаратов с непрямым механизмом действия в лечении гриппа. В связи с вышеизложенным вопросы диагностики, разработки новых подходов в лечении гриппа и его осложнений сохраняют свою актуальность.

### **Цель исследования**

Изучить особенности клинической картины гриппозной инфекции, вызванной новым пандемическим вирусом А(Н1N1)рdm09, в период 2009-2020 гг., оптимизировать противовирусную терапию и лечение бактериальных осложнений.

### **Задачи исследования**

1. Сравнительная характеристика клинической картины гриппа А(Н1N1)рdm09 у госпитальных пациентов в период пандемии и в последующих эпидемических сезонах с 2011 по 2020 гг.
2. Оценка факторов риска тяжелого течения и летальности пациентов с гриппом А(Н1N1)рdm09.
3. Изучение рецепторной специфичности изолированных штаммов вируса гриппа А(Н1N1)рdm09 и проведение анализа взаимосвязи с клинической формой заболевания.
4. Оценка терапевтической эффективности препарата Ингавирин® у взрослых пациентов с гриппом А(Н1N1)рdm09 среднетяжелой формы заболевания.
5. Оценка эффективности препарата Ингавирин® в комплексной терапии гриппа А(Н1N1)рdm09, осложненного бактериальной инфекцией (внебольничной пневмонией).



## Научная новизна

Представлена клинико-патогенетическая характеристика гриппа (среднетяжелая форма, неосложненное течение), вызванного вирусом А(Н1N1)рdm09 в период с 2009 по 2020 гг. Установлено, что в пандемическом периоде в возрастной структуре госпитальных пациентов преобладали лица до 30 лет и клиническая картина заболевания характеризовалась интоксикацией, поражением дыхательных путей и диареей.

Показано, что основной причиной летальных исходов в пандемический период явилась вирус-индуцированная пневмония, острая дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

С помощью секвенирования вирус-специфической РНК у штамма вируса гриппа А(Н1N1)рdm09, выделенного из секционного материала умершего пациента, идентифицированы аминокислотные замены (D/G) 222 и (R/Q) 223, способствующие увеличению пневмотропности вируса гриппа вследствие преобладания  $\alpha$ 2-3 специфичности.

Выявлено статистически значимое увеличение риска тяжелого течения и летальности у пациентов с ожирением, независимо от возраста, и хроническим алкоголизмом у лиц старше 40 лет. Также установлено влияние на течение и исход гриппа таких факторов как поздние сроки госпитализации и отсутствие противовирусной терапии в ранние сроки болезни.

Показана терапевтическая эффективность препарата Ингавирин<sup>®</sup> кислоты в комплексной терапии среднетяжелой формы гриппа А(Н1N1)рdm09, осложненного пневмонией. Критерием эффективности считали сокращение периода лихорадки, уменьшение симптомов интоксикации, снижение риска развития осложнений. Снижение вирусной нагрузки и сокращение сроков элиминации вирусов в динамике лечения свидетельствовали о противовирусном эффекте препарата.

Доказана целесообразность включения препарата Ингавирин<sup>®</sup> в комплексную терапию гриппа, осложненного бактериальной инфекцией. Полученные данные

позволяют рекомендовать Ингавирин® пациентам с гриппом, включая грипп, осложненный пневмонией.

Разработан алгоритм обследования и лечения пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09, учитывающий эпидемиологический анализ, этиологическую роль вируса в текущем эпидемическом сезоне, коморбидный фон и факторы риска, включающий оценку клиническо-лабораторных данных с оценкой дыхательной недостаточности и назначение терапии в зависимости от риска развития осложненного и неосложненного течения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные новые данные о клинико-патогенетической характеристике гриппа, вызванного вирусом A(H1N1)pdm09, дополняют знания о особенностях течения тяжелой формы гриппа, характеризующейся развитием первичной (вирусной) пневмонии.

На современном методическом уровне представлена характеристика, частота и структура осложнений гриппа и установлена связь риска тяжелого течения и летального исхода с отсутствием противовирусной терапии в ранние сроки болезни, поздними сроками госпитализации и сопутствующей патологией.

Разработанный алгоритм обследования и лечения пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 как неосложненным, так и при развитии бактериальных осложнений, с учетом персонифицированного подхода, позволяет в оптимально короткие сроки провести диагностику и своевременно обеспечить экстренное оказание медицинской помощи категории пациентов с прогностически высокими факторами риска тяжелого течения и летального исхода.

В Государственную коллекцию вирусов (ГКВ) Института вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ депонированы штаммы вирусов гриппа A/IV-Moscow/115-T2013, A/IV-Moscow/115-B2013 и A/IV-Moscow/115-L2013, содержащие аминокислотные замены, нуклеотидные последовательности штаммов аннотированы в GenBank 26 апреля 2013 г. Депонированные штаммы

могут быть использованы для разработки вакцин, тест-систем, а также для научно-исследовательских целей.

Назначение препарата Ингавирин® в суточной дозе 90 мг (1 раз в сутки) в первые 24-36 часов болезни пациентам с гриппом А(Н1N1)pdm09 среднетяжелой формы и не имеющих факторов риска тяжелого течения позволяет сократить период лихорадки, уменьшить симптомы интоксикации, профилактировать развитие осложнений. Терапевтический эффект подтвержден уменьшением уровня вирусной нагрузки и сокращением сроков элиминации вируса.

Полученные результаты послужили основой разработанных методических рекомендаций: №52 «Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным», утвержденных Департаментом здравоохранения Москвы в 2017 г., и № 64 «Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: принципы выбора препаратов для лечения (доказательная медицина) и схемы назначения, алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Специфическая профилактика гриппа», утвержденных Департаментом здравоохранения Москвы в 2019 г. и введены в лечебную практику отделений респираторных инфекций ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ».

Результаты исследования внедрены в работу отдела вирусных гепатитов и клинической вирусологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ (акт о внедрения от от 04.12.2024 г.) и в работу ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» (справка о внедрении от 11.12.2023г.)

### **Методология и методы исследования**

Методология диссертационной работы соответствует поставленной цели исследования. Исследование особенностей клинического течения гриппа А(Н1N1)pdm09 выполнено по типу скрининга. Дизайн клинических исследований простой сравнительный с использованием клинических, лабораторных и статистических методов исследования. Диссертационное исследование по теме «Грипп А(Н1N1)pdm 09: клиническо-вирусологическая характеристика в

эпидемические сезоны 2009-2020 гг., стратегии противовирусной терапии» одобрено этической экспертизой Комитета по этике ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» (протокол № 6 от 16 декабря 2013 г.).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Клиническая картина гриппа А(Н1N1)pdm09 (среднетяжелая форма, неосложненное течение) характеризовалась интоксикацией, поражением дыхательных путей и диареей. Сравнительная оценка частоты симптомов гриппа в периоды 2009-2011 гг. и последующие эпидемические сезоны не выявила существенных различий. В возрастной структуре госпитальных пациентов в период с 2009 по 2011 г. преобладали лица молодого (62,9%) и среднего возраста (34,1%). В эпидемических сезонах в период с 2015 по 2020 гг. увеличилось число госпитализированных пациентов старше 51 года ( $p < 0,001$ ).
2. Вирус-индуцированное поражение легких являлось наиболее частой причиной летальных исходов в пандемический период (2009-2011 гг.). В возрастной структуре умерших пациентов лица в возрасте до 50 лет составили 75%, из них до 30 лет – 41,7%. Увеличение летальности у пациентов старше 50 лет отмечено в эпидемическом сезоне 2015-2016 гг. (55,6%).
3. Применение препарата Ингавирин® в первые 24-36 часов гриппозной инфекции позволяет сократить продолжительность интоксикации, катаральных явлений, минимизировать осложнения и сократить длительность заболевания. Терапевтическая эффективность препарата коррелировала со снижением вирусной нагрузки и сокращением сроков элиминации вирусов в динамике лечения.
4. Доказана эффективность препарата Ингавирин® в комплексной терапии пневмонии, осложнившей среднетяжелую форму гриппа А(Н1N1)pdm09.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов подтверждается большим количеством объектов исследования, объемом клинико-лабораторных методов диагностики,

современными молекулярно-генетическими методами исследования, методами статистического анализа, соответствующих цели и поставленным задачам диссертационной работы.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, подразделение «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского»: «Оценка рисков современного эпидемического процесса при гриппе и ОРВИ с разработкой ответных мер» № ААА-А18-118051490140-2.

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Ученого совета ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России 31 марта 2014 года, протокол № 1.

Результаты исследования представлены в статьях, лекциях, научных конференциях и конгрессах с международным участием, доложены и обсуждены на ежегодных Научно-практических конференциях «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, 2009 г., 2010 г., 2011 г., 2012 г., 2013 г., 2014 г., 2016 г., 2017 г.), на XXXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013 г.), на IV Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики», посвященной памяти Н. Р. Иванова (Саратов, 2013 г.), II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2015 г.), на Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2016 г.), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и паразитологии» (Узбекистан, Бухара, 2022 г.; Ургенч, 2023 г.), XV Ежегодном Всероссийском конгрессе «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2023 г.), Международной научно-практической конференции «Инфекционные болезни — междисциплинарные вопросы гастроэнтерологии, пульмонологии» (Узбекистан, Фергана, 2023 г.).

Материалы диссертационного исследования были доложены и представлены к апробации в отделе вирусных гепатитов и клинической вирусологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Работа рекомендована к защите (Протокол заседания отдела вирусных гепатитов и клинической вирусологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России от 14 декабря 2023 г. № 5).

Статистическую обработку результатов, полученных в ходе исследования, осуществляли с использованием IBM SPSS Statistics ver. 26 (USA); параметрические методы: вычисление t-критерия Стьюдента. Для проверки достоверности гипотез использовались непараметрические критерии Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия между параметрами считались достоверными при  $p < 0,05$ . Сравнение частотных характеристик проводили с использованием переменной  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Различия считали статистически значимыми при вероятности  $>95\%$  ( $p < 0,05$ ).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Согласно Приказу Минобрнауки России от 24.02.2021 № 118 "Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, и внесении изменения в Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденное приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 10 ноября 2017 г. № 1093" (Зарегистрировано в Минюсте России 06.04.2021 № 62998), диссертационное исследование соответствует формуле специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни, пункты 1.2.3.4.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Данные, полученные в ходе исследования, внедрены в практику работы отделений респираторных инфекций ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» (справка о внедрении от 11.12.2023г.) и в практику учебной и научной работы ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ (акт о внедрении от 04.12.2023 г.). Основные результаты диссертационного исследования поэтапно доложены на научно-практических

конференциях, предложен разработанный алгоритм обследования и лечения пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 как неосложненным, так и при развитии бактериальных осложнений.

### **Личный вклад автора**

Автором осуществлена организация научных исследований по всем разделам диссертационной работы: отбор пациентов, лечение, динамическое наблюдение в течение госпитального периода, забор биологического материала, оценка клинических, лабораторных данных и результатов лечения. Автором проведен сравнительный анализ особенностей течения гриппа А(Н1N1)pdm09 у госпитальных пациентов, проанализированы риски тяжелых форм гриппа. На основании полученных результатов автором проведен статистический анализ, сформулированы основные научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Молекулярно-генетические исследования проведены совместно с отделом экологии вирусов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, подразделение Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского (руководитель – академик РАН Д.К. Львов) и сотрудниками отдела: д.б.н., проф. Щелкановым М.Ю. (лаборатория экологии вирусов), д.б.н. Прилиповым А.Г. (лаборатория молекулярной генетики), член-корр. РАН Альховским С.В. (лаборатория биотехнологии), д.м.н., проф. Бурцевой Е.И. (лаборатория этиологии и эпидемиологии гриппа).

### **Публикации**

Основные научные результаты по теме диссертации опубликованы в 9 научных работах, в том числе 3 статьи, опубликованы в журналах из перечня международной базы цитирования (Scopus/WOS/PabMed), 2 статьи в журналах RSCI, 1 статья рекомендованном ВАК Российской Федерации и РУДН.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 195 страницах, включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследования», 4 главы собственных исследований, заключения, выводы и практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список использованной литературы, который содержит 294 литературных источников (144 отечественных и 150 зарубежных). Работа иллюстрирована 39 таблицами, 42 рисунками и 8 клиническими примерами.



## Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ежегодные эпидемии и пандемии гриппа, возникающие с периодичностью 20-40 лет, имеют глобальное значение. Актуальность проблемы обусловлена экономическими и социальными потерями общества как при высоком уровне экономического развития, так и в развивающихся странах [3]. Социальную и медицинскую значимость проблемы подчеркивают не только прямые потери в период эпидемии гриппа, но и отсроченная смертность пациентов из групп риска в результате декомпенсации хронических заболеваний после перенесенного гриппа, которая рассматривается как «избыточная смертность» [45].

Предполагается, что первая документированная эпидемия гриппа в истории относится к 1510 г. Однако уверенно отождествлять ее с гриппом не представляется возможным из-за отсутствия достоверного этиологического агента этой и других вспышек того времени. Вирусная этиология гриппа была установлена в 30-е годы XX столетия, когда американский исследователь Ричард Шоуп изолировал вирус гриппа А от свиней (1930 г.). Изоляция вируса гриппа от людей была осуществлена тремя учеными: В. Смитом, К. Эндрюсом, П. Лейдлоу в 1933 г. С этого времени началось системное изучение вируса на высокочувствительной модели, которыми являлись хорьки. Были изучены основные свойства вирусов гриппа А и методы его идентификации. В конце 30-х годов прошлого столетия доказана этиологическая роль вируса гриппа А в пандемии 1918-1919 гг., о чем свидетельствовало обнаружение нейтрализующих антител в сыворотках крови людей, переболевших «испанкой». Изучение пандемий и эпидемий XX столетия позволило сделать основополагающие открытия в области экологии и эволюции вирусов гриппа А — доказать возможность обмена генетическим материалом в условиях широкого распространения вирусов гриппа А среди млекопитающих и птиц [46, 47, 48, 49, 50]. Обладая экологической пластичностью, вирусы гриппа А способны преодолевать межвидовой барьер и вызывать крупномасштабные эпидемии и пандемии в популяции неиммунного населения [51].

## 1.1 Этиология гриппа: строение вируса гриппа А и взаимодействие с клеткой

Вирусы гриппа А относятся к роду *Influenza A* (семейство *Orthomyxoviridae*), включающему вирусы с 16 подтипами гемагглютинина (НА) и 9 подтипами нейраминидазы (NA). В человеческой популяции циркулируют штаммы с тремя подтипами НА и двумя подтипами NA, все остальные комбинации (115 вариантов) НА и NA изолированы от птиц и млекопитающих [52]. Вирус гриппа А имеет сферическую форму диаметром 100 нм, липопротеиновую оболочку, которую пронизывают три поверхностных белка, два из которых являются вирусными гликопротеидами – НА и NA (рисунок 1).

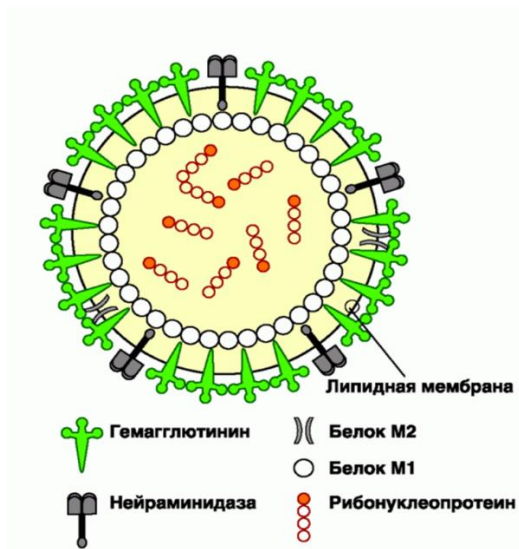


Рисунок 1 – Схематическое строение вируса гриппа

Гемагглютинин образован тремя, а нейраминидаза – четырьмя молекулами белка. НА является высокоспецифичным белком, к которому вырабатываются противовирусные антитела. Функция НА при взаимодействии с клеткой заключается в слиянии вируса с клеточной мембраной, в результате чего вирус проникает в клетку и инициирует инфекционный процесс. NA – это фермент, который обеспечивает выход вирусного потомства из клетки. Детерминантой для вирусов гриппа (А и В) является сиаловая кислота, ее устранение ферментом NA необходимо для распространения вирусных частиц от клетки к клетке [52]. НА и NA определяют подтип вируса гриппа.

Третьим белком, пронизывающим липидную оболочку вируса гриппа А, является М2. Функция белка М2 при взаимодействии с клеткой очень важна и заключается в инициации притока ионов водорода в вирусную частицу, что абсолютно необходимо для проникновения вируса в цитоплазму клетки хозяина. Матриксный белок М1 выстилает внутреннюю сторону липидной оболочки вируса и играет важную роль в сборке вирусной частицы.

Нуклеокапсид представлен двумя спиралями, содержит, кроме РНК отрицательной направленности, еще 4 вирусных белка: NP, PB1, PB2 и PA. Белок NP – основной вирусный белок, формирующий субъединицы капсида [53]. Белки PB1, PB2, PA являются компонентами репликативного комплекса вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы и осуществляют транскрипцию и репликацию вирусного генома. Геном вируса гриппа А представлен сегментарной РНК, 8 сегментов которой кодируют определенные белки вируса. Два первых сегмента кодируют белки PB1 и PB2, третий – белок PA и осуществляют транскрипцию и репликацию вируса. Четвертый сегмент кодирует HA, молекула которого представлена единой полипептидной цепью, подвергающейся протеолитическому расщеплению на две субъединицы – HA1 и HA2, связанные между собой дисульфидной связью (только расщепленная молекула HA способна взаимодействовать с клеточной мембраной). Пятый сегмент кодирует белок NP, каждая молекула которого связана с 24 нуклеотидами. Шестой сегмент кодирует белок NA. Тетромер NA содержит две пары молекул NA, соединенных дисульфидной связью. Седьмой сегмент РНК-вируса кодирует белки М1 и М2. Белок М1 в вирионе является внутренним белком оболочки, белок М2 формирует канал для транспорта ионов водорода внутрь вирусной частицы гриппа А. Восьмой сегмент кодирует белки NS1 и NS2: с белком NS1 связано противодействие противовирусному эффекту интерферона, белок NS2 экспортирует синтезированные нуклеокапсиды из клеточного ядра в цитоплазму. Каждый из 8 сегментов РНК является РНК-полимеразным комплексом, что дает возможность каждому сегменту самостоятельно реплицироваться в клетке и легко обмениваться генетическим материалом с образованием вирусов-реассортантов

[54]. Вирусы, вызвавшие пандемии в XX веке, являлись результатом реассортации вирусов гриппа человека и птиц. Так, высоковирулентный вирус гриппа птиц А(Н5N1) является реассортантом, содержащим генетический материал вирусов гриппа человека и птиц, а вирус, вызвавший пандемию в 2009-2010 гг., – реассортантом двух генетических линий вируса гриппа свиней, который в процессе эволюции приобрел и птичьи гены [55].

При взаимодействии вируса гриппа А с клеткой выделяют следующие основные процессы: внедрение вируса в клетку, процесс дисрегуляции клеточного метаболизма и вирусиндуцированная трансформация или гибель клетки, репликация вируса и клеточная защита – система интерферона.

Инфекционный процесс начинается с взаимодействия вируса с клеточной мембраной, рецепторный остаток HA1 связывается с концевым остатком сиаловой кислоты. Вход в клетку («раздевание») вируса гриппа происходит методом рецепторного эндоцитоза, когда вирус, используя плазматическую мембрану, входит в эндоцитарную вакуоль и выходит из нее, используя тот же механизм. Вирус адсорбируется на клеточных рецепторах, происходит слияние вирусной мембраны со стенкой вакуоли, далее нуклеокапсид выходит в цитоплазму и транспортируется в ядро клетки. Слияние вирусной мембраны со стенкой вакуоли возможно только при низких (кислых) значениях pH. Процесс проникновения вируса в клетку путем рецепторного эндоцитоза получил название «раздевание вируса». Трансляция и репликация генома происходит в ядре внутри нуклеокапсида. NS и NP белки получили название «ранних», т.к. синтезируются РНК на ранней стадии. Белки HA, NA и M1 синтезируются из ядра нуклеокапсида на поздней стадии. Транспортируются в цитоплазму, выходят из клетки путем почкования.

Клеточный тропизм вирусов гриппа А и их сродство к различным рецепторам лежат в основе понимания различия патогенеза вируса гриппа у человека и птиц [56, 57]. Вирусы гриппа, циркулирующие в человеческой популяции и легко передающиеся воздушно-капельным путем, находят «свои» рецепторы в клетках цилиндрического эпителия верхних дыхательных путей, используя  $\alpha 2-6$  тип

связей к гликопротеидам с терминальным остатком сиаловой кислоты. В отличие от них вирусы гриппа птиц используют  $\alpha 2$ -3 тип связи с остатком сиаловой кислоты в клетках нижних дыхательных путей и кишечника, что не позволяет вирусу передаваться воздушно-капельным путем от человека к человеку.

Рецепторная специфичность лежит в основе процесса адаптации вируса гриппа А к воздушно-капельному пути передачи. Вирусы, адаптированные к популяции птиц, специфичны к полисахаридам, терминированным Neu5Ac $\alpha 2$ -3Gal-дисахаридом ( $\alpha 2$ -3-сиалозидам), в то время как эпидемические штаммы – к полисахаридам, терминированным Neu5Ac $\alpha 2$ -3Gal-дисахаридом ( $\alpha 2$ -6-сиалозидам) [58, 59, 60].

## 1.2 Пандемии гриппа в XX столетии

Непредсказуемо возникшие пандемии как правило приносят странам большие медицинские и социальные проблемы и требуют от системы здравоохранения концентрации сил и средств для борьбы с инфекцией.

В XX веке человечество пережило три крупных пандемии: «испанку» (1918-1919 гг.), «азиатский» грипп (1957-1959 гг.) и «гонконгский» (1968-1970 гг.), этиологическим фактором которых были вирусы гриппа А.

«Испанка» ознаменовала собой начало XX века и унесла около 100 млн жизней. Причиной смерти в основном являлась тяжелая дыхательная недостаточность, развившаяся вследствие массивного поражения легких [61]. При последующих пандемиях XX столетия летальность была значительно ниже и регистрировалась чаще у лиц старшей возрастной группы [62, 63].

Современные методы молекулярно-генетического анализа при изучении пандемических штаммов позволили установить антигенно родственные связи вирусов гриппа А/Н2N2 (1957-1958 гг.) и А/Н3N2 (1968-1970 гг.) с вирусами гриппа А млекопитающих и птиц, а также показали принадлежность возбудителя «испанки» к вирусу гриппа А, субтипу Н1N1, который в последующие 30 лет,

уже антигенно измененный в результате дрейфа, вызывал эпидемическую заболеваемость в период с 1936 по 1952 г. [64].

### **1.3 Зооантропонозная концепция циркуляции вируса гриппа А**

Основоположниками зооантропонозной концепции являются выдающиеся ученые Д.К. Львов (Россия), Г. Лавер (Австралия) и Р. Вебстер (США). Многолетние комплексные научные исследования, направленные на изучение экологии вируса гриппа А, позволили прийти к пониманию важных ключевых принципов, лежащих в основе природной очаговости вируса гриппа А [65].

В 70-е годы XX столетия в СССР академиком Д.К. Львовым была разработана платформа мониторинга в различных экосистемах с целью изучения эволюции вирусов гриппа А в процессе взаимодействия вирусов с популяциями диких птиц и домашних животных, что имело огромное значение в понимании ключевых принципов формирования новых штаммов вирусов гриппа А, обладающих эпидемическим и пандемическим потенциалом [66]. Кроме того были раскрыты и сформулированы закономерности обмена вирусов генетическим материалом в пределах одной популяции с образованием новых биологических вариантов, что позволило разрабатывать подходы к прогнозированию эпидемических ситуаций [67].

#### **Основные положения зооантропоножной концепции гриппа А**

- все возможные варианты вируса гриппа А либо уже циркулируют в популяции диких птиц (которые являются его природным резервуаром), либо могут быть получены из этих вариантов путем реассортации, рекомбинации или генетического дрейфа;
- непрерывная циркуляция вируса гриппа А в его природном резервуаре достигается в результате хронизации инфекции и популяционных взаимодействий;
- вирусы гриппа А, преодолевая межвидовые барьеры, могут проникать в популяции других хозяев за пределами своего природного резервуара;

- вирус может адаптироваться к новым хозяевам за пределами своего природного резервуара и длительное время циркулировать в популяции новых хозяев;
- преодоление вирусом межвидового барьера и адаптация к новым хозяевам может вызывать среди них массовые заболевания (вплоть до пандемий и эпизоотий) вследствие отсутствия коллективного иммунитета против соответствующих вирусных вариантов.

Однако зооантропонозная концепция не была принята рядом ученых в России, утверждавших, что грипп является чистым антропонозом. Основные положения антропонозной теории были сформулированы на основании серологических исследований в эпидемические и межэпидемические периоды с выводом о непрерывности эпидемического процесса и сохранении вируса гриппа среди людей [68]. Достоверность зооантропонозной теории многократно подтверждалась изоляцией вируса гриппа А от птиц и млекопитающих в период многочисленных эпизоотий. В масштабных исследованиях доказана способность вирусов гриппа А птиц преодолевать межвидовой барьер и передавать генетический материал вируса с образованием штаммов-реассортантов, явившихся причиной всех пандемий XX столетия и первой пандемии в новом столетии (2009-2010 гг.) [51, 55, 69, 70, 71].

В истории человечества самой драматичной была пандемия 1918-1919 гг. По разным оценкам, в мире погибло от 50 до 100 млн человек [72]. Катастрофический характер пандемии был связан с высокой смертностью от первичной вирусной пневмонии с развитием геморрагического отека легких [61, 73, 74]. Абсолютное большинство заболевших и умерших были в возрасте от 20 до 45 лет [62, 75, 76]. При аутопсии определялись вздутые легкие с участками ателектазов и воспаления, получившие название «пестрого легкого» [65, 77, 78, 79]. Из биоматериала больных, умерших после 5-го дня болезни, изолировали пневмококк и гемофильную палочку [80].

Первая волна пандемии началась весной и не вызывала тревоги, летальные случаи были редки. Вторая волна характеризовалась высокой контагиозностью, быстротой распространения, быстротечностью заболевания и высокой летальностью (рисунок 2).

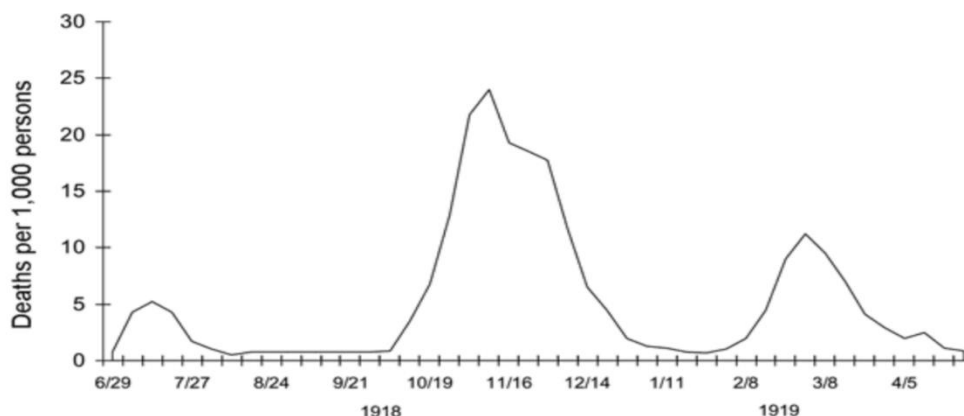


Рисунок 2 – Две волны в период пандемии 1918-1919 гг. (<https://medicalxpress.com>)

Несомненно, ситуацию усугубляли тяжелые социальные условия: в России это было время гражданской войны, когда скученность молодых солдат, являющихся идеальной целью поражения вирусом, привело к потерям от гриппа более масштабным, чем от военных действий (рисунок 3) [81].



Рисунок 3 – Жертвы гриппа в больнице скорой помощи в Форт-Райли, штат Канзас, в 1918 году (©Фото: Википедия)

По официальным данным, в мире за период пандемии переболело около 30% населения. Огромное число переболевших, формирование постинфекционного



иммунитета и дальнейший антигенный дрейф привели к образованию точечных мутаций в гемагглютинине. В последующие годы в мире, включая СССР, были документированы несколько вспышек, вызванных пандемическим вирусом. Изоляция вируса гриппа А от больных людей в 1933 г. положила начало системному изучению проблемы гриппа в мире. В СССР впервые вирус гриппа А был изолирован А.А. Смородинцевым в 1936 г. [82].

Вторую пандемию XX столетия мир встретил уже подготовленным: были накоплены определенные знания о вирусах гриппа, появились вакцины, а наступление эры антибиотиков имело решающее значение в лечении бактериальных пневмоний, часто осложняющих течение гриппозной инфекции. Огромную роль сыграло создание ВОЗ в 1947 г. системы слежения за гриппом, что позволило объединить ведущих вирусологов многих стран для совместных исследований, направленных на изучение гриппа и профилактику эпидемий.

Пандемия «азиатского» гриппа получила название по месту возникновения в Китае. Вирус был выделен в Сингапуре и Японии, прототипный штамм – A/Singapore/1/57(H2N2). Вирус являлся реассортантом гриппа птиц и человека, доминировал в 1957 г., но в 1958 г., в период второй волны, наряду с вирусом гриппа А(H2N2) стал циркулировать вирус гриппа В.

Начало пандемии 1957 г. было стремительным, с быстрым вовлечением многих стран за короткий промежуток времени. Пандемия имела две волны, и если в первую в основном болели дети и лица молодого возраста, то во вторую основная заболеваемость и смертность была у лиц старшей возрастной категории, как правило имеющих сопутствующие заболевания [62, 63].

В СССР переболело от 30 до 50% населения [83]. В сравнении с «испанкой», смертность в период этой пандемии была значительно ниже и составила 1 млн человек [84]. Пандемический цикл 1957 г. закончился к декабрю 1959 г., когда заболеваемость снизилась по всему миру.

В 50-е годы XX столетия в мире начались масштабные исследования по изучению эволюции вируса. В СССР сотрудники созданного в послевоенные годы Института вирусологии им. Д.Н. Ивановского АМН СССР под руководством

академика В.М. Жданова и академика Д.К. Львова внесли большой вклад в изучение вопросов эволюции, экологии вирусов гриппа, эпидемиологии и профилактики гриппа, проводились масштабные работы по созданию противогриппозных вакцин [85]. С 1957 г. и по настоящее время в институте действует сотрудничающий с ВОЗ Центр экологии и эпидемиологии гриппа (руководитель академик Д.К. Львов).

Третья пандемия в XX столетии возникла в 1968 г., в Гонконге (Китай), когда заболели 500 тысяч человек, затем пандемия распространилась по всему миру и имела три волны. Прототипным являлся штамм вируса гриппа A/HongKong/1/68(H3N2), который по неизменной нейраминидазе обладал сходством с возбудителем предыдущей пандемии, A(H2N2) [86, 87, 88]. Пандемический вариант вируса гриппа A/HongKong/1/68(H3N2) возник как результат реассортации вирусов гриппа птиц и человека [89]. Особенностью пандемии с точки зрения эпидемиологии являлось постепенное вовлечение территорий и стран мира с разной активностью эпидпроцесса. Например, грипп, завезенный солдатами в США из Вьетнама, отличался тяжелым течением и высокой смертностью лиц старшего возраста от бактериальной пневмонии, осложнившей течение гриппа [81]. После пандемического цикла вирус гриппа A(H3N2) продолжал циркулировать в популяции людей, вызывая различные по масштабу эпидемии.

Особенности циркуляции вируса гриппа А в межпандемические периоды вызывали огромный интерес у биологов, вирусологов и эпидемиологов. Еще в 1938 г. американские ученые Т. Magill и Т. Francis показали изменчивость вируса гриппа А и его значительное отличие от прототипных штаммов в ходе эпидемического процесса [90]. Глобальный мониторинг за гриппом, разработанные вирусологические и серологические исследования, а также эпидемиологические наблюдения показали более благоприятное течение гриппозной инфекции, снижение частоты осложнений и летальности в межпандемические периоды. Установленное качественное отличие характеристики эпидемических вспышек между пандемиями было связано с

изменениями биологических свойств циркулирующих штаммов в ходе эпидемического процесса. Крупная вспышка 1977-1978 гг. (по масштабам близкая к пандемии) началась в России в ноябре 1977 г. и этиологически была связана с вирусом гриппа А(Н1N1), антигенно близким штамму A/Fort Monmouth/1/47(Н1N1), циркулировавшему за 37 лет до него (1940 г.). Длительная циркуляция вируса гриппа среди людей приводила к увеличению популяционного иммунитета в основном у лиц молодого возраста и детей. Эпидемия 1977-1978 гг. характеризовалась социркуляцией вирусов гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В, что сохраняется до настоящего времени и определяет особенности этиологии эпидемических вспышек гриппа последних лет [91].

В 2009 г., практически через 40 лет после последней пандемии, ВОЗ объявила о начале новой пандемии, этиологическим фактором которой выступал вирус гриппа А субтип Н1N1 sw1. Новый пандемический штамм являлся реассортантом двух генотипов вируса А(Н1N1) свиней – «американского» и «евразийского» [92, 93, 94].

Изоляция вируса гриппа А от свиней была впервые выполнена R. Shoupe в 1930 г. [95]. Более 20 лет «истинные» свиные штаммы, адаптированные к организму свиней, вызывали только эпизоотии в популяции свиней [55]. С 1956 г. появилась информация о случаях заражения людей при уходе за животными, однако ни в одном случае вирус другому человеку не передался. Через 20 лет, в 1976 г., среди военнослужащих в Форт-Дикси (США) возникла вспышка респираторного заболевания. Как установлено, вспышка носила смешанный характер: были диагностированы аденовирусная инфекция и сезонный грипп А/Виктория. Однако у четырех заболевших новобранцев был изолирован штамм свиного гриппа, который по своим свойствам был идентичен возбудителю пандемии 1918 г. Один 18-летний солдат умер в первые сутки болезни от быстро прогрессирующей пневмонии. Масштабные лабораторные исследования сывороток личного состава лагеря показали, что 500 человек имели антитела к вирусу свиного гриппа, в то время как гражданское население Нью-Джерси не имели [93, 96]. Таким образом, вирус свиного происхождения, вызвав небольшую

вспышку в 1976 г., не вышел за пределы Форт-Дикса. В последующие годы подтверждались редкие случаи заболевания, вызванного вирусом гриппа А, подобного свиному – A/New Jersey/8/76 (H1N1) (один человек умер в 1982 г.) [97].

Более 40 лет потребовалось вирусу, чтобы массово преодолеть межвидовой барьер и вызвать пандемию. Местом, где зародилась первая в XXI веке пандемия (2009-2010 гг.), стала Мексика (г. Ла-Глория, шт. Веракрус), где в марте 2009 г. возникла вспышка респираторного заболевания неизвестной этиологии с вовлечением 60% населения. 30 марта в г. Сан-Диего (США, шт. Калифорния) от больного ребенка был изолирован вирус гриппа А, субтип которого сначала был неизвестен, но 14 апреля изолят был определен как вирус гриппа А(H1N1)sw1 – прототипный штамм A/California/04/09 [52]. Вирус А(H1N1)sw1 являлся реассортантом двух генетических линий вируса классического гриппа свиней – американского и евразийского генотипов. Шесть сегментов – PB2, PB1, PA, HA, NP, NS – вирус приобрел от американского, а 2 – NA и М – от европейского генотипа, и так же, как все вирусы гриппа А, имел генетический материал от вируса гриппа птиц и человека (рисунок 4). Вирус вытеснил из циркуляции эпидемический штамм вируса гриппа А(H1N1).



Рисунок 4 – Схема реассортации американского и евразийского генотипов вируса гриппа А свиней [87]

В результате эволюции вирус гриппа A(H1N1)sw1 приобрел  $\alpha$ 2-6 специфичность. Murray R.J. с соавторами (2010 г.) описал передачу вируса, обладающего пандемическим потенциалом, от человека к человеку воздушно-капельным путем [98]. В период с апреля по июнь 2009 г., по мере сообщений о вспышках гриппа, уровень пандемической опасности в мире повысился с 3 до 5 уровня. Так, в Мексике за этот период более 5 тыс. человек заболели гриппом, вызванным вирусом A(H1N1)sw1, 97 (1,9%) из них умерли [99]. Когда ВОЗ 11.06.2009 г. объявила пандемию, заболеваемость с разным уровнем летальности уже регистрировалась в 27 странах [5, 55]. Основная заболеваемость регистрировалась у лиц молодого и среднего (до 50 лет) возраста [100].

В Российской Федерации (Москва) первая изоляция штамма пандемического вируса гриппа подобного свиному A/IV-Moscow/01/2009 (H1N1)sw1 от пациента 28 лет, прибывшего из США, документирована 24 мая 2009 г. Анализ первичной последовательности генов изолята выявил его близкое родство со штаммами, изолированными в Нью-Йорке. Вместе с тем при анализе первичной последовательности генов вируса A/IV-Moscow/01/2009 (H1N1)sw1 было показано, что, в отличие от других изолированных штаммов, имела место замена в NA-гене кодона GAC на GGC, что привело к замене аспарагиновой кислоты на глицин и аспарагин [93]. Результатом этой мутации в сайте 222 NA1 явилась способность вируса поражать клетки нижних дыхательных путей, содержащих  $\alpha$ 2-3 рецепторы, и индуцировать развитие первичной вирусной пневмонии. На основании этого факта академиком Д.К. Львовым был сделан вывод о «последовательных пассажах в организме инфицированных людей», что неоднократно подтверждалось в ходе пандемии [101].

В Российской Федерации в сентябре – декабре 2009 г., после периода, когда преобладали завозные случаи пандемического гриппа (май – август), резко увеличилось число заболевших, особенно среди беременных и лиц молодого возраста [6]. Риск тяжелого и осложненного течения гриппа и летальности возрастал у беременных, лиц с ожирением и другими сопутствующими заболеваниями [12, 102, 103]. В публикациях отечественных и зарубежных

исследователей подчеркивается наибольшая вовлеченность в пандемию лиц молодого возраста по сравнению с лицами из старшей возрастной когорты ( $\geq 60$  лет) [8, 104]. Кроме этого характерным являлось раннее вовлечение в патологический процесс нижних дыхательных путей и более выраженное проявление геморрагического синдрома (носовые и маточные кровотечения, кровь в мокроте, мелкоточечные кровоизлияния на слизистых оболочках), а также наличие диспепсических расстройств (боли в животе, диарея) [9, 55]. Молекулярно-генетический анализ штаммов, изолированных в этот период, выявил замену аспарагиновой кислоты на глицин и аспарагин в 222 позиции рецептор-связывающего сайта субъединицы HA1, что привело к большей аффинности к рецепторам  $\alpha$ -2-3 и способности поражения нижних дыхательных путей с быстрым развитием пневмонии с фатальным исходом [101].

В результате взаимодействия вируса гриппа с клеткой и быстрой селекции вирусного потомства количество инфицированных частиц достигает  $10^{27}$  уже к концу первых суток [105]. Вирус гриппа реплицируется и репродуцируется в клетках цилиндрического эпителия слизистой оболочки респираторного тракта. Экспериментальные исследования, выполненные Chan M.C. et al (2010 г.) [106] в опытах *in vitro* и *ex vivo*, показали способность вируса A(H1N1)pdm09 к репликации в культурах эпителия конъюнктивы, что отличало его от сезонного гриппа A(H1N1). Кроме этого, *ex vivo* авторы получили доказательства продуктивной репликации пандемического вируса с увеличением титров в культуре клеток носоглотки, бронхов и легких: титры пандемического вируса в бронхах достигали максимума к 24 часам, тогда как титры сезонного вируса гриппа – к 48 часам. По мнению авторов, полученные данные свидетельствуют о возможности трансконъюнктивального пути заражения при гриппе A(H1N1)pdm09. Авторы подчеркивают различия в способности вируса A(H1N1)pdm09 к эффективной репликации *in ex vivo* культур эпителия конъюнктивы человека и вирусов гриппа птиц A(H5N1) и A(H7N7), что, по мнению авторов, связано с экспрессией рецепторов Sia2-3, свойственных вирусам гриппа птиц, при отсутствии таковой у сезонных вирусов гриппа A(H1N1)

(НК98/Н1N1 и НК09/Н1N1) и А(Н3N2) (ОК05/Н3N2). Изучена способность пандемического вируса реплицироваться в клетках человека и индуцировать врожденные иммунные реакции [108]. Авторы показали репликацию вируса в первичных дендритных клетках и макрофагах, полученных из моноцитов человека, в которых вирус А(Н1N1)pdm09 вызывал слабый врожденный противовирусный ответ, о чем свидетельствовала слабая индукция ИФН. В то же время высокопатогенный вирус гриппа птиц А(Н5N1) индуцировал сильные цитокиновые реакции [110]. Таким образом, авторами были получены принципиально важные данные о чувствительности вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 к противовирусному действию интерферонов ( $\alpha/\beta$ -ИФН и  $\gamma$ -ИФН). По данным других авторов, у пациентов с тяжелым течением пандемического гриппа, включая умерших, была выявлена значительная экспрессия  $\gamma$ -ИФН, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15 и TLR-3 на протяжении всего периода болезни [107, 109, 110].

Важным звеном в патогенезе гриппа выступает поражение сосудистой системы, одним из механизмов которого является образование свободных радикалов и активных форм кислорода (АФК), вызывающих деструкцию стенок капилляров. Образующиеся АФК взаимодействуют с фосфолипидами клеточных мембран, вызывая процесс перекисного окисления липидов, нарушение барьерных функций мембран, способствуя развитию вирусной инфекции [111]. В основе поражения нервной системы лежат циркуляторные расстройства: нарушение проницаемости сосудов, раздражение рецепторов сосудистого сплетения головного мозга, что вызывает гиперсекрецию спинномозговой жидкости с клинической картиной синдрома внутричерепной гипертензии. Поражение вегетативного отдела, а также зоны межучного мозга с высокой васкуляризацией являются причиной функциональных нарушений нервной системы при гриппе [112]. О токсико-аллергической природе патологического процесса в ЦНС при эпидемическом гриппе свидетельствуют патоморфологические данные изменения в мозге [113]. Поражение сердца при гриппе А(Н1N1)pdm09 развивается с одной стороны вследствие прямого

цитолитического действия вируса, с другой – является результатом иммуноопосредованного повреждения кардиомиоцитов [114, 115].

Совокупность результатов клинических исследований ряда авторов позволяет рассматривать раннюю пневмонию (первых 2-3 дней болезни) как проявление гриппа [103, 105]. Высокая лихорадка, выраженная интоксикация и прогрессирующая дыхательная недостаточность характерны для гриппа, осложненного пневмонией в первые 2-3 дня заболевания, что связано с высоким риском развития синдрома острого повреждения легких (ОПЛ) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и с высокой летальностью [13, 14, 15, 17, 116]. Как показали клинические наблюдения, факторами риска тяжелого течения являются сопутствующие хронические сердечно-сосудистые, бронхолегочные заболевания, сахарный диабет и ожирение [9, 45, 117, 118]. Риск смерти был самым высоким у пациентов с ожирением (ИМТ>40) и составил 36,3 (22,4-50,1), при болезни почек – 22,7 (21,0-25,4) и иммунодефиците – 27,7 (14,0-66,5) [119].

Патологический процесс при гриппе определяется тропностью вируса к эпителиальным клеткам респираторного тракта человека. В основе развития ОПЛ/ОРДС лежит диффузное альвеолярное повреждение, характеризующееся повышенной проницаемостью альвеолокапиллярной мембраны и заполнением альвеол жидкостью, содержащей белок, эритроциты, макрофаги, нейтрофилы и разрушенные клетки. В результате развивается опасификация альвеол вследствие недостатка сурфактанта. Такие пациенты как правило крайне тяжелые и рефрактерны к оксигенотерапии [103, 120, 121]. При тяжелом течении болезни гипоксемия может прогрессировать крайне быстро, летальность у этой категории пациентов в отделениях интенсивной терапии различных стран мира достигала 17-50% [103]. Исходом ОПЛ/ОРДС при гриппозной пневмонии являлись фиброзные изменения легочной ткани, сопровождающиеся нарушением газового обмена и недостаточно эффективной функцией внешнего дыхания [122]. Алгоритмы клинического наблюдения и лечения большими дозами N-



ацетилцистеина, разработанные отечественными и зарубежными исследователями, были внедрены в практическое здравоохранение [123].

При компьютерной томографии органов грудной клетки определяется характерная картина «матового стекла», двусторонняя мультифокальная инфильтрация, консолидация легочной ткани, имеющая перибронховаскулярное распространение в нижних и средних отделах легких, возможен плевральный выпот [103, 124, 125, 126].

Согласно данным отечественной и зарубежной литературы, при пандемическом гриппе 2009 г. у пациентов, умерших в ранние сроки заболевания, морфологические изменения в легких были сходны с таковыми при пандемиях 1918, 1957 и 1968 гг., которые характеризовались полнокровием сосудов, кровоизлияниями в легкие (по типу геморрагических инфарктов), долевыми пневмониями, альвеолитом. Макроскопически в области трахеи и крупных бронхов определялись десквамация эпителия, кровоизлияния в слизистую оболочку (геморрагический трахеобронхит) [127, 128, 129, 130, 131, 132]. На фоне внутриальвеолярного отека в просветах альвеол определяется фибрин и клетки слущенного эпителия [131]. Авторы подчеркивают, что вышеперечисленные изменения наблюдались у умерших до 16 дня от начала болезни и свидетельствовали о экссудативной (ранней) фазе диффузного альвеолярного повреждения. Исследователи из Бразилии при анализе аутопсийного материала также отмечают наибольшие изменения в легких в виде диффузного альвеолярного повреждения, некротического бронхиолита и выраженных кровоизлияний [109]. Важно подчеркнуть, что при первичной вирусной пневмонии, так же, как и в период предыдущих пандемий, отсутствовали признаки бактериального поражения легких, крайне редко (12-28%) имелись признаки вирусно-бактериальной пневмонии [133, 134]. В то время как при эпидемическом гриппе пневмония возникает после 7 дня от начала гриппозной инфекции и связана с активацией бактериальной флоры [135]. *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* – наиболее частые возбудители пневмонии при гриппе [136]. Доминирующая роль *Streptococcus pneumoniae* (45-55%) при

гриппе A(H1N1)pdm09 отмечается многими авторами [137, 138, 139]. Пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus*, характеризуется тяжелым течением и высокой (до 70%) летальностью [103, 140, 141, 142, 143]. Морфологически вирусно-бактериальная пневмония имеет характерные особенности, отражающие воспаление и изменения, связанные с колонизирующими штаммами бактериальных патогенов [105, 119, 120, 144]. При исследовании аутопсийного материала выявляются двусторонние изменения легких с характерной картиной «пестрого легкого» за счет сочетания воспаления, участков ателектазов и острого вздутия [134].

#### 1.4 Принципы лечения гриппа

Лечебный алгоритм гриппа на современном этапе включает этиотропную терапию, все методы респираторной поддержки, антибактериальную и патогенетическую терапию.

История применения средств этиотропной терапии в мире началась с регистрации препаратов адамантанового ряда, первым из которых был амантадин, утвержденный в 1966 г. (США) в качестве средства для профилактики гриппа [145]. Для лечения гриппа у детей и взрослых амантадин разрешен в 1976 г. Однако амантадин не получил широкого применения из-за негативного влияния на ЦНС, выявленного в ходе клинических наблюдений [146, 147]. Римантадин (запатентован в 1956 г. в США) является метильным производным амантадина [148, 149, 150, 151]. Препарат оказался высокоэффективным в отношении вирусов гриппа А и менее токсичным, чем амантадин, и долгие годы широко и успешно применялся для лечения и профилактики гриппа А во многих странах мира [152, 153, 154, 155, 156]. Механизм действия препаратов адамантанового ряда основан на подавлении процесса транспорта протонов и повышении рН эндосом, что нарушает транскрипцию вирусного генома на ранних этапах инфекционного процесса до начала синтеза РНК [157, 158].

Активность амантадина и римантадина только при гриппе А обусловлена протонным насосом, сформированным тетрамером вирусных белков М2, отсутствующим у вируса гриппа В. Функция насоса состоит в нагнетании ионов  $H^+$  из эндосом внутрь вириона [159, 160, 161, 162]. Протонный насос М2 открыт для прокачки ионов водорода в кислой ( $pH \leq 6,5$ ) среде и закрыт в условиях щелочной ( $pH \leq 7,5$ ). При мутации вируса аминокислотные замены в позициях Н37 и V41 М2 белка не позволяют формировать протонные каналы, что привело к приобретению вирусом гриппа А резистентности к препаратам адамантанового ряда, которая стала регистрироваться с 2002 г. [163, 164, 165, 166]. В 2009 г. уровень циркуляции резистентных штаммов составил 99%, в связи с чем римантадин утратил эффективность при гриппе [167, 168]. Вирус гриппа А(Н1N1)pdm09, вызвавший пандемию, содержал замену S31N в М2 белке и был изначально резистентным к римантадину [169, 170].

В Российской Федерации в течение нескольких десятилетий для лечения и профилактики гриппа А и В у взрослых и детей применяется Арбидол® (Умифеновир) – метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир. Препарат был синтезирован в СССР (авторское свидетельство от 27.11.1974 г.). При изучении механизма действия Арбидола® было показано его специфическое противовирусное действие на ранних стадиях репликации вируса гриппа: препарат подавлял слияние липидной оболочки вируса с мембранами эндосом [158]. Кроме того исследования показали, что препарат способен индуцировать интерферон и оказывает иммуномодулирующий эффект [171, 172]. Терапевтическая эффективность Арбидола® при гриппе А проявлялась сокращением длительности основных клинических симптомов и заболевания в целом, а также профилактическим эффектом (ИЭ – 5,16) [173]. С 2006 г. Умифеновир используется в Китае для профилактики и лечения гриппа, вызываемого вирусами гриппа А и В [174]. Умифеновир был включен ВОЗ в группу противовирусных препаратов прямого действия в международном классификаторе лекарственных средств АТХ [175].

Препаратами второго поколения, имеющими принципиально другой механизм действия, стали занамивир (Реленза®) и осельтамивир (Тамифлю®), в основе противовирусного действия которых лежит подавление ферментативной активности нейраминидазы [176, 177, 178]. Известно, что функция нейраминидазы заключается в расщеплении нейраминидазного участка сиаловой кислоты рецепторов клеток респираторного тракта с последующим образованием генерации вирусного потомства и инфицированием новых клеток [179]. Учеными из США были обнаружены две отрицательно заряженные аминокислоты Glu-119 и Asp-151, которые не взаимодействуют с сиаловой кислотой. С учетом полученных результатов был синтезирован аналог сиаловой кислоты, где в положении 4 произведена замена на положительно заряженную гуанидиновую группу [180]. Соединение было запатентовано как занамивир. Препарат ингибировал активность нейраминидазы вирусов гриппа А и В в культуре клеток [181]. В исследованиях на лабораторных животных было показано отсутствие эффекта при пероральном его применении, в то же время занамивир был высоко эффективен при интраназальном, внутрибрюшинном и парентеральном введении [182]. Исходя из полученных данных доклинических исследований, для применения занамивира у человека была создана лекарственная форма в виде порошка для ингаляций. Изучение безопасности и эффективности занамивира в клинических исследованиях показало его высокую профилактическую и лечебную эффективность [183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190]. Однако ингаляционный способ введения занамивира существенно ограничивал его применение у детей и людей старшего возраста, в связи с чем были инициированы поиски других препаратов из группы ингибиторов нейраминидазы, оказывающих системное действие. В результате этих исследований было получено соединение, обладающее системным действием, с противовирусной активностью, сопоставимой с занамивиром. В ходе доклинического изучения была проведена замена карбоксильной группы на сложноэфирную, что позволяло соединению всасываться в пищеварительном тракте, с кровью поступать в печень, превращаться в активный метаболит, который ингибировал активность

нейраминидазы, предотвращал выход вирусного потомства из клетки и дальнейшее распространение в респираторном тракте [179]. Данное соединение было запатентовано как осельтамивир в 1996 г. в США.

Изучение эффективности осельтамивира при гриппе А и В во многих клинических двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях свидетельствует о высокой эффективности препарата. Лечебный эффект выражается в сокращении длительности заболевания, более быстрой нормализации температуры и уменьшении симптомов интоксикации, а также в снижении частоты вторичных бактериальных осложнений [189, 190, 191].

Необходимым условием для эффективного лечения гриппа специфическими препаратами является прием первой дозы в первые 36-48 часов от начала болезни. Временное ограничение приема препаратов, влияющих на определенные звенья репликации вирусов гриппа (узкое «терапевтическое окно» – не более 48 часов от появления первых симптомов), объясняется коротким инфекционным циклом вирусов гриппа и быстрым развитием патологического процесса в респираторном тракте. Вместе с тем в исследовании Ison M.G. et al., опубликованном в 2009 г., приводятся данные об эффективности осельтамивира при начале терапии осложненных форм гриппа в более поздние сроки, а также о влиянии противовирусного лечения на летальность у взрослых пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 [192]. В период пандемии ВОЗ рекомендовала применение более высоких доз осельтамивира (300мг/сут) и увеличение продолжительности курса до 10 дней у пациентов с тяжелой формой заболевания [193]. Положительный опыт применения ударных доз осельтамивира при тяжелом гриппе показан в работе Wattanagoon Y. et al. (2009 г.) [194]. Авторы отметили хорошую переносимость препарата в дозе 675 мг. Фармакокинетика осельтамивира при изучении в диапазоне доз от 75 мг до 450 мг дважды в день при 5-дневном курсовом приеме была линейной, признаки накопления активного метаболита, а также изменения лабораторных тестов отсутствовали [195]. Вместе с тем, в некоторых случаях, пациенты (в основном дети) отмечали появление после приема препарата тошноты и рвоты [196]. Были получены данные о снижении

риска осложнений со стороны сердца при применении осельтамивира у пациентов с гриппом, протекающим на фоне хронической сердечно-сосудистой патологии [197, 198].

Метаанализ клинических исследований по эффективности ингибиторов нейраминидазы у 20 634 пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 показал, что своевременная противовирусная терапия ингибиторами нейраминидазы достоверно уменьшала летальность при вирусной пневмонии, однако риск развития пневмонии не снижала [199]. Занамивир (Реленза®) и осельтамивир (Тамифлю®) получили международное признание и широко применяются во многих странах. Вместе с тем, согласно данным, полученным Shinjoh M. et al. (2012 г.), после применения осельтамивира выявлялись снижение активации факторов врожденного и адаптивного иммунитета, а также показателей выработки специфических антител (IgG), что может приводить к повторному заражению гриппозной инфекцией [200, 201].

Перамивир и ланинамивир – новые разработки из группы ингибиторов нейраминидазы для лечения гриппа в настоящее время одобрены лишь в некоторых странах [202]. Перамивир обладает более значимой нейраминидазной активностью, чем осельтамивир [203, 204]. Согласно данным, полученным в плацебо-контролируемых исследованиях эффективности инъекционной формы перамивира у взрослых пациентов, показано, что препарат в дозе 600 мг в сутки значительно сокращает продолжительность клинических симптомов и болезни в целом и не вызывает клинически значимого побочного действия [205]. У детей препарат достоверно сокращал продолжительность заболевания, при этом побочные действия препарата не были выявлены [33]. В настоящее время перамивир зарегистрирован в Японии, США, Южной Корее [206]. Препарат ланинамивир разработан японскими учеными. Разрешен для лечения (2010 г.) и профилактики (2012 г.) гриппа только в Японии. Эффективность ланинамивира (ингаляционная форма препарата) подтверждена на основании результатов масштабных клинических исследований в 2008-2009 г. [207, 208, 209].

В Российской Федерации 14 марта 2016 г. был зарегистрирован препарат с антинейраминидазной активностью – Номидес® (действующее вещество – осельтамивир). Препарат воспроизведен российской компанией АО «Фармасинтез» в 2014 г. Исследования, направленные на изучение фармакокинетики, биоэквивалентности и безопасности номидеса показали результаты, сравнимые с осельтамивиром. Анализ эффективности препарата Номидес® проведен в ряде открытых сравнительных исследований [31, 32, 210, 211]. Результаты свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности препарата: сокращении длительности лихорадки, симптомов интоксикации (боли в мышцах, суставах, слабость). Показано улучшение состояния на 2-е сутки лечения у 65,5% пациентов при условии начала терапии в первые 12–24 часа болезни.

Таким образом, в настоящее время ингибиторы нейраминидазы являются единственными специфическими препаратами, которые ВОЗ рекомендует для лечения и профилактики гриппозной инфекции.

Проблемой, ограничивающей применение препаратов с прямым механизмом действия, является формирование резистентных штаммов циркулирующих вирусов гриппа А и В. Активное применение препаратов с антинейраминидазной активностью в практике началось в 1999 г. С этого времени, согласно рекомендации ВОЗ, одновременно с клиническим широким применением ингибиторов нейраминидазы в мире, включая Россию, проводится мониторинг чувствительности циркулирующих штаммов в течение каждого эпидемического сезона [32, 212]. В России в пандемический период 2009-2010 гг. был изолирован штамм вируса гриппа А(H1N1)pdm09 с маркером резистентности N275Y в NA [213]. В 2013 г. в Москве от пациента с гриппом был изолирован штамм вируса гриппа А/II-Москва/34/2013 (H1N1)pdm09 с наличием замены N274Y в белке NA. Следует отметить, что в пандемический период и в постпандемические сезоны (до 2016 г.) в двух случаях была обнаружена высокая степень снижения чувствительности к осельтамивиру (мутация N274Y) [210]. Экспертами ВОЗ в эпидемический сезон 2016-2017 гг. проведен анализ 2994 штаммов вируса

A(H1N1)pdm09, полученных из Национальных центров ВОЗ большинства стран, включая Россию, который показал наличие замены N275Y в нейраминидазе 12 изолятов (0,4%), что свидетельствовало о резистентности к осельтамивиру и перамивиру. В Европейском регионе при изучении 6844 штаммов A(H3N2) в трех штаммах с заменой N329K выявлена сниженная чувствительность к осельтамивиру и занамивиру. Замена DISID/G в NA обнаруженная в штаммах, полученных из Японии и Китая, также показала сниженную чувствительность к занамивиру и осельтамивиру [168]. В последующие эпидемические сезоны эксперты ВОЗ зафиксировали пониженную чувствительность к осельтамивиру 0,4% штаммов A(H1N1)pdm09, 0,1% – штаммов гриппа В; к занамивиру – 0,1% штаммов A(H1N1) pdm09 и В [212, 213]. Вместе с тем эксперты ВОЗ обращают внимание на замену R292K в активном сайте нейраминидазы, связанную с значительным снижением эффективности к осельтамивиру [214].

В настоящее время, в условиях угрозы возможного появления нового пандемического штамма вируса гриппа, вопросы оценки эффективности существующих и новых противовирусных препаратов, а также доступности и формирования стратегических запасов препаратов курируются экспертами ВОЗ.

Таким образом, в течение более двух десятилетий в мире золотым стандартом лечения гриппа являются ингибиторы нейраминидазы. Однако проблема резистентности, несмотря на высокую эффективность ингибиторов нейраминидазы, подчеркивает высокую потребность в новом классе противовирусных препаратов. ВОЗ в 2018 г. одобрила новый противогриппозный препарат с иным механизмом действия – Балоксавир, который является ингибитором кэп-зависимой эндонуклеазы, блокирующим транскрипцию вирусной мРНК с дальнейшим прекращением репликации вируса [215]. Балоксавир марбоксил – пролекарственная форма активного противовирусного препарата балоксавира. Балоксавир одобрен для лечения гриппа в Японии (2018 г.), США (2019 г.) и Австралии (2020 г.). Применяется однократно по 40 мг или 80 мг в зависимости от массы тела в течение 5 дней. В клинических исследованиях CAPSTONE-1 и CAPSTONE-2 показана высокая эффективность и



хорошая переносимость в разных возрастных группах. Авторы показали уменьшение вирусной нагрузки за 24 ч, а также уменьшение среднего времени элиминации вируса по сравнению с плацебо и осельтамивиром ( $p < 0,001$ ) [216].

### 1.5 Иммунные препараты в лечении гриппа

**Индукторы интерферона.** В середине XX века был открыт феномен интерференции (Hoskins, 1935 г.), затем через 22 года Isaacs и Lindermann показали, что в процессе взаимодействия вируса с клеткой последняя вырабатывает белок, способный ингибировать репродукцию вируса [217, 218]. Интерферон (ИФН) вырабатывают все клетки организма, но лейкоциты больше, чем все остальные [219, 220]. Основная роль в противовирусной защите принадлежит интерферону I типа ( $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферон) [219, 221, 222, 223, 224, 225, 226]. Изучение роли  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферона в противовирусной защите продолжается более 60 лет [222, 223]. При гриппе Т-клетки лимфоидной ткани дыхательных путей первыми отвечают на внедрение вируса в эпителиальные клетки. В опытах *in vivo* убедительно показано наличие лимфоцитов в лимфатических узлах за счет миграции из крови, селезенки, костного мозга [227, 228]. Heath R. W. (1993 г.) с соавторами показали увеличение числа и активности Т-лимфоцитов и альвеолярных макрофагов, которые регулируют процессы местной реакции на репликацию вируса при гриппе, с увеличением их активности при гриппозной пневмонии мышей [229, 230].

Современные знания в области иммуногенеза гриппа дают основание считать, что на ранних этапах гриппозной инфекции человека система цитокинов имеет решающее значение в элиминации вируса гриппа из организма. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, установлена тесная взаимосвязь продукции цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО,  $\alpha$ -интерферон и  $\gamma$ -интерферон) с клинической характеристикой гриппа [230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237]. Авторами показано, что Т-клеточная супрессия, которая имеет место даже при

неосложненном гриппе, является одним из факторов развития бактериальных осложнений со стороны воздухоносных и дыхательных путей [238].

При тяжелом течении гриппа лейкопения, лимфопения и нейтропения выражены в конце первой недели болезни, но Т-клеточная супрессия сохраняется дольше (3-4 недели), отмечается снижение активности НК-клеток, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов и продукции эндогенных интерферонов [239, 240]. Оценивая важность ранней активации «ответа на вирус» с экспрессией генов-мишеней ИФН I типа, авторы обосновывают применение препаратов, обладающих интерферон-индуцирующей активностью, при легком и среднетяжелом течении гриппа [38, 218, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247].

В настоящее время ИФН и индукторы синтеза ИФН при гриппе, равно как и при других ОРВИ, используются в Российской Федерации в комплексном лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых и детей. Согласно рекомендациям МЗ РФ, при лечении гриппа А(Н1N1)pdm09 рекомендуется сочетание противогриппозных препаратов прямого механизма действия с индукторами ИФН, учитывая синергидный эффект [244].

В результате целенаправленного скрининга среди множества различных соединений с ИФН-активностью были определены вещества, обладающие высоким химиотерапевтическим индексом и показавшие эффективность при лечении вирусных инфекций (Виферон<sup>®</sup>, Гриппферон<sup>®</sup>, Офтальмоферон<sup>®</sup>, Циклоферон<sup>®</sup>, Амиксин<sup>®</sup> и другие), обладающие иммуностропностью и точно нормализующие нарушения в разных звеньях иммунной системы [248, 249, 250]. Все препараты, обладающие иммуномодулирующим действием, имеют общую функциональную направленность противовирусного действия. Результаты многолетних клинических исследований, посвященных изучению воздействия иммуномодуляторов на важные звенья врожденного иммунитета в терапии вирусных заболеваний респираторного тракта, свидетельствуют о быстрой элиминации инфекционного патогена и формировании протективного иммунитета [251].

К числу препаратов, наиболее изученных в клинических исследованиях и рекомендованных для лечения ОРВЗ, относятся Циклоферон<sup>®</sup>, Амиксин<sup>®</sup>, Кагоцел<sup>®</sup> и Полиоксидоний<sup>®</sup> [252, 253, 254, 255, 256, 257]. Однако до настоящего времени вопрос использования индукторов ИФН в клинике остается дискуссионным. Существуют опасения, что в период разгара гриппа применение препаратов с иммуномодулирующей активностью может увеличивать риск «всплеска» цитокинов с угрозой развития острого повреждения легких [258, 259]. Вместе с тем в эксперименте *in vitro* получены данные, свидетельствующие о подавлении собственного ИФН  $\alpha$  и  $\beta$  при гриппе A(H1N1)pdm09 [107, 260]. Другие авторы отмечают активность ИФН  $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , CD8+Т-лимфоцитов и TLR3, что не позволяет исключить развития «цитокинового каскада» [109, 110, 261]. Между тем регулирующая роль иммунной системы при вирусной инфекции не подлежит сомнению. Medzhitov R. et al. (1997 г.) в результате проведенных исследований пришли к выводу о наличии в клетках человека Toll-like (TLR) рецепторов и их роли в иммунном ответе [262, 263, 264]. Авторами было показано, что при репликации вируса в клетке появляются репликативные формы, отличающиеся от клеточных матриц, которые являются сигналом наличия вируса в клетке. Группа TLR (TLR3, TLR4, TLR7, TLR8, TLR9) играет важную роль в передаче сигналов к генам ИФН и воспалительным цитокинам [265, 266]. Соколовой Т. М. с соавторами (2015 г.) показано, что Циклоферон<sup>®</sup>, Кагоцел<sup>®</sup> и новый противовирусный препарат Ингавирин<sup>®</sup>, обладающие антивирусной и иммунорегуляторной активностью, стимулируют транскрипцию генов TLR и RLR-рецепторов и факторы сигнальной трансдукции в клетках крови человека [267]. Томас Ашахер и соавторы (2016 г.) показали влияние ИПК (имидазолилэтанамида пентадиновой кислоты – Ингавирина<sup>®</sup>) на ключевые механизмы системы врожденного иммунитета. Установлено, что Ингавирин<sup>®</sup> индуцирует синтез противовирусных внутриклеточных белков (PKR, протеинкиназы R и MxA), обеспечивающих противовирусную защиту клеток [268, 269]. В исследованиях *in vitro* на культуре альвеолярных клеток человека (A549) показано, что ИПК восстанавливает сигнальный путь ИФН во время

заражения клетки вирусом гриппа, а также способствует индукции генов противовирусной защиты и синтеза противовирусных белков, противодействуя иммуносупрессивному действию вируса. Вместе с тем ИПК не обладает интерферогенными свойствами (в опытах *in vitro* не было выявлено достоверного увеличения количества копий мРНК ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\beta$ , ИЛ1 $\beta$ , ФНО и др.), а повышает синтез интерфероновых рецепторов и способствует усилению чувствительности клеток к сигналам ИФН, которые подавляются вирусом гриппа. В этой же работе показана индукция синтеза эффекторных белков МхА и РРК в зараженных вирусом гриппа клетках. Важно подчеркнуть, что при отсутствии вируса в клетке субстанции ИПК определялось только незначительное влияние на синтез белков РРК и МхА.

Таким образом, проведенные исследования установили способность ИПК усиливать трансдукцию слабого сигнала ИФН путем активизации синтеза компонентов интерфероновых рецепторов и накопления интерферон-зависимого белка МхА. Увеличение белков рРРК и МхА в цитоплазме зараженных клеток влияет на процессы репродукции, нарушая трансляцию белков РРК и транспортировку рибонуклеопротеиновых комплексов вируса при взаимодействии с МхА белком. В ходе экспериментов *in vitro* подтверждена избирательность действия Ингавирина<sup>®</sup>, заключающаяся в усилении интерферонового статуса только в инфицированных клетках. Полученные результаты позволили сделать важный вывод о механизме действия Ингавирина<sup>®</sup>: в инфицированной клетке происходит раннее распознавание вирусной инфекции и формирование антивирусного статуса эпителиальных клеток, что приводит к ограничению распространения вируса. Изучение противовирусной эффективности препарата Ингавирин<sup>®</sup> *in vitro* и *in vivo*, его механизма действия, основанного на активации транскрипции IFN-зависимых генов, свидетельствуют о широком спектре действия препарата в отношении респираторных вирусов, включая грипп [270, 271, 272].

Все вышеизложенное определяет необходимость разработки качественно нового подхода к лечению гриппа и других ОРВИ, учитывающего возможность

повышения врожденной (естественной) резистентности при инфицировании респираторными вирусами, и применения его в комплексном лечении пациентов [273].

### **Заключение**

Ежегодные эпидемии гриппа и регулярные пандемии, вызванные вирусами с новыми антигенными свойствами, возникающими в результате эволюции вируса гриппа А, являются серьезной проблемой глобального масштаба. Известно, что вероятность тяжелого течения гриппа и увеличение летальности многократно возрастают в условиях пандемии. По данным официальной статистики, во время последней пандемии (2009-2010 гг.) в мире заболели 1 632 000 человек, умерли – 284 500, смертность превысила 17%. К группам высокого риска по госпитализации относились прежде всего дети до 4 лет (500 на 100 000 населения) и лица старше 65 лет (700 на 100 000 населения), эти же возрастные категории были подвержены и повышенной смертности от гриппа. В зоне риска тяжелого течения также находились непривитые пациенты и лица с хроническими заболеваниями [274].

В последние два десятилетия ВОЗ принимает меры по повышению готовности к новой пандемии, учитывая масштабные вспышки гриппа в популяции домашней птицы, вызванные вирусами гриппа птиц А (H5N1, H7N9). Заболевания людей гриппом А(H5N1) в странах Юго-Восточной Азии, возникающие при тесном контакте с инфицированной птицей, регистрируются с 1997 г. В мире в настоящее время среди людей, имеющих контакт с больной птицей, зарегистрирован 861 случай гриппа А(H5N1), из них 455 (52,8%) умерли (Avian Influenza Weekly Update №927). Заболевание характеризуется тяжелым и крайне тяжелым течением, обусловленным развитием ранней вирусной пневмонии и острым респираторным дистресс-синдромом с летальностью от 50 до 60%. Несмотря на отсутствие данных о передаче вируса от человека к человеку, дальнейшая эволюция вирусов гриппа птиц может привести к определенным аминокислотным заменам в сайте гемагглютинаина, что позволит вирусу реплицироваться на

эпителиальных клетках дыхательных путей человека и передаваться воздушно-капельным путем, с последующим стремительным распространением в неиммунной популяции [274, 275, 276, 277].

Учитывая сложившуюся ситуацию, разработка новых подходов к комплексному лечению гриппа является актуальной задачей здравоохранения и медицинской науки. Применение препаратов с разным механизмом действия позволит получить не только оптимальный лечебный эффект, но и даст возможность снизить вероятность образования резистентных штаммов к существующим противовирусным препаратам.

## Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Общая характеристика пациентов

Работа выполнена в 2009 – 2020 гг. в отделе вирусных гепатитов и клинической вирусологии (руководитель – д.м.н., проф. Л.В. Колобухина) ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (директор – академик РАН, профессор А.Л. Гинцбург), «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» (директор – академик РАН, профессор Д.К. Львов) на базе ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы» (главный врач – к.м.н. И.Н. Тюрин).

С целью определения этиологии гриппа и верификации диагноза были обследованы 8720 пациентов в возрасте старше 18 лет, госпитализированных в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» в 11 эпидемических сезонах с 2009 г. по 2020 г. За весь период наблюдения диагноз гриппа был верифицирован у 3832 (43,9%) пациентов, из них А(Н1N1)pdm09 – у 2102 (54,8%), А(Н3N2) – у 1099 (28,7%), В – у 631 (16,5%) пациента (таблица 1).

Таблица 1 – Этиология гриппа в эпидемических сезонах с 2009 по 2020 гг. у госпитализированных пациентов

Эпидемические сезоны	Пациенты			Этиология гриппа					
	Всего обследовано	Из них с гриппом		А(Н1N1)		А(Н3N2)		В	
		п	%	п	%	п	%	п	%
2009-2010 гг.	694	422	60,8	422	100,0	0	0	0	0
2010-2011 гг.	2189	1280	58,5	1280	100,0	0	0	0	0
2011-2012 гг.	1971	896	45,5	14	1,6	678	75,7	204	22,7
2012-2013 гг.	523	141	26,9	71	50,4	26	18,4	44	31,2
2013-2014 гг.	509	74	14,6	9	12,2	54	73,0	11	14,8
2014-2015 гг.	465	112	24,1	4	3,6	32	28,6	76	67,8
2015-2016 гг.	538	187	34,7	109	58,3	18	9,6	60	32,1
2016-2017 гг.	341	163	47,8	0	0	96	58,9	67	41,1
2017-2018 гг.	470	186	39,6	43	23,1	74	39,8	69	37,1
2018-2019 гг.	570	162	28,4	47	29,0	105	64,8	10	6,2
2019-2020 гг.	450	209	46,4	103	49,3	16	7,6	90	43,1
Итого	8720	3832	43,9	2102	54,8	1099	28,7	631	16,5

В соответствии с поставленной целью и задачами работы в исследование включили 979 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, из них 573 пациента с гриппом А(Н1N1)pdm09 (I группа) и 406 с гриппом А(Н3N2) (II группа) (рисунок 5).



Рисунок 5 – Дизайн исследования

Для решения поставленных задач наблюдаемые пациенты были распределены на 2 основные группы. Критериями включения пациентов в I группу являлись:

- а) подтвержденный лабораторно грипп А(Н1N1)pdm09 (n=573)
- б) форма тяжести заболевания: среднетяжелая и тяжелая
- в) сроки госпитализации, не превышающие 48 часов от появления первых симптомов гриппа.

Критериями включения во II группу являлись:



- а) подтвержденный лабораторно грипп А(Н3N2) (n=460)
- б) форма тяжести среднетяжелая
- в) сроки госпитализации, не превышающие 48 часов от появления первых симптомов гриппа.

Пациентов I группы распределили на две подгруппы: I (а) – с гриппом А(Н1N1)рdm09, среднетяжелая форма (n=500); I (б) – с гриппом А(Н1N1)рdm09, тяжелая форма, осложненное пневмонией течение (n=73). Из 500 пациентов со среднетяжелой формой гриппа А(Н1N1)рdm09 для изучения эффективности Ингавирина® выделили 233 пациента: с неосложненным течением – 156 и с осложненным течением – 77 пациентов (внебольничной пневмонией) (таблица 2).

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов I (а) подгруппы с оценкой терапевтической эффективности Ингавирина®

Грипп А(Н1N1)рdm09	n	Возраст (M±m)	Мужчины		Женщины	
			абс	%	абс	%
Среднетяжелая форма, неосложненное течение	156	24,2±2,4 (18-60)	93	59,6	63	40,4
Среднетяжелая форма, осложненная пневмонией	77	25,0±9,9 (18-60)	44	57,2	33	42,8

**Критерии включения пациентов:**

1. Лабораторное подтверждение гриппа методом ОТ-ПЦР
2. Возраст от 18 до 60 лет
3. Сроки госпитализации – не позднее 48 часов от начала болезни
4. Повышение температуры тела  $\geq 38,0$  °С
5. Отсутствие противовирусной терапии до госпитализации
6. Наличие письменного информированного согласия пациента.

**Критерии включения пациентов с осложненным течением гриппа:**

1. Лабораторное подтверждение гриппа и других ОРВЗ
2. Сроки госпитализации, не превышающие 5 дней от начала болезни

3. Пневмония, подтвержденная клинически и рентгенологически

**Критериями не включения** являлись хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени, почек, сахарный диабет, гипо- и гипертиреоз, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция, аутоиммунные заболевания, алкогольная и наркотическая зависимость, беременность и лактация.

## **2.2 Клинические методы исследования**

Клинические методы исследования включали:

1. ежедневный клинический осмотр с контролем жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, SpO<sub>2</sub>)
2. рентгенография органов грудной клетки
3. ЭКГ-исследование

## **2.3 Лабораторные методы исследования**

Лабораторные методы исследования включали:

1. клинический анализ крови и мочи
2. биохимический анализ крови с определением активности аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), уровня билирубина, глюкозы, креатинина, мочевины, креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Все диагностические исследования выполнялись с использованием современных методов диагностики в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ».

## **2.4 Вирусологические методы исследования**

Вирусологические, серологические и молекулярно-генетические исследования проводили совместно с отделом экологии вирусов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.

Гамалеи» Минздрава России, подразделение Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского (руководитель – академик РАН Д.К. Львов) и сотрудниками отдела: д.б.н., проф. Щелкановым М.Ю. (лаборатория экологии вирусов), д.б.н. Прилиповым А.Г. (лаборатория молекулярной генетики), член-корр. РАН Альховским С.В. (лаборатория биотехнологии), д.м.н., проф. Бурцевой Е.И. (лаборатория этиологии и эпидемиологии гриппа).

#### **2.4.1 Детекция вирусов гриппа с помощью метода ОТ-ПЦР из назальных смывов пациентов**

*Для определения РНК вирусов гриппа* использовался метод ОТ-ПЦР в режиме реального времени с использованием следующих праймеров: 1. универсальных праймеров и зонда, специфических для гена М вируса гриппа А, гена NP и гена Н1 пандемического вируса гриппа А(Н1N1)v (applied Biosystem, USA, R N4441240С в соответствии с «CDC protocol of real-time RT-PCR for influenza A(Н1N1), 28 april 2009»); 2. универсальных праймеров и зонда специфических для гена Н1 («АплиСенс influenza virus А1Н1-swine-FL» Интерлабсервис, Россия).

*Изоляцию вирусных штаммов* из назальных смывов пациентов и из секционного материала проводили на перевиваемой клеточной культуре почки собаки (MDCK) по общепринятой методике с добавлением 2 мкг/мл ТРСК-трипсина в аллантаисную полость 9-11-дневных развивающихся куриных эмбрионов (РЭК). Для индикации вируса использовали 0,75% взвесь эритроцитов человека 0(I) группы крови и 0,5% эритроцитов кур. Типирование изолятов проводили с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с диагностическими сыворотками к эталонным и эпидемическим вирусам, циркулирующим в период 2009-2020 гг. (таблица 3). Исследование проводили в лаборатории эпидемиологии и этиологии гриппа (заведующая – Е.И.Бурцева).

Таблица 3 – Характеристика диагностических сывороток к эталонным и эпидемическим вирусам гриппа А и В в период с 2009 по 2020 гг.

Эпидемический сезон	Эталонные сыворотки
<b>2009-2010 гг.</b>	А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09
	А/Брисбен/10/07 (H3N2)
	В/Брисбен/60/2008 (линия В/Виктория)
	В/Флорида/04/2006 (линия В/Ямагата)
<b>2010-2011 гг.</b>	А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09
	А/Брисбен/10/07 (H3N2)
	В/Брисбен/60/2008 (линия В/Виктория)
	В/Флорида/04/2006 (линия В/Ямагата)
<b>2011-2012 гг.</b>	А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09
	А/Брисбен/10/07 (H3N2)
	В/Брисбен/60/2008 (линия В/Виктория)
	В/Флорида/04/2006 (линия В/Ямагата)
<b>2012-2013 гг.</b>	А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09
	А/Виктория/361/2011 (H3N2)
	В/Брисбен/60/2008 (линия В/Виктория)
	В/Висконсин/1/2010 (линия В/Ямагата)
<b>2013-2014 гг.</b>	А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09
	А/Техас/50/2012 (H3N2)
	В/Брисбен/60/2008 (линия В/Виктория)
	В/Массачусетс/2/2012 (линия В/Ямагата)
<b>2014-2015 гг.</b>	А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09
	А/Швейцария/9715293/2013 (H3N2)
	В/Брисбен/60/2008 (линия В/Виктория)
	В/Пхукет/3073/2013 (линия В/Ямагата)

## Продолжение таблицы 3

Эпидемический сезон	Эталонные сыворотки
<b>2015-2016 гг.</b>	А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09
	А/Гонконг/4801/2014 (H3N2)
	В/Брисбен/60/2008 (линия В/Виктория)
	В/Пхукет/3073/2013 (линия В/Ямагата)
<b>2016-2017гг.</b>	А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09
	А/Гонконг/5738/2014 (H3N2)
	В/Брисбен/60/2008 (линия В/Виктория)
	В/Пхукет/3073/2013 (линия В/Ямагата)
<b>2017-2018гг.</b>	А/Мичиган/45/2015 (H1N1)pdm09
	А/Гонконг/4805/2014 (H3N2)
	В/Брисбен/60/2008 (линия В/Виктория)
	В/Пхукет/3973/2013 (линия В/Ямагата)
<b>2018-2019гг.</b>	А/Мичиган/45/2015 (H1N1)pdm09
	А/Сингапур/INFIMN-16-0019/2016 (H3N2)
	В/Колорадо/06/201760/2008 (линия В/Виктория)
	В/Пхукет/3973/2013 (линия В/Ямагата)
<b>2019-2020гг.</b>	А/Брисбен/02/2008 (H1N1)pdm09
	А/Канзас/14/2017 (H3N2)
	В/Колорадо/06/201760/2008 (линия В/Виктория)
	В/Пхукет/3073/2013 (линия В/Ямагата)

**2.4.2 Изучение рецепторной специфичности изолированных штаммов**

*Аmplификацию и секвенирование* осуществляли на материале кДНК, полученном при проведении ОТ-ПЦР в реальном времени. Для амплификации фрагментов гемагглютинина использовали гнездовой метод. Первый раунд ПЦР проводили с праймерами Unitail 5'-AGTCAGGCAGCAAAAGCAGG-3' и Runitail

5'-AGAAAGGGAGTAGAAACAAGG-3', 2-й раунд – с праймерами HA3F5'-TGTAACGACGGCCAGTACRTGTTACCCAGGRGATTTTC-3' и HA3R 5'-CAGGAAACAGCTATGACCTCTTTACCCYACTRCTGTGAA-3'. Условия проведения ПЦР для 1-го и 2-го раундов были одинаковы; 94 °С 20с, 50 °С 30с, 72 °С 1 мин – 30 циклов, 72 °С 7 мин, хранение 10 °С. Первичную нуклеотидную последовательность фрагментов ПЦР определяли методом Сэнгера на автоматическом секвенаторе ABI Prism 3130 Avant («Applied Biosystems», США), согласно рекомендациям производителя. Анализ нуклеотидных и соответствующих им аминокислотных последовательностей проводили с использованием пакета прикладных программ Lasergene («DNASTAR Inc.», США).

**Изучение рецепторной специфичности** изолированных штаммов проводили по ранее описанной методике трехфазного сиалозидного анализа с использованием 9 синтетических сиалополигликанов: 3'-сиалил-лактозо (3'SL), 3'-сиалил-лактозамин (3'SLN), 6-Su-3'-сиалил-лактозамин (6-Su-3'SLN), сиалил-Левис-а (SLe<sup>a</sup>), сиалил-Левис-х (SLe<sup>x</sup>), сиалил-Левис-с (SLe<sup>c</sup>), 6'-сиалил-лактоза (6'SL), 6'-сиалил-лактозамин (6'SLN), 6-Su-6'-сиалил-лактозамин (6-Su-6'SLN). Для анализа взаимосвязи между уровнем рецепторной специфичности к  $\alpha$ 2-3 /  $\alpha$ 2-6-сиалозидам и тяжестью заболевания мы использовали ранее введенный безразмерный параметр  $W_{3/6}$ , который является отношением среднего значения реактивности к неразветвленным  $\alpha$ 2-3-сиалозидам и среднего значения реактивности к неразветвленным  $\alpha$ 2-6-сиалозидам. Параметр  $W_{3/6}$  характеризует превышение  $\alpha$ 2-3- над  $\alpha$ 2-6-специфичностью: если  $W_{3/6} \ll 1$ , то доминирует  $\alpha$ 2-6-специфичность; если  $W_{3/6} \gg 1$ , то доминирует  $\alpha$ 2-3-специфичность; если  $W_{3/6} \sim 1$ , то имеет место смешанная рецепторная специфичность [19]. Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории экологии вирусов (заведующий – д.б.н. М.Ю. Щелканов) и лаборатории молекулярной генетики (заведующий – д.б.н. А.Г. Прилипов).

С целью дифференциальной диагностики и проведения *реакции иммуноферментного анализа (ИФА)* были использованы авторские штаммы hRSV

(рег. № 27330), HMPV (рег. № 2476), hRV (рег. № 2730), hCov (рег. № 2731) и штаммы Coxsackie virus A2 (рег. № 2046), аденовирус и вирус парагриппа, депонированные в ГКВ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» МЗ РФ.

ИФА проводили классическим методом, рекомендованным ВОЗ, по общепринятой методике [278].

Вирусную нагрузку и инфекционные титры в назальных смывах 42 пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 в динамике лечения Ингавирином® и Тамифлю® оценивали с помощью биопробы на клеточной линии МДСК и обратной транскрипции, с последующей полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени (ОТ-РВ-ПЦР), лаборатория этиологии и эпидемиологии гриппа (заведующая – д.м.н. Е.И. Бурцева).

## **2.5 Оценка терапевтической эффективности Ингавирина® у взрослых пациентов с неосложненным гриппом A(H1N1)pdm09 и при осложнении пневмонией**

### **Противовирусные химиопрепараты:**

**Ингавирин®** (2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты) (ОАО «Валента Фарм», Россия): капсулы 90 мг. Препарат разрешен Минздравом России для лечения гриппа 07.08.2008 г.

**Осельтамивир (Тамифлю®)** («Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд», Швейцария): капсулы 75 мг.

Терапевтическую эффективность нового отечественного противовирусного препарата – Ингавирина® при гриппе A(H1N1)pdm09 и его осложнениях (пневмония) изучали в открытом сравнительном исследовании. Препаратом сравнения при лечении неосложненного гриппа являлся Осельтамивир (Тамифлю®).

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ «Инфекционной клинической больницы №1 Департамента здравоохранения

города Москвы» (протокол № 6 от 16.12. 2013 г.), информированное согласие было подписано всеми пациентами.

### **2.5.1 Оценка терапевтической эффективности Ингавирина® у взрослых пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09, среднетяжелое неосложненное течение**

*Дизайн:* открытое сравнительное исследование в когорте госпитальных пациентов.

*Критериями включения* пациентов в исследование являлись письменное согласие на участие в исследовании, верифицированный этиологический диагноз гриппа А(Н1N1)pdm09, длительность заболевания до начала лечения не более 48 ч, температура тела  $\geq 38,0$  °С, возраст от 18 до 60 лет.

*Критериями невключения* пациентов считали сопутствующие хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени, почек, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы в стадии обострения; наличие в анамнезе аутоиммунных, аллергических, онкологических заболеваний и ВИЧ-инфекции, а также алкогольная и наркотическая зависимость, беременность и период лактации.

Всего наблюдали 156 пациентов, госпитализированных в течение 26-48 часов от начала болезни. В 1-й группе пациенты (n=88) получали Ингавирин® в дозе 90 мг 1 раз в сутки; во 2-й (n=38) – Осельтамивир (Тамифлю®) 150 мг в сутки на два приема по 75 мг; курс противовирусной терапии в обеих группах составил 5 дней. В группу сравнения включили 30 пациентов, не получивших противовирусные препараты (таблица 4). Симптоматическая терапия во всех группах включала жаропонижающие препараты (парацетамол 0,5 мг однократно при температуре тела больше 39,0 °С), муколитики – при кашле с мокротой, деконгестанты короткого действия при нарушении носового дыхания.



Таблица 4 – Клинико-лабораторные исследования в группе пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 (среднетяжелое неосложненное течение)

Клинико-лабораторные параметры	До лечения	В динамике лечения	
		3-й день	6-й день
Клинический осмотр	+	+	+
Индикация вирусной РНК методом ОТ-ПЦР	+	+	+
Изоляция вирусов гриппа из назальных смывов в культуре клеток MDCK	+		
Определение титров специфических противовирусных антител в РГГА	+		+
Общий анализ крови	+		+
Анализ мочи	+		+
ЭКГ	+		+

**Критериями оценки терапевтической эффективности** явились:

- сроки нормализации температуры;
- сроки исчезновения основных симптомов интоксикации (головная боль, головокружение, слабость);
- продолжительность катаральных симптомов (кашель, трахеит, ринит);
- динамика вирусной нагрузки в ходе лечения;
- сроки элиминации вирусного антигена со слизистой оболочки носа;
- частота возникновения осложнений в процессе лечения.

### 2.5.2 Оценка эффективности Ингавирина® в комплексной терапии гриппа А(Н1N1)pdm09 и ОРВЗ, осложненных внебольничной пневмонией среднетяжелого течения

**Дизайн:** простое сравнительное исследование эффективности Ингавирина®.

**Исследуемый препарат** – Ингавирин® 90 мг.

**Базисная терапия:** антибактериальные средства (цефалоспорины III поколения: цефотаксим 1,0 мл в/м 2 раза в сутки; цефтриаксон по 1,0 мл в/м 2 раза

в сутки). Симптоматические средства – по показаниям (жаропонижающие и муколитические средства).

***Критерии включения:***

- возраст от 18 до 60 лет;
- грипп, лабораторно подтвержденный методом ОТ-ПЦР;
- длительность заболевания до включения в исследование не более 5 суток;
- подтвержденный рентгенологически диагноз внебольничной пневмонии;
- среднетяжелое течение заболевания;
- наличие не менее двух клинических признаков: лихорадка  $\geq 38$  °С, кашель, физикальные проявления пневмонии (локальные мелкопузырчатые хрипы, жесткое/ослабленное дыхание, укорочение перкуторного звука);
- отрицательный тест на беременность.
- отсутствие противовирусной терапии до госпитализации

Тяжесть течения болезни оценивали по модифицированной шкале Gain (балльная оценка факторов риска внебольничной пневмонии).

***Критерии невключения:***

- возраст менее 18 и более 60 лет;
- длительность заболевания до включения в исследование более 5 суток;
- пневмония тяжелого течения с дыхательной недостаточностью (сатурация крови ниже 90,0%, ЧДД больше 25 в мин), по модифицированной шкале Fine более 90 баллов;
- хронические заболевания легких, сердца, печени, почек;
- беременность и период лактации;
- алкогольная и наркотическая зависимость.

Наблюдали 77 пациентов с лабораторно подтвержденным острым респираторным вирусным заболеванием, включая грипп, осложненным внебольничной пневмонией, диагностированной не позднее 5 дня от начала болезни. Пациенты 1-й группы (n=52) получали противовирусный препарат Ингавирин® в дозе 90 мг в сутки в течение 5 дней и базисную терапию

(цефотаксим 1,0 мл в/м 2 раза в сутки, цефтриаксон 1,0 в/м 2 раза в сутки – 7 дней), во 2-й (группа сравнения, n=25) – только базисную терапию. Пациенты в обеих группах получали патогенетическую и симптоматическую терапию. Алгоритм наблюдения представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Клинический и лабораторный мониторинг больных гриппом/ОРВЗ, осложненным пневмонией среднетяжелого течения

Клинические и лабораторные параметры	До лечения 0 день	Дни лечения Ингавирином®					После лечения				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Врачебный осмотр: оценка жалоб и симптомов	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Определение антигенов вирусов гриппа и других респираторных вирусов в назальных смывах (ОТ-ПЦР)	+	+	+	+	+	+					
Определение антител к вирусам гриппа (РГТА), парагриппа, адено- и РС-вирусам, метапневмо- и бокавирусам (ИФА)	+								+		
Рентгенография органов грудной клетки	+								+		
Определение С-реактивного белка в сыворотке крови	+		+						+		
Определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови	+		+						+		
Общий анализ крови	+								+		
Общий анализ мочи	+								+		

**Критериями эффективности являлись:**

1. сроки нормализации температуры;
2. сроки исчезновения симптомов интоксикации;
3. сроки регрессии воспалительных изменений в легких по данным рентгенографии;
4. динамика изменений лабораторных показателей (С-реактивный белок, прокальцитонин, клинический анализ крови: количество лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы, СОЭ).

Клинический осмотр и оценку симптомов проводили ежедневно. Интенсивность кашля оценивали по шкале, основанной на выраженности симптома: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 – умеренно выражен, 2 – сильно выражен.

Контрольными точками оценки лабораторных тестов являлись 6–10 дни от начала лечения, при этом учитывали следующие показатели: клинический анализ крови, С-реактивный белок, прокальцитонин, нормализацию рентгенологической картины в легких. Стойкая нормализация температуры тела, отсутствие лейкоцитоза и сдвига в лейкоцитарной формуле являлись критериями для отмены антибактериальных препаратов.

## 2.6 Методы статистического анализа результатов исследования

Статистическую обработку полученных в ходе исследования результатов осуществляли с использованием IBM SPSS Statistics version 26 (USA); параметрические методы: вычисление t-критерия Стьюдента. Для проверки достоверности гипотез использовались непараметрические критерии Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия между параметрами считались достоверными при  $p < 0,05$ . Сравнение частотных характеристик проводили с использованием переменной  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Различия считали статистически значимыми при вероятности  $> 95\%$  ( $p < 0,05$ ). При оценке комплексного влияния факторов на риск смерти у пациентов с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков:  $h_i(t) = h_0(t) \times \exp(1,154 \times X_1 + 1,472 \times X_2)$ , где  $h_i(t)$  – прогнозируемый риск смерти для  $i$ -того пациента (в %);  $h_0(t)$  – базовый риск смерти за определенный временной период  $t$  (в %);  $X_1$  – наличие ожирения любой степени (0 – нет, 1 – есть),  $X_2$  – наличие хронической алкогольной интоксикации (0 – нет, 1 – да). Модель была статистически значимой ( $p = 0,001$ ).

## Глава 3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Общая характеристика госпитальных пациентов в эпидемических сезонах 2009-2020 гг.

Вирус гриппа А(Н1N1)pdm09, вызвавший пандемию 2009-2010 гг., продолжал циркулировать, с разным долевым участием, одновременно с сезонными штаммами вирусов гриппа А(Н3N2) и В в последующих 10 эпидемических сезонах.

На рисунке 6 представлено соотношение вирусов гриппа А и В, детектированных в эпидемических сезонах 2009-2020 гг. у госпитализированных пациентов ИКБ №1.

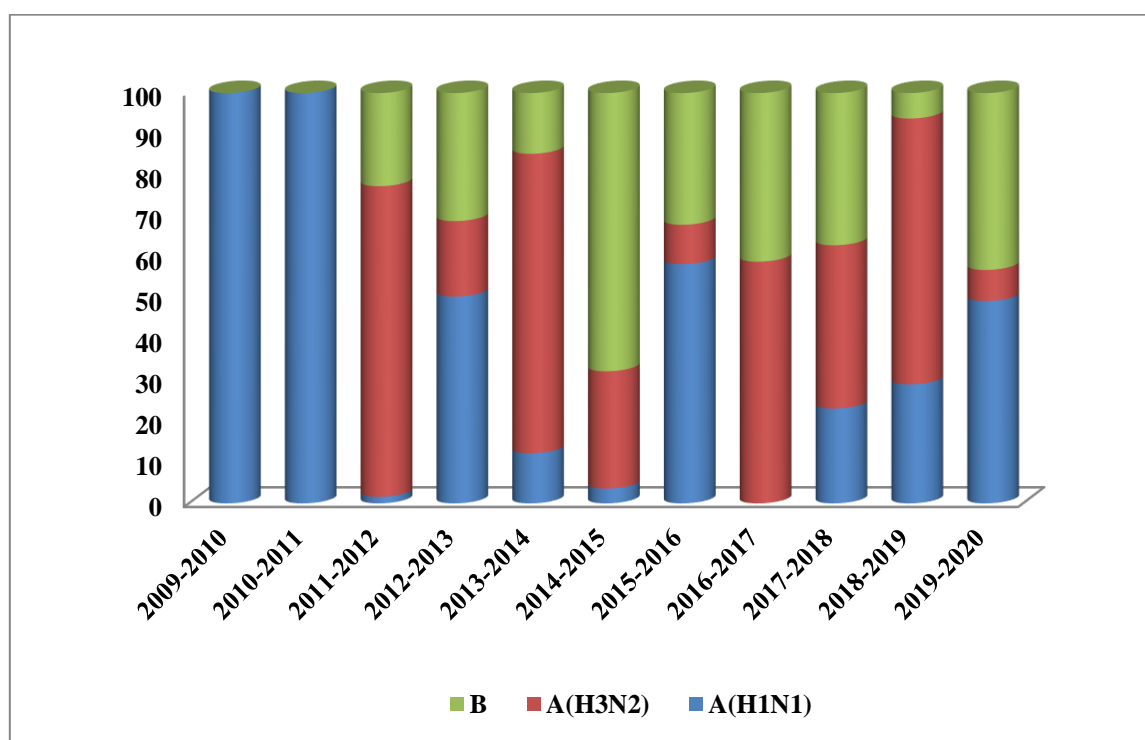


Рисунок 6 – Соотношение подтипов вирусов гриппа, детектированных у пациентов ИКБ№1 г. Москвы, в эпидемических сезонах 2009-2020 гг.

После пандемического периода с абсолютным доминированием вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 (2009-2011 гг.), в следующем сезоне (2011-2012 гг.)

эпидемический подъем гриппа в Российской Федерации определял вирус гриппа А(Н3N2) [279]. В этот период доля госпитальных пациентов с гриппом А(Н3N2) составила 75,7%, с гриппом В – 22,7%, в то время как этиологическая роль пандемического вируса определена у 1,6% пациентов. В эпидемических сезонах 2013-2014 гг., 2016-2017 гг. и 2018-2019 гг. преобладали пациенты с гриппом А(Н3N2). Доля пациентов с гриппом, вызванным вирусом гриппа В, была преобладающей в сезоне 2014-2015 гг.

Наибольшая доля госпитализированных пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09, была отмечена в эпидемических сезонах 2012-2013 гг. (50,4%), 2015-2016 гг. (58,3%) и 2019-2020 гг. (49,3%) (рисунок 7).

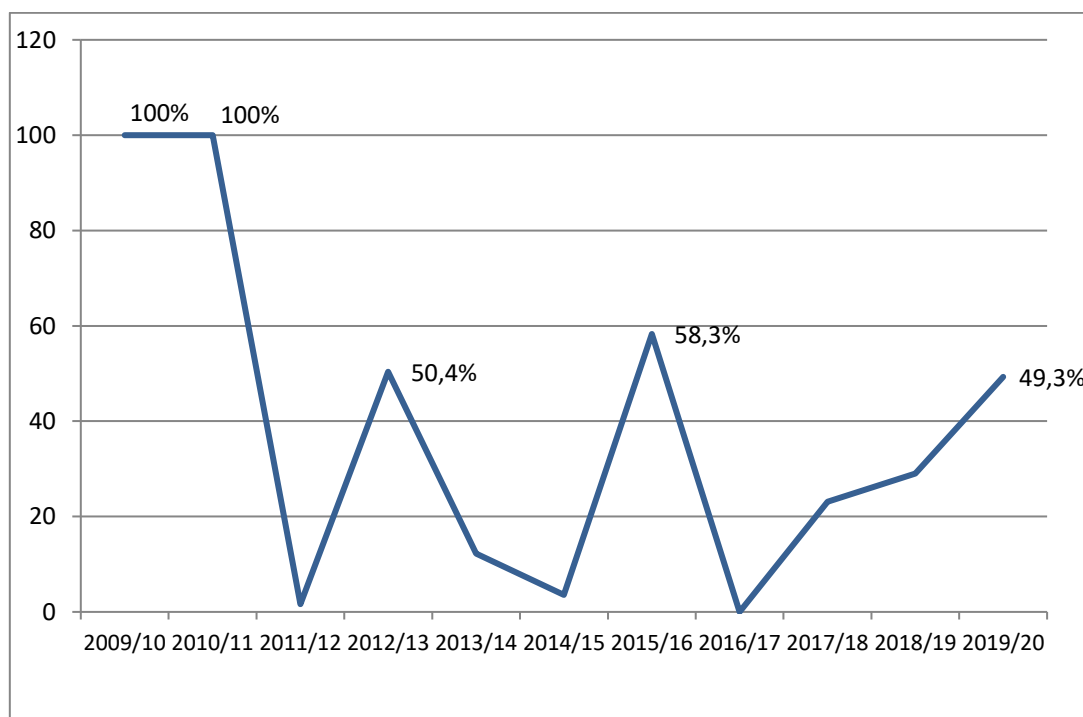


Рисунок 7 – Результаты госпитального мониторинга гриппа А(Н1N1)pdm09 в эпидемических сезонах 2009-2020 гг.

Анализ возрастной структуры пациентов, госпитализированных в эпидемические сезоны с максимальной активностью вируса гриппа А(Н1N1)pdm09, представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение по возрасту госпитальных пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09

Возраст	Эпидемические сезоны										P
	2009-2010 гг. А(Н1N1)		2010-2011 гг. А(Н1N1)		2012-2013 гг. А(Н1N1)		2015-2016 гг. А(Н1N1)		2019-2020 гг. А(Н1N1)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
18-20 лет	136	32,2	46	3,6	4	5,6	15	13,7	12	11,6	<0,001* (критерий хи-квадрат)
21-30 лет	227	53,8	661	51,6	31	43,6	30	27,5	15	14,6	<0,001* (критерий хи-квадрат)
31-40 лет	19	4,5	490	38,3	12	16,9	20	18,4	18	17,5	<0,001* (критерий хи-квадрат)
41-50 лет	24	5,7	48	3,8	6	8,5	14	12,8	15	14,6	<0,001* (критерий хи-квадрат)
51-60 лет	16	3,8	15	1,2	8	11,3	17	15,6*	26	25,3	0,003* (точный тест Фишера)
61-70 лет	-	-	3	0,2	6	8,5	9	8,3*	8	7,7	<0,001* (точный тест Фишера)
71 и старше	-	-	17	1,3	4	5,6	4	3,7*	9	8,7	<0,001* (точный тест Фишера)
<b>Мужчины</b>	<b>262</b>	<b>62,1</b>	<b>545</b>	<b>42,6</b>	<b>52</b>	<b>73,3</b>	<b>95</b>	<b>87,2</b>	<b>57</b>	<b>55,3</b>	<0,001* (точный тест Фишера)
<b>Женщины</b>	<b>160</b>	<b>37,9</b>	<b>735</b>	<b>57,4</b>	<b>19</b>	<b>26,7</b>	<b>14</b>	<b>12,8</b>	<b>46</b>	<b>44,7</b>	
<b>Итого</b>	<b>422</b>	<b>100</b>	<b>1280</b>	<b>100</b>	<b>71</b>	<b>100</b>	<b>109</b>	<b>100</b>	<b>103</b>	<b>100</b>	

В период 2009-2011 гг. среди госпитализированных преобладали пациенты молодого возраста: от 18 до 30 лет – 62,9%, от 31 до 50 лет – 34,1%, старше 50 лет – 3,0%. Статистический анализ показал, что доля пациентов 18-20 лет преобладала в 2009-2010 гг. ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,017$ ,  $p = 0,004$  в сравнении с остальными годами). Доля пациентов в возрасте 21-30 лет в 2009-2010 гг. и 2010-2011 гг. была выше, чем в сезонах 2015-2016 гг. и 2019-2020 гг. ( $p < 0,001$  для всех сравнений). Число пациентов в возрасте 31-40 лет в 2010-2011 гг. также было большим, чем в сезоне 2015-2016 гг. ( $p = 0,002$ ) и 2019-2020 гг. ( $p = 0,026$ ). В

эпидемические сезоне 2009-2010 гг. 2010-2011 гг. доля пациентов в возрасте 51-60 лет была ниже, чем в 2015-2016 гг. и 2019-2020 гг. ( $p < 0,001$  во всех сравнениях). В то же время следует подчеркнуть, что доля пациентов в данной возрастной группе в сезон 2012-2013 гг. была выше, чем в 2010-2011 гг. ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов в старших возрастных группах (61-70 лет) в пандемическом периоде была ниже, чем в последующие эпидемические сезоны ( $p < 0,001$  для всех сравнений). Пациенты старше 71 года среди госпитализированных преобладали в период эпидемического сезона 2019-2020 гг., в сравнении с периодом 2009-2010 гг. и 2010-2011 гг. ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,004$  соответственно). Распределение по полу не выявило различий между мужчинами (47,4%) и женщинами (52,6%).

Распределение пациентов по возрастным категориям показало, что в эпидемических сезонах 2012-2013 гг., 2015-2016 гг. и 2019-2020 гг. увеличилось число госпитализированных в возрасте старше 51 года ( $p < 0,001$ ) (таблица 8, рисунок 8).

Таблица 8 – Количественная характеристика пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 в основных возрастных группах

Возраст	Эпидемические сезоны								p	
	2009-2011гг.		2012-2013гг.		2015-2016гг.		2019-2020гг.			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
18-30 лет	1070	62,9	35	49,4	45	41,3	27	26,2	<0,001* (критерий хи-квадрат)	p12 = 0,259 p13 < 0,001* p23 = 0,274
31-50 лет	581	34,1	18	25,3	34	31,2	33	32,1	0,754 (критерий хи-квадрат)	
51 год и старше	51	3,0	18	25,3	30	27,5	43	41,7	<0,001* (критерий хи-квадрат)	p12 < 0,001 p13 < 0,001 p23 = 1,000



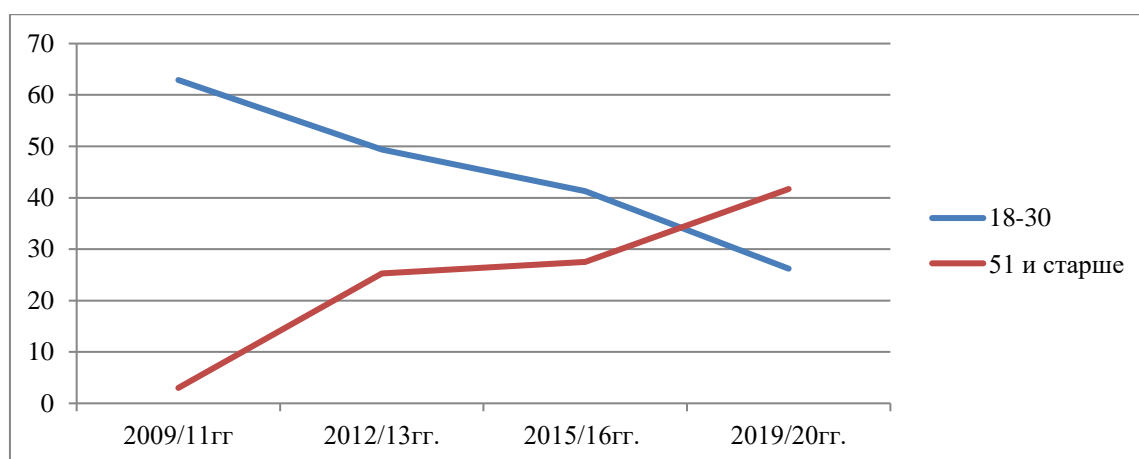


Рисунок 8 – Возрастная структура госпитализированных пациентов в эпидемических сезонах 2009/11 гг. – 2019/20 гг.

В период с 2009 г. по 2020 г. в ИКБ №1 зарегистрировано 42 летальных исходов пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 с подавляющим числом случаев – 22 (52,4%) в 2009-2011 гг. В эпидемическом сезоне 2015-2016 гг., характеризующемся ростом тяжелых форм гриппа, количество летальных исходов (n=9), в сравнении с сезоном 2012-2013 гг. (n=4), увеличилось более чем в 2 раза (таблица 9).

Таблица 9 – Летальные исходы от гриппа в возрастных группах в эпидемических сезонах с преимущественной циркуляцией вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 (2009-2016 гг.)

Возраст	Эпидемические сезоны		
	2009/11 гг. n= 22	2012/13 гг. n=4	2015/16 гг. n=9
18-30 лет	6 (27,2%)	2 (50,0%)	0
31-50 лет	8 (36,4%)	0	4 (44,4%)
51 и старше	8 (36,4%)	2 (50,0%)	5 (55,6%)
Средний возраст	53±0 (21-76)	49,5±34,6 (25-74)	49,7±6,4 (32-68)

Вместе с тем, в 5-ти других эпидемических сезонах с преобладающей долей циркулирующего вируса гриппа А(Н3N2) (2011-2012 гг., 2013-2014 гг., 2014-2015

гг., 2017-2018 гг. и 2018-2019 гг.) и сохраняющейся активностью вируса гриппа А(Н1N1)рdm09 зарегистрированы 6 летальных исходов пациентов во всех случаях с лабораторно подтвержденным гриппом А(Н1N1)рdm09. В сезоне 2019-2020 гг. летальности не было.

Возрастная структура умерших пациентов представлена на рисунке 9.

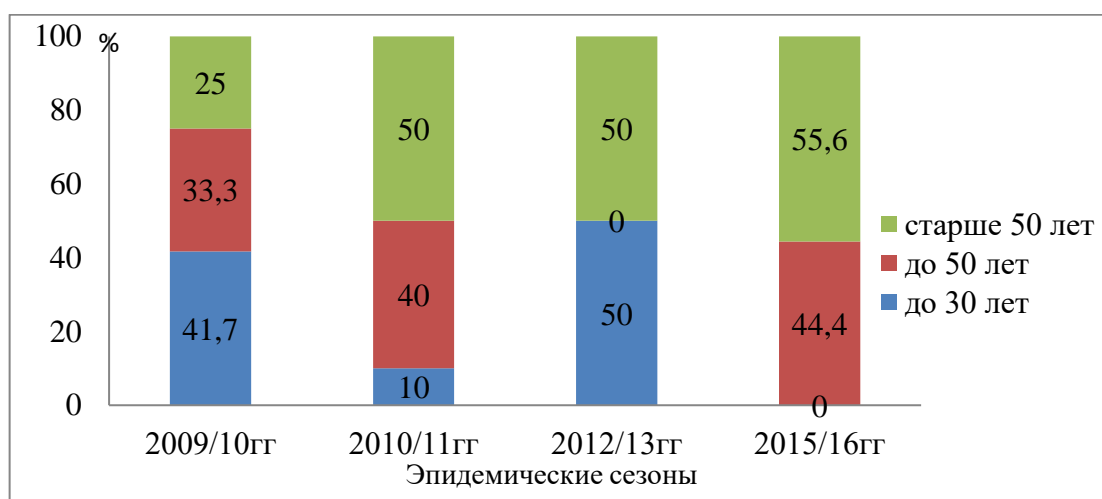


Рисунок 9 – Возрастная структура умерших пациентов с гриппом А(Н1N1)рdm09

Таким образом, в первую и вторую волну пандемии, когда доминировал вирус гриппа А(Н1N1)рdm09, среди умерших преобладали лица до 50 лет (75,0%), из них 41,7% составили пациенты до 30 лет. В эпидемическом сезоне 2015-2016 гг. умерших в возрасте до 30 лет не было, но отмечалось увеличение числа госпитализированных пациентов в возрасте старше 50 лет с летальностью 55,6%.

### 3.2 Клиническая характеристика гриппа, вызванного вирусом А(Н1N1)рdm09 в 2009-2010 гг. и 2010-2011 гг.

В пандемический период 2009-2010 гг. и 2010-2011 гг. грипп А(Н1N1)рdm09 лабораторно подтвержден у 1702 пациентов, госпитализированных в ИКБ №1, их возрастная характеристика представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Распределение по возрасту пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 в 2009-2011 гг.

Возраст	Эпидемические сезоны				Всего		р
	2009-2010 гг. А(Н1N1)		2010-2011 гг. А(Н1N1)				
	п	%	п	%	п	%	
18-20 лет	136	32,2	46	3,6	182	10,7	<0,001* критерий хи-квадрат p <sub>18-20лет</sub> <0,001* p <sub>21-30лет</sub> =1,000 p <sub>31-40лет</sub> <0,001* p <sub>41-50лет</sub> =0,806 p <sub>51-60лет</sub> =0,007* p <sub>61-70лет</sub> =1,000 p <sub>71 и старше</sub> =0,252
21-30 лет	227	53,8	661	51,6	888	52,2	
31-40 лет	19	4,5	490	38,3	509	29,9	
41-50 лет	24	5,7	48	3,8	72	4,2	
51-60 лет	16	3,8	15	1,2	31	1,8	
61-70 лет	-	-	3	0,2	3	0,2	
71 и старше	-	-	17	1,3	17	1,0	
<b>Мужчины</b>	<b>262</b>	<b>62,1</b>	<b>545</b>	<b>42,6</b>	<b>807</b>	<b>47,4</b>	<0,001* критерий хи-квадрат
<b>Женщины</b>	<b>160</b>	<b>37,9</b>	<b>735</b>	<b>57,4</b>	<b>895</b>	<b>52,6</b>	
<b>Итого</b>	<b>422</b>	<b>100</b>	<b>1280</b>	<b>100</b>	<b>1702</b>	<b>100</b>	

Лица до 40 лет составили 92,8%, из них 62,9% были в возрасте до 30 лет, в то время как в возрастной группе старше 41 года – 7,2% (p<0,001). Следует подчеркнуть статистически достоверное преобладание лиц молодого возраста среди пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 в обоих анализируемых сезонах (рисунок 10).

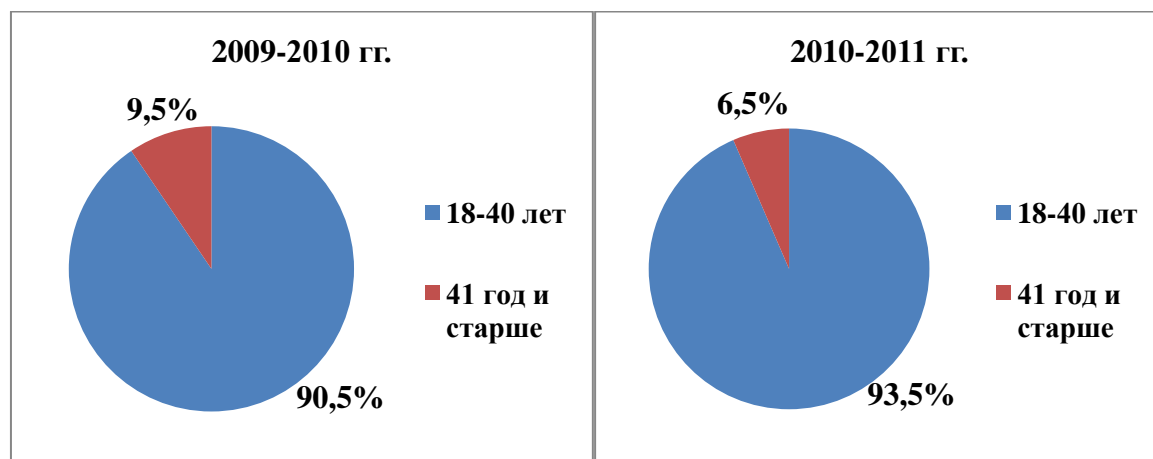


Рисунок 10 – Характеристика госпитальных пациентов по возрасту

С целью оценки клинической картины заболевания наблюдали 282 пациента в возрасте старше 18 лет, госпитализированных в период с 2009 по 2011 гг. В анализ включали пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом А(Н1N1)pdm09 среднетяжелой формы, с неосложненным течением. Тяжесть состояния оценивали согласно критериям, утвержденным МЗ РФ [280]. Клиническая картина среднетяжелой формы характеризовалась интоксикацией, симптомами поражения дыхательных путей и дисфункцией ЖКТ.

Частота клинических симптомов у наблюдаемых пациентов показана в таблице 11.

Таблица 11 – Частота клинических симптомов у пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 в 2009-2011 гг. (n=282)

Клинические симптомы	2009-2011 гг.	
	п	%
Начало: острое	282	100,0
Озноб	264	93,6
Температура:		
37,5 – 38,0	22	7,8
38,1 – 39,0	143	50,7
39, 1 и ↑	117	41,5
Слабость	279	98,9
Головная боль	232	82,3
Головокружение	142	49,8
Боль в глазных яблоках	66	23,4
Боль в мышцах	228	80,8
Тошнота, рвота	56	19,9
Нарушение сознания (обморок)	2	0,7
Носовое кровотечение	24	8,5
Першение, боль в горле	153	54,3
Точечные кровоизлияния на слизистой мягкого неба	260	92,2
Цианотичный оттенок слизистой губ и мягкого неба	252	89,4
Кашель	269	95,4
Трахеит	171	60,6
Ринит	231	81,9
Ларингит	143	50,7
Диарея	26	9,2

Начало заболевания во всех случаях было острым, 18,5% пациентов отмечали появление кашля до повышения температуры. Наиболее частыми симптомами являлись слабость (98,9%), головная боль (82,3%), ломота (80,8%) и кашель (95,4%).

Озноб (93,6%) сопровождался повышением температуры, значения которой у 92,2% были выше 38,0 °С, из них у 41,5% – 39,1-40,0 °С. У большинства пациентов температура достигала максимальных значений в первые 12-24 часа болезни. У части пациентов на фоне выраженной интоксикации в первые 36 часов болезни наблюдались тошнота (19,9%), в единичных случаях – рвота. Длительность периода лихорадки в среднем составила 75,9±6,3 часа.

С первых часов болезни, одновременно с симптомами интоксикации, возникал сухой кашель (95,4%), который к концу первых – началу вторых суток приобретал приступообразный характер и сопровождался болью за грудиной из-за развития трахеита (60,6%), который у 50,7% пациентов сочетался с ларингитом. Ринит (81,9%) у большинства пациентов ограничивался заложенностью носа со скудным серозным отделяемым.

Клинически геморрагические проявления были в виде носового кровотечения (8,5%) и мелкоточечных геморрагических элементов на слизистой оболочке мягкого неба, которые наблюдали у абсолютного большинства (92,2%) пациентов. При осмотре отмечались бледность, реже гиперемия лица, инъекция сосудов склер и гиперемия конъюнктив (100,0%), цианотичный оттенок слизистой губ (89,4%). Во всех случаях слизистая оболочка ротоглотки была гиперемирована, имела цианотичный оттенок, определялись зернистость (87,8%) и отечность язычка и дужек.

Тахикардию и приглушенность тонов наблюдали практически у всех пациентов, частота пульса во всех случаях соответствовала температуре тела. Артериальное давление (АД) в 26,5% случаев имело тенденцию к снижению, у 73,5% определялись нормальные значения систолического и диастолического давления. При аускультации легких выслушивалось жесткое дыхание и сухие рассеянные хрипы (56,6%), число дыхательных движений (ЧДД) во всех случаях

соответствовало норме (16-20 в мин.). При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки уже в первые сутки болезни определялось усиление сосудисто-интерстициального рисунка и умеренное расширение корней легких.

Отличительной особенностью клинической картины гриппа в пандемию 2009-2010 гг. являлась диарея (9,2%), которая возникала как правило на 2-3-и сутки от начала болезни. Пациенты отмечали водянистый характер стула, без патологических примесей, с частотой до 5-7 эпизодов в сутки.

Анализ средних значений показателей периферической крови при госпитализации (2-3-й день болезни) отклонений от нормальных значений не выявил (таблица 12). Однако индивидуальный анализ показателей периферической крови выявил изменения в количестве тромбоцитов, лейкоцитов и лимфоцитов в этой группе пациентов (таблица 13).

Таблица 12 – Показатели ( $M \pm m$ ) гемограммы у пациентов со среднетяжелым течением гриппа А(Н1N1)pdm09 в 2009/10 гг.

Тесты	Нормальные показатели, единицы измерения	Средние значения показателей крови пациентов n= 156
Гемоглобин (г/л) м – n= 93 ж – n= 63	м 13,0-16,0 ж 12,0-14,0	14,0±0,2 13,9±0,2 (11,2 – 17,5)
Эритроциты ( $10^{12}/л$ ) м – n= 93 ж – n= 63	м 4,00-5,00 ж 3,90-4,70	4,83±0,05 4,68±0,06 (3,30 – 6,39)
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	4,0-9,0	6,9±0,2 (2,4 – 18,0)
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	180-320	205±4,1 (113 – 431)
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	1-6	2,5±0,2 (0 – 14)
Сегментоядерные Нейтрофилы (%)	47-72	68,3±1,0 (25 – 89)
Лимфоциты (%)	19-37	21,5±0,9 (3 – 64)
Моноциты (%)	3-11	7,3±0,2 (2 – 20)
Эозинофилы (%)	0,5-5	0,4±0,06 (0 – 4)
СОЭ (мм/ч)	До 30	11,4±0,7 (2 – 60)

Таблица 13 – Распределение пациентов с неосложненным гриппом А(Н1N1)pdm09 (среднетяжелая форма) в зависимости от отклонений от нормальных значений гемограммы

Показатели лейкоцитарной формулы в общем анализе крови	Количество пациентов (n=156)					
	Ниже нормальных значений		Нормальные значения		Выше нормальных значений	
	п	%	п	%	п	%
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	13 (2,4 – 3,9)	8,3	117	75,0	26 (9,1 – 18,0)	16,7
Нейтрофилы: Палочкоядерные, %	9 (<1)	25,0	109	69,9	3 (7 – 14)	5,1
Сегментоядерные, %	11 (25 – 45)	7,0	73	46,8	72 (73 – 88)	46,2
Лимфоциты, %	76 (4 – 18)	48,7	65	41,7	15 (40 – 63)	9,6
Моноциты, %	2 (<2)	1,3	144	92,3	10 (12 – 20)	6,4
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	20 (113 – 149)	12,8	135	86,6	1 (431)	0,6

\*в скобках указан разброс показателей.

Как следует из таблицы 13, на 2-3-й день болезни у подавляющего большинства пациентов (75,0%) количество лейкоцитов было нормальным, у 8,3% выявлялась лейкопения (до  $2,4 \times 10^9/\text{л}$ ), у 16,7% количество лейкоцитов было повышенным. Тромбоцитопения имела место у 12,8% пациентов. Лимфопения была выявлена у 48,7% пациентов и в ряде случаев (6,7%) сочеталась с лейкопенией. Повторный анализ периферической крови на 6-7-й день лечения показал, что у 8 из 13 (61,5%) пациентов с лейкопенией количество лейкоцитов оставалось ниже нормальных значений. У 65 из 76 (85,5%) количество лимфоцитов на 6-й день болезни соответствовало нормальным показателям, у 11 (14,5%) лимфопения сменилась лимфоцитозом.

Анализ мочи у большинства пациентов не имел отклонений от нормы, но тем не менее в 15,4% случаев наблюдали повышенное содержание белка, ( $0,607 \pm 0,2$ ; разброс 0,105-3,30 г/л), в единичных случаях отмечали появление гиалиновых цилиндров (1-2 в поле зрения). Изменения в моче были выявлены в начале

заболевания (48-72 ч. от появления первых симптомов), носили транзиторный характер и во всех случаях исчезали в периоде ранней реконвалесценции.

Течение гриппа А(Н1N1)pdm09 у пациентов, прибывших из-за рубежа в первые месяцы пандемии, демонстрируют следующие два клинических примера.

### **Клинический пример 1 (рисунок 11)**

*Пациент М., 28 лет, ИБ №12817, поступил в ИКБ №1 г. Москвы 21.05.2009 г. на 6-й день болезни с жалобами на слабость, головную боль, сухой болезненный кашель, повышение температуры тела до 38,5 °С.*

*Anamnesis morbi.*

*Заболел 16.05.2009 г., находясь в США, после контакта с больным ОРВИ, когда почувствовал недомогание, головную боль, першение в горле и сухой болезненный кашель. По возвращении в Москву 19.05.2009 г. отметил ухудшение самочувствия: озноб, головная боль, сухой кашель, заложенность носа, температура повысилась до 38,2 °С, 20.05.2009 г. сохранялась лихорадка до 38,5 °С. Обратился к врачу 21.05.2009 г. и бригадой скорой медицинской помощи был доставлен в ИКБ №1.*

*При осмотре состояние средней тяжести, температура тела 38,4 °С, небольшая бледность кожи, склерит, гиперемия конъюнктив, цианотичный оттенок слизистой губ и оболочки ротоглотки, зернистость мягкого неба.*

*Аускультативно – дыхание с жестким оттенком, выслушиваются единичные сухие хрипы, ЧДД 22 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 95 уд. в мин., АД 120/80 мм.рт.ст.. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный. Менингеальных знаков нет.*

*Рентгенография органов грудной клетки: Обогащён сосудисто-интерстициальный рисунок, особенно в прикорневых отделах. Корни умеренно расширены с обеих сторон, сохраняют структуру. Локальных изменений не выявляется. Диафрагма обычно расположена, левый купол деформирован*



фиброзными наложениями, синусы прозрачные. Размеры и конфигурации сердца обычные.

При исследовании назального смыва методом ОТ-ПЦР детектирована РНК вируса гриппа А(H1N1)pdm09 (21.05.2009 г. – 6-й день болезни), а также изолирован и охарактеризован вирус А/IV-Moscow/01/2009 (H1N1)swl. Проведен анализ первичной последовательности генов изолята, в результате которого выявлено родство со штаммами, изолированными в Нью-Йорке – А/California/04/2009 (H1N1) (лаборатория эпидемиологии гриппа, зав. Бурцева Е.И.).

Анализ крови от 21.05.2009 г.: лейкоциты  $6,3 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $4,90 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 15,3 г/дл, тромбоциты  $217 \times 10^9/\text{л}$ . В лейкоцитарной формуле: нейтрофилы палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 69%, лимфоциты – 21%, моноциты – 9%, эозинофилы – 0%, СОЭ – 12 мм/ч.

Анализ мочи: относительная плотность 1010, реакция – кислая, белка, глюкозы нет, лейкоциты 0-1 в поле зрения.

Противовирусная терапия – Тамифлю в дозе 75 мг 2 раза в день начата на 6-й день от появления первых симптомов болезни, температура нормализовалась на 2-е сутки от начала лечения, исчезли слабость, головная боль, першение в горле. Кашель стал редким, сохранялся до дня выписки (12-й день болезни – 27.05.2009г.).

При повторном анализе крови количество лейкоцитов  $6,0 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $4,30 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 13,9 г/дл, тромбоциты  $250 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы палочкоядерные – 0 %, сегментоядерные – 53%, лимфоциты – 38%, моноциты – 5%, эозинофилы – 4%, СОЭ – 20 мм/ч.

Анализ мочи: без патологии.

Выписан на 12-й день болезни в удовлетворительном состоянии.

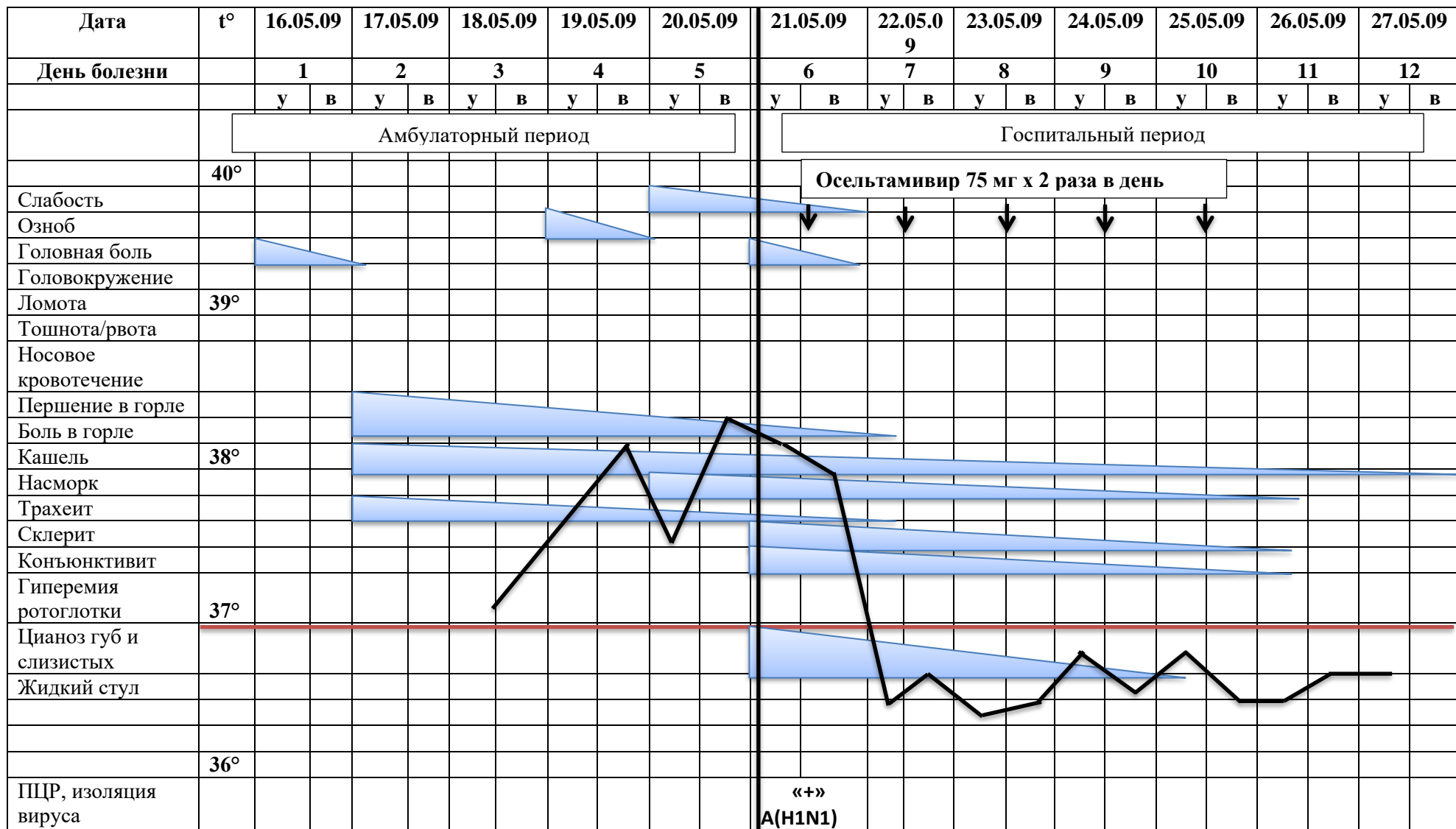


Рисунок 11 – Развитие клинических симптомов при гриппе А(Н1N1)рdm09 у пациента М., 28лет, и/б №12817

Данный клинический пример демонстрирует среднетяжелую форму пандемического гриппа, протекающего без осложнений, у пациента, прибывшего из-за рубежа. Изолированный на 6-й день болезни (до получения этиотропного препарата) штамм A/IV-Moscow/01/2009 (H1N1)sw1 содержал замену аспарагиновой кислоты на глицин в гене нейраминидазы в позиции 451, что отсутствовало в штаммах A/New York/3005/2009 и A/California/04/2009 (H1N1) [98].

При клиническом обследовании пациента через месяц после выписки обращают внимание жалобы на сохраняющийся кашель, продолжительность которого на момент осмотра составляла более 4 недель. На контрольном R-снимке органов грудной клетки визуализируется обогащение сосудистого интерстициального рисунка в прикорневых отделах, выявленное на госпитальном этапе лечения.

### **Клинический пример 2 (рисунок 12)**

*Пациент Б., 19 лет, поступил в ИКБ №1 г. Москвы 12.08.2009 г. на 5-й день болезни с жалобами на резкую слабость, головную боль, боль в глазных яблоках, сухой болезненный кашель, высокую температуру тела.*

*Anamnesis morbi.*

*Заболел во время пребывания в Индии (с 29.07.09 г. по 11.08.09 г.) остро, в 16:00 8 августа, когда почувствовал озноб, небольшую головную боль, появился сухой кашель и заложенность носа. Температура тела повысилась до 37,8 °С. В последующие дни (с 9.08 по 11.08.09 г.) температура тела была высокой (38,6 – 39,9 °С), беспокоили головная боль, боли при движении глазных яблок, резкая слабость и ломота, першение в горле. Кашель сухой, приступообразный сопровождался болью за грудиной. Принимал колдрекс 10 и 11 августа.*

*11 августа вернулся в Москву, 12 августа бригадой скорой медицинской помощи был доставлен в ИКБ №1.*

*При осмотре состояние средней тяжести, температура тела 37,4 °С. Кожные покровы бледные, губы яркие с цианотичным оттенком; инъекция*

сосудов склер и конъюнктив. Носовое дыхание затруднено, слизистые выделения скудные. Слизистая оболочка ротоглотки ярко гиперемирована, мягкое небо с цианотичным оттенком, единичная энантема. Аускультативно дыхание в легких жесткое, проводится во все отделы, выслушиваются единичные сухие хрипы, ЧДД 16 в мин. Тоны сердца слегка приглушены, ритмичные, ЧСС 96 уд. в мин., АД 110/70 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Менингеальных знаков нет. 13 августа (6-й день болезни) дважды был жидкий стул.

При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки инфильтративных изменений в легких не выявлено, определяется усиление сосудисто-интерстициального рисунка в нижних отделах. Корни расширены с обеих сторон, сохраняют структуру. Локальных изменений не выявляется. Диафрагма четкая, синусы прозрачные. Размеры и конфигурация сердца обычные.

При исследовании назального смыва 12.08.2009 г. (5-й день болезни) методом ОТ-ПЦР обнаружена РНК вируса гриппа А(Н1N1)pdm09.

В общем анализе крови от 12.08.2009 г. определялось снижение числа лейкоцитов до  $3,7 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов до  $144 \times 10^9/\text{л}$ ; в лейкоцитарной формуле: нейтрофилы палочкоядерные – 7%, сегментоядерные – 45%, лимфоциты – 41%, моноциты – 6%, эозинофилы – 1%, СОЭ – 4 мм/ч.

Получал симптоматическую терапию, температура тела стойко нормализовалась с 6-го дня болезни. Катаральные симптомы стали менее выраженными, с 5-го дня болезни кашель приобрел влажный характер (мокрота слизистая, светлая, скудная) и сохранялся до дня выписки (10-й день болезни – 18.08.09 г.)

При повторном анализе крови 17.08.2009 г. количество лейкоцитов нормализовалось ( $4,4 \times 10^9/\text{л}$ ). Количество тромбоцитов оставалось сниженным ( $120 \times 10^9/\text{л}$ ). В лейкоцитарной формуле: нейтрофилы палочкоядерные – 0%, сегментоядерные – 53%, лимфоциты – 40%, моноциты – 4%, эозинофилы – 3%, СОЭ – 12 мм/ч.

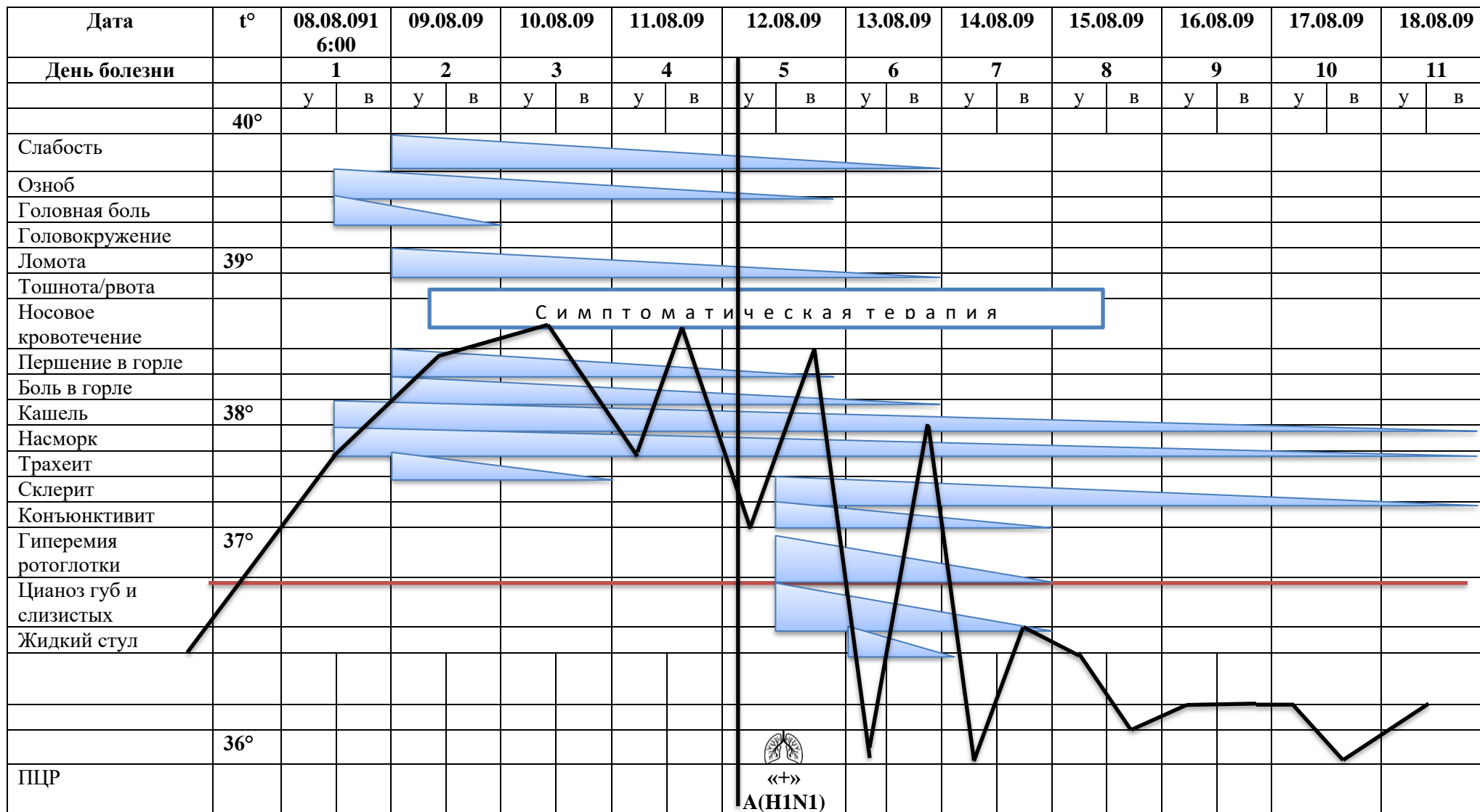


Рисунок 12 – Развитие клинических симптомов при гриппе A(H1N1)pdm09 у пациента Б., 19 лет, и/б №1882

*Выписан в удовлетворительном состоянии на 10-й день от начала заболевания. Продолжительность периода лихорадки составила 6 дней, снижение ускоренным лизисом. Инъекция сосудов склер и конъюнктив, гиперемия слизистой ротоглотки и цианоз слизистой губ определялись до 6-7-го дня болезни. Кашель сохранялся до дня выписки (10-й день).*

Таким образом, у пациента Б., госпитализированного на 5-й день болезни и получающего только симптоматическую терапию, лихорадочный период составил 6 сут., заболевание характеризовалось интоксикацией, симптомами поражения верхних дыхательных путей, изменениями в периферической крови – лейкопенией (5-й день болезни) и тромбоцитопенией, которая сохранялась до 8-го дня. В клинической картине заболевания обращает внимание раннее появление кашля и его продолжительность, а также изменения в периферической крови у пациента со среднетяжелым течением гриппа. Диарея, возникшая на 5-6-й день болезни, вероятно, свидетельствует о поражении энтероцитов. РНК вируса гриппа А(Н1N1)рdm09 детектирована в день госпитализации. Проводилась симптоматическая терапия, этиотропные препараты пациент не получал, температура стойко нормальная с 7-го дня болезни. Изменения в периферической крови, выявленные при госпитализации, нормализовались, за исключением сохраняющейся умеренной тромбоцитопении.

Таким образом, в представленных выше клинических случаях грипп А(Н1N1)рdm09 протекал без осложнений и характеризовался среднетяжелым течением. Обращает на себя внимание появление болезненного сухого кашля с первого дня болезни у обоих пациентов и указание на жидкий стул в анамнезе второго пациента.

В ноябре-декабре 2009 г., на фоне нарастающей активности пандемического вируса, увеличилось количество госпитализированных пациентов с тяжелой формой гриппа. Тяжесть состояния была обусловлена развитием первичной вирусной пневмонии, как правило, в первые 2-3 дня гриппа, характеризующейся двусторонним поражением легких, нередко субтотальным и тотальным, с переходом в острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Пациенты с

признаками первичной вирусной пневмонии госпитализировались в ОРИТ. Острая дыхательная недостаточность и быстро прогрессирующая гипоксемия требовали респираторной поддержки, как правило ИВЛ [12, 16].

Примером тяжелого течения гриппа А(Н1N1)pdm09 с неблагоприятным исходом может служить следующая история болезни пациента.

### **Клинический пример 3 (рисунок 13)**

*Пациент С., 27 лет, поступил в ИКБ №1 г. Москвы 20.10.2009 г. на 3-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела, слабость, головную боль, озноб, боль в мышцах и суставах, сухой болезненный кашель.*

#### *Anamnesis morbi:*

*Заболел 18.10.2009 г., остро, температура тела повысилась до 39,0 °С, почувствовал слабость, ломоту в теле, появился сухой кашель. В последующие дни (19-20.10.09 г.) температура оставалась высокой (39,0-39,2 °С), беспокоила головная боль, ломота, сухой болезненный кашель. Принимал арбидол, парацетамол, аспирин, антигриппин.*

*20.10.2009 г. бригадой СМП госпитализирован в ИКБ №1.*

*При осмотре состояние средней степени тяжести, температура тела 37,8 °С. Кожные покровы нормальной окраски, сыпи нет; склеры обычного цвета. Слизистая оболочка ротоглотки гиперемирована, миндалины гиперемированы, увеличены до 1 ст. Носовое дыхание затруднено. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, выслушиваются сухие рассеянные хрипы, ЧДД 18 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, шумов нет, ЧСС 96 уд. в мин., АД 115/70 мм.рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание не нарушено, стул в норме. Менингеальных знаков нет.*

*Рентгенографическое исследование органов грудной клетки от 21.10.2009 г.: преобладает выраженный интерстициальный рисунок, как перибронхиальный, так и периваскулярный. Справа и слева в S 9, 10 на ограниченном участке снижена прозрачность легочного фона и рисунок более насыщенный, с*

единичными тяжистыми и линейными тенями. Корни расширены с обеих сторон, остаются структурными. Сердце без особенностей. Аорта не изменена. Выпота не выявляется. Заключение: рентгенологическая картина соответствует интерстициальной пневмонии.

В общем анализе крови от 20.10.2009 г. лейкоциты  $6,3 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $4,38 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 142 г/л, гематокрит 42,1%, тромбоциты  $116 \times 10^9/\text{л}$ . В лейкоцитарной формуле: нейтрофилы палочкоядерные – 16 %, сегментоядерные – 56%, лимфоциты – 22%, моноциты – 6%, СОЭ – 12 мм/ч.

ПЦР от 21.10.2009 г. A(H1N1)pdm09 положительно.

Диагноз: Грипп A(H1N1)pdm09, тяжелая форма, осложненное течение. Двусторонняя билобарная пневмония.

Назначена антибактериальная терапия (Цефотаксим 1,0x3 р/сут.), противовирусная терапия (Осельтамивир 300 мг/сут.), симптоматическая терапия, инфузионная терапия с целью детоксикации.

22.10.09 г. температура 39,5 °С, сохраняется слабость, приступообразный кашель, появилось одышка. 25.10.09 г. отмечено ухудшение состояния, развилась дыхательная недостаточность, пациент переведен в ОРИТ.

При осмотре в отделении реанимации состояние тяжелое, кожные покровы бледные, акроцианоз. В легких дыхание ослабленное в нижних отделах с обеих сторон, выслушиваются влажные хрипы. ЧДД 41 в мин., SpO<sub>2</sub> 40%. Произведена назотрахеальная интубация, подключен к аппарату ИВЛ. Тоны сердца громкие, ритмичные. АД 95/50 мм.рт.ст., ЧСС 125 уд. в мин. Живот мягкий, печень, селезенка не увеличены. Симптомов раздражения брюшины нет. Очаговой симптоматики нет, менингеальных знаков нет. Проводится ИВЛ в режиме IPPV с параметрами: FiO<sub>2</sub> 78%; Vt 850 мл; f 20 в мин; РЕЕР 10 см. вд. ст. На фоне проводимой ИВЛ с фракцией кислорода 65% достигнута сатурация 94-96%. При биохимическом анализе крови выявлено значительное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ 480 ЕД, АЛТ 98 ЕД), глюкоза 16,0 ммоль/л, мочевины 12,0 ммоль/л, креатинин 99,2 мкмоль/л, протромбин 100%, СРБ 96 мг/л. В общем анализе мочи протеинурия, глюкозурия. Общій анализ крови от 27.10.09 г.:



лейкоциты  $2,6 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $4,33 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин  $13,1 \text{ г/л}$ , тромбоциты  $159 \times 10^9/\text{л}$ .

Рентгенография органов грудной клетки от 25.10.09 г.: отмечается нарастание инфильтрации как справа в нижней доле, так и слева в верхней доле, захватывающей все сегменты. Отмечается интерстициальный отек легких без наличия свободной жидкости. Корни расширены. Сердце увеличено в размерах.

Рентгенография органов грудной клетки от 27.10.09 г.: позитивная динамика. Отмечается восстановление прозрачности в латеральных отделах легочных полей. На фоне усиленного сосудисто-интерстициального рисунка сохраняется пневмоническая инфильтрация – справа в несколько меньшем объеме, чем на предыдущих рентгенограммах. Корни легких расширены, стала прослеживаться структурность. Свободный газ и выпот не определяются. Тень сердца расширена в поперечнике. Заключение: обратное развитие интерстициального отека легких. Двусторонняя билобарная пневмония.

В связи с выявленной гипергликемией был осмотрен эндокринологом, диагностирован сахарный диабет I типа в стадии субкомпенсации. В последующие дни состояние пациента оставалось тяжелым, продолжалась ИВЛ. 03.11.2009 г. появилась тенденция к снижению парциального давления и сатурации.

Аускультативно в легких жесткое дыхание, ослабленное в нижних отделах, выслушиваются сухие хрипы. При санации трахеи аспирировалось слизистое отделяемое желтого цвета. 05.11.2009 г. возникла прогрессирующая брадиаритмия с развитием асистолии. Проведенные реанимационные мероприятия в полном объеме эффекта не имели. 05.11.09 г. констатирована биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз:

Основной: Грипп А(H1N1)pdm09, катарально-геморрагический трахеобронхит, двусторонняя тотальная вирусно-бактериальная (смешанная) бронхопневмония.

Осложнения: Инфекционно-токсический шок. Острое общее венозное полнокривие.

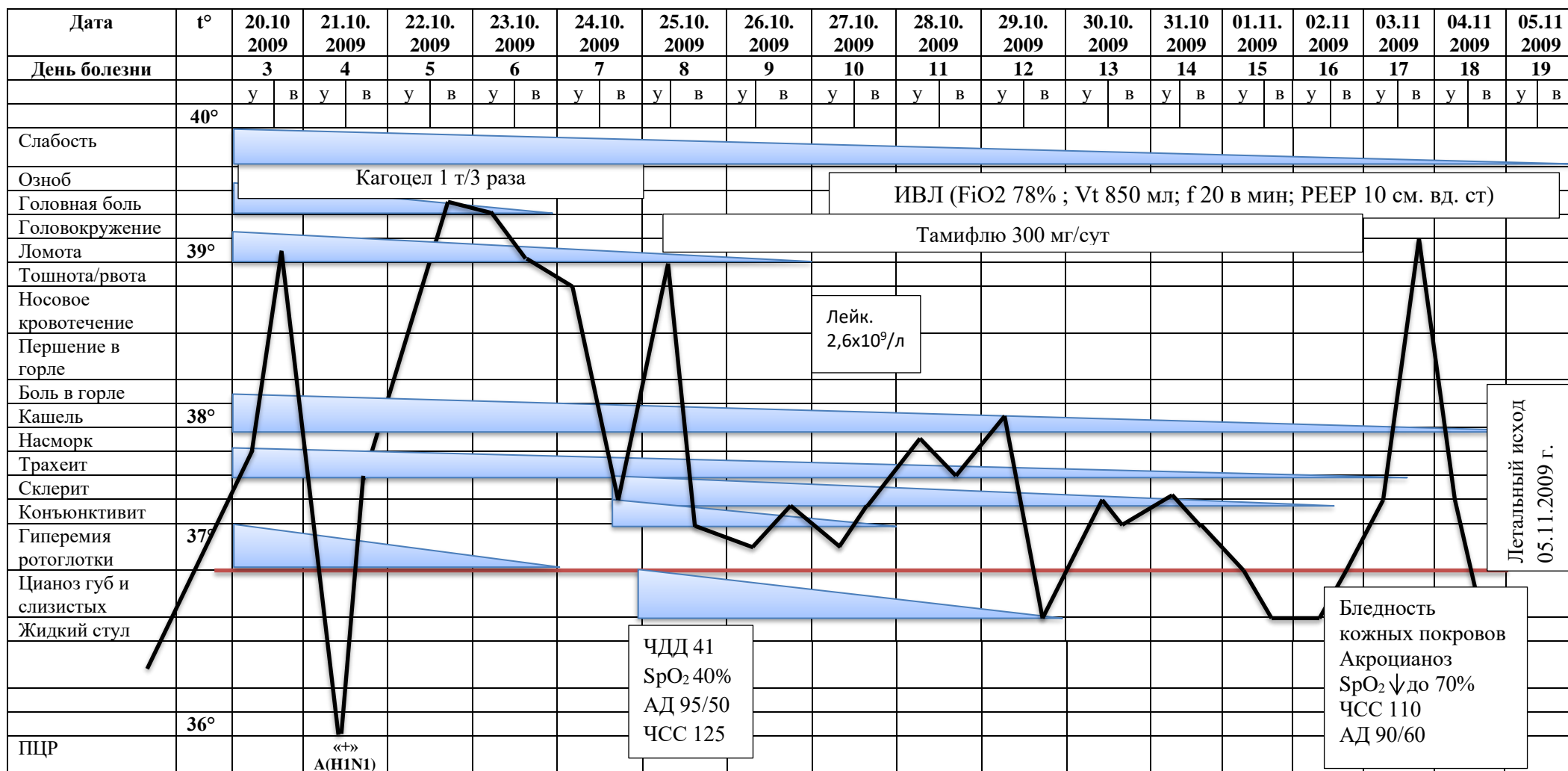


Рисунок 13 – Развитие клинических симптомов при гриппе A(H1N1)pdm09 у пациента С, 27 л.

*Геморрагический синдром: точечные кровоизлияния под плеврой, в ткань легких, под эпикард, кровоизлияния в мозговое вещество обоих надпочечников. Дистрофические изменения паренхиматозных органов. Отек головного мозга. Сопутствующие заболевания: врожденная дисплазия обоих почек. Сахарный диабет 1 типа (глюкоза от 14 до 26 ммоль/л).*

Приведенный клинический пример демонстрирует стремительное развитие гриппа, характеризующееся развитием интерстициальной пневмонии, диагностированной на 3-и сутки от появления первых симптомов болезни, а также изменениями в анализе крови (палочкоядерный сдвиг влево до 16%, тромбоцитопения  $116 \times 10^9/\text{л}$ ). Этиотропную терапию (Тамифлю 300 мг/сут) получил только на 7-й день болезни (5-й госпитальный день!), когда состояние пациента соответствовало тяжелому. Бледность кожных покровов, акроцианоз, одышку, выраженную гипоксемию, тахикардию, гипотонию можно рассматривать как первую фазу инфекционно-токсического шока (ИТШ). Несмотря на проведение дезинтоксикационной терапии, коррекцию гемодинамики, водно-электролитных нарушений и гемостаза 3 ноября 2009 г. состояние пациента ухудшилось в связи с развитием декомпенсированной фазы ИТШ.

Таким образом, анализ клинического случая позволяет с высокой долей вероятности предположить, что отсутствие своевременной высокоэффективной этиотропной терапии у пациента с сопутствующим сахарным диабетом 1 типа способствовало беспрепятственному образованию вирусных частиц с массивной вирусемией, повлекшей повреждение эпителия сосудов, развитие системной воспалительной реакции, ИТШ.

В эпидемических сезонах 2009-2010 гг. и 2010-2011 гг. при исследовании назофарингиальных мазков пациентов, госпитализированных в ИКБ №1, было изолировано и охарактеризовано 207 штаммов вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 (работа выполнена в лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа, заведующая – д.м.н., проф. Бурцева Е.И.). Изучение антигенных свойств штаммов показало их родство с вирусом А/Калифорния/07/2009(Н1N1)v, выбранным экспертами ВОЗ в качестве эталонного. В эпидемическом сезоне

2010-2011 гг. в 2 летальных случаях при изучении рецепторной специфичности и сиквенса вирус-специфической РНК в секционном материале (фрагменты тканей бронхов и легких) были выявлены аминокислотные замены. Мутации, изменяющие рецепторную специфичность, были выявлены в рецептор-связывающем сайте 222 позиции субъединицы HA1 гемагглютинаина с заменой аспарагиновой кислоты (D) на аспарагин (N) и глицин (G), а также в позиции 223 на аргинин (R) (работа выполнена в лаборатории молекулярной генетики, заведующий д.б.н. А.Г. Прилипов) [98].

В качестве примера развития первичной вирусной пневмонии при гриппе A(H1N1)pdm09 приводим историю болезни пациента с сопутствующей патологией.

#### **Клинический пример 4**

*Пациент С., 49 лет, страдает артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, ожирением 3 ст. В анамнезе длительное злоупотребление алкоголем. Поступил в ИКБ №1 на 4-й день болезни (21.03.2011 г.) в состоянии алкогольного делирия. Заболевание началось остро, температура повысилась до 39-40 °С. Головная боль, першение в горле, сухой кашель беспокоили с первого дня болезни. Самостоятельно принимал парацетамол, антибиотик. За медицинской помощью не обращался, противовирусные препараты не принимал. При поступлении состояние тяжелое, выраженная одышка, ЧДД 34 в мин., SpO<sub>2</sub> 86%, возбужден, АД 170/100 мм. рт.ст., ЧСС 100 уд. в мин. В легких дыхание ослабленное, сухие хрипы. В анализе крови – нейтрофилез (сегментоядерные нейтрофилы 81%) с резким палочкоядерным сдвигом (палочкоядерные нейтрофилы 10%), лимфопения (5%), креатинфосфокиназа – 1551 мкмоль/(мин.л), прокальцитонин – 0,256 нг/мл, лактатдегидрогеназа – 932 е/л. Рентгенография органов грудной клетки: резкое расширение границ сердца влево – до левой грудной стенки. В легких слева реберно-диафрагмальный синус пониженной прозрачности, венозное полнокровие в малом круге (исследование проводилось в горизонтальном положении больного).*

*Несмотря на проводимую терапию в условиях реанимационного отделения состояние прогрессивно ухудшалось, нарастал отек легких, констатирована смерть 22.03.2011 г.*

*Патологоанатомический диагноз: Грипп А(Н1N1)pdm09 (ПЦР +), геморрагический трахеобронхит, двусторонняя субтотальная бронхопневмония, геморрагический панкреатит. Ожирение 3 ст. Хроническая алкогольная интоксикация.*

Таким образом, у пациента, госпитализированного на 4-й день от начала болезни, длительно время злоупотребляющего алкоголем, с сопутствующими артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ожирением 3 ст., имела место быстро прогрессирующая острая дыхательная недостаточность, обусловленная двусторонним поражением легких. Из лабораторных показателей о тяжести состояния свидетельствовало повышение уровня КФК, ЛДГ, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом влево, резко выраженная лимфопения. Противовирусную терапию не получал. Продолжительность заболевания в целом составила 5 суток, госпитальный период – 1 сутки.

Примером течения пандемического гриппа, осложненного вирусно-бактериальной пневмонией, у пациента, госпитализированного в поздние сроки болезни и не получавшего противовирусную терапию, может служить приведенный ниже клинический пример.

### **Клинический пример 5**

*Пациент А., 56 лет, страдающий сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией поступил в ИКБ №1 06.01.2011 г. на 13-й день болезни. Диагноз: Грипп. Двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН II ст. Жалобы на кашель, одышку, слабость. Заболел остро 25.12.2010 г., когда появился озноб, кашель, температура повысилась до 40 °С. Принимал жаропонижающие препараты. За медицинской помощью не обращался, противовирусные средства не принимал. При поступлении состояние тяжелое, цианоз кожи, одышка: ЧДД 36 – 48 в мин., SpO<sub>2</sub> 86%, ЧСС 106 уд. в мин., АД 180/110 мм.рт. ст. В легких с обеих сторон*

дыхание ослабленное, крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, на верхушке прослушивается систолический шум. Рентгенография грудной клетки от 06.01.2011 г.: на фоне усиленного сосудисто-интерстициального рисунка в проекции средней доли и сегмента S 7 справа, а также слева в проекции верхней доли определяется очагово-сливная инфильтрация, небольшое количество выпота в междолевой щели слева и левом реберно-наружном синусе. Сердце расширено в поперечнике. Противовирусная терапия (осельтамивир 300 мг/сут.) с 06.01.2011 г. (13-й день болезни). Рентгенография органов грудной клетки от 08.01.2011 г.: развитие интерстициального отека легких. Двусторонняя очагово-сливная плевропневмония с преимущественным поражением левого легкого. В анализе крови – резкая лейкопения ( $1,4 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения ( $95 \times 10^9/\text{л}$ ). С 09.01.2011 г. получал респираторную поддержку в режиме ИВЛ. Несмотря на проводимую комплексную терапию пациент умер на 20-й день от начала болезни при явлениях прогрессирующего отека легких.

Патологоанатомический диагноз: 1. Грипп А(H1N1)pdm09: геморрагический трахеобронхит, субтотальная вирусно-бактериальная бронхопневмония. Ожирение 2 ст. 2. Инфекционный эндокардит митрального клапана. Сепсис. 3. Осложнения: Острая гиперплазия пульпы селезенки. Венозное полнокровие внутренних органов. Тромбогеморрагический синдром. Отек легких. Отек головного мозга с дислокацией ствола.

Смерть пациента наступила от сочетания двух заболеваний – гриппа А(H1N1)pdm09 и септического эндокардита.

В данном клиническом примере у пациента, поздно обратившегося за медицинской помощью и не получившего противовирусные препараты в первые дни болезни, на 13-й день болезни была диагностирована вирусно-бактериальная пневмония. Резко выраженная лейкопения, тромбоцитопения, массивная двусторонняя пневмония явились плохими прогностическими признаками. Факторами риска тяжелого течения заболевания стали поздняя госпитализация,

отсутствие ранней противовирусной терапии, сопутствующие заболевания – сахарный диабет, артериальная гипертензия и хронический алкоголизм.

Таким образом, учитывая хронические сопутствующие заболевания, оба пациента находились в группе высокого риска по тяжести и летальности. Дополнительными отягчающими факторами явились поздняя госпитализация и отсутствие противовирусной терапии в первые 48 ч. болезни.

В ходе настоящей работы ретроспективно была проанализирована 71 история болезни умерших пациентов с диагнозом грипп А(Н1N1)pdm09, находящихся в разных лечебных учреждениях ДЗМ и направленных на патологоанатомическое исследование в ИКБ №1 (заведующая отделением – Келли Е. И.). Показатели, включённые в анализ, оценивали на основании данных, представленных в истории болезни: пол, возраст, день госпитализации от начала болезни и сопутствующие заболевания (таблица 14).

Таблица 14 – Общая характеристика пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09, умерших в период 2009-2011 гг. (n=71)

<b>Параметры</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Мужчины	44	62,0
Женщины	27	38,0
Возраст:		
18 – 50 л.	45	63,4
51 г. и старше	26	36,6
День госпитализации от начала болезни:		
1 – 3	18	25,4
4 – 5	25	35,2
6 – 8	28	39,4
Сопутствующие заболевания:		
Сердечно-сосудистые	23	32,4
Сахарный диабет	10	14,1
Ожирение	41	57,7
ХОБЛ, бронхиальная астма	13	18,3
Саркоидоз легких	1	1,4
Болезни почек	14	19,7
ВИЧ	1	1,4
Вирусные гепатиты	6	8,5
Онкологические заболевания	3	4,2
Болезни нервной системы	2	2,8
Хронический алкоголизм	28	39,4

Таким образом, анализ летальных случаев показал, что 74,6% пациентов были госпитализированы в период с 4-го по 8-й день от появления первых симптомов заболевания. Во всех случаях в 1-й госпитальный день у пациентов была диагностирована двусторонняя пневмония. Пациенты поступали в отделение реанимации на  $6,6 \pm 3$  дн. в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, обусловленном острой дыхательной недостаточностью. Респираторную поддержку оказывали с помощью ИВЛ во всех случаях.

Анализ спектра сопутствующих заболеваний показал, что сердечно-сосудистые заболевания (32,4%), ожирение (57,7%) и хронический алкоголизм (39,4%) встречались наиболее часто. Болезни органов дыхания составили 18,3%, болезни почек – 19,7%, сахарный диабет – 14,1%, сочетание болезней сердца и сосудов с сахарным диабетом в анамнезе имелось у 15 (21,1%) умерших пациентов.

У всех умерших пациентов выявлялись изменения в легких, другие осложнения зарегистрированы в 74,6% случаев (таблица 15).

Таблица 15 – Осложнения гриппа А(Н1N1)pdm09 у умерших пациентов в эпидсезонах 2009-2010 гг. и 2010-2011 гг. (n=71)

Осложнения	Число пациентов	
	n	%
<b>Легочные осложнения</b>		
Вирусная пневмония	4	5,6
Вирусно-бактериальная пневмония, в т.ч. с тромбоэмболией легочной артерии	65	91,5
Деструктивная пневмония, гнойный плеврит	3	4,5
Деструктивная пневмония, гнойный плеврит	2	2,8
<b>Другие осложнения</b>		
Острая почечная недостаточность	3	4,2
Сепсис	3	4,2
Субарахноидальное кровоизлияние	3	4,2
Инфаркт головного мозга	2	2,8
Геморрагический панкреатит	25	35,2
Миокардит/перикардит	3	4,2



Продолжение таблицы 15

Осложнения	Число пациентов	
	n	%
<b>Другие осложнения</b>		
Геморрагический синдром (всего):	4	5,6
кровоизлияние в дно IV желудочка	1	1,4
геморрагический энтероколит	1	1,4
кровоизлияние в кожу и слизистые	2	2,8
Острый инфаркт миокарда	1	1,4
Разрыв стенки левого желудочка, гемотампонада перикарда	3	4,2
Синдром аритмогенной дисплазии правого желудочка с липоматозом стромы	1	1,4
Разрыв стенки правого желудочка, гемотампонада перикарда	1	1,4

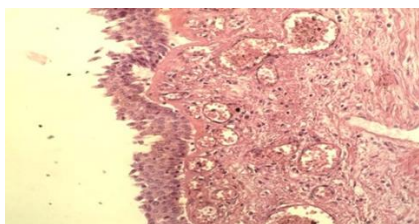
На аутопсии выявлялся геморрагический трахеобронхит с метаплазией, десквамацией и некрозом эпителиальных клеток слизистой оболочки, часто с вовлечением подслизистого слоя с воспалительной реакцией. Макроскопическая картина легких показана на рисунке 14.



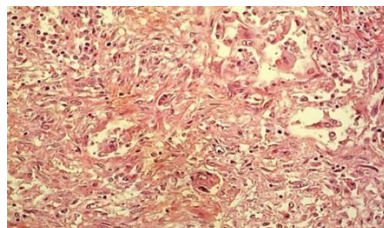
Легкие пониженной воздушности, на разрезе темно-вишневого цвета с сероватым оттенком, равномерно уплотнены, печеночного вида. На поверхности разреза определяется жидкая пенистая кровь

Рисунок 14 – Макроскопическая картина легких

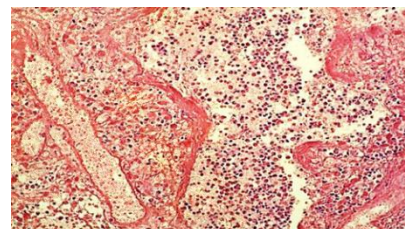
Изменения, выявленные при микроскопии легких, показаны на рисунке 15.



Полнокровие сосудов с  
очаговыми  
геморрагиями,  
метаплазия эпителия и  
дистония сосудов  
подслизистого слоя



В просветах бронхов –  
слущенный эпителий и  
нити фибрина,  
нейтрофилы.  
В просветах альвеол –  
фибрин и отечная  
жидкость; часть альвеол  
содержит большое  
количество лимфоцитов  
и нейтрофилов



Образование гиалиновых  
мембран, выстилающих  
внутреннюю поверхность  
альвеол

Рисунок 15 – Микроскопическая картина легких (выполнена патологоанатомом Е.И. Келли)

Таким образом, в эпидемические периоды 2009-2010 гг. и 2010-2011 гг. вирус А(Н1N1)рdm09 являлся этиологическим фактором гриппа у 100% госпитализированных пациентов. Из них лица до 40 лет составили 92,8%. В период с мая по август 2009 г. пандемический грипп в целом характеризовался среднетяжелым и неосложненным течением. Рост числа госпитализированных пациентов с гриппом А(Н1N1)рdm09 и пневмонией отмечали в ноябре-декабре: 2009-2010 гг. – 24,7%, из них летальных 8,5%; в сезон 2010-2011 гг. – 17,4%, летальных – 7,6%. В группе умерших пациентов в ИКБ №1 (n=22) в период 2009-2011 гг. разницы между мужчинами (54,5%) и женщинами (45,5%) не было, лица до 50 лет составили 63,6%, из них до 40 лет – 85,7% (21-30 лет – 50%; 31-40 лет – 50%). Время от появления первых симптомов до поступления пациентов в стационар составляло: 1 дн. – 13,6%, позже 7 дн. – 45,5%, противовирусные препараты до госпитализации никто не получал.

При поступлении в отделение была выявлена гипоксемия, в связи с чем проводилась искусственная вентиляция легких (n=22). Причиной смерти пациентов с тяжелой формой гриппа являлась острая дыхательная недостаточность, инфекционно-токсический шок и внелегочная полиорганная недостаточность. На аутопсии выявляли геморрагический трахеобронхит, десквамацию и метаплазию эпителиальных клеток трахеи и бронхов. Микроскопическая картина легких характеризовалась полнокровием сосудов с очаговыми геморрагиями, развитием диффузного альвеолярного повреждения, возникновением микротромбов в сосудах. Активность бактериальной флоры по данным бактериологического исследования подтверждена в 4,5% случаев.

Сиквенс вирус-специфической РНК во фрагментах ткани бронхов и легких в двух летальных случаях выявил аминокислотные замены аспарагиновой кислоты на аспарагин и глицин в позиции 222 рецептор-связывающего сайта субъединицы HA1 гемагглютиниона, увеличивающие пневмотропность вируса [19, 98].

### **3.3 Эпидемические сезоны (постпандемический период) с преимущественной циркуляцией вируса гриппа A(H1N1)pdm09**

*Эпидемический сезон 2012-2013 гг.* характеризовался циркуляцией вирусов гриппа А: A(H3N2) и A(H1N1)pdm09 с преобладанием последнего, что совпадало с большим количеством госпитализированных пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 в сравнении с A(H3N2). В период завершения эпидемического сезона отмечен рост заболеваемости гриппом В, в основном обусловленной вирусом, относящимся к группе В/Yamagata-подобных (В/Estonia/55669/2011 и В/Visconsin/1/2010) [281].

Первые случаи гриппа A(H1N1)pdm09 у пациентов, госпитализированных в ИКБ №1, были лабораторно подтверждены на 52-й неделе 2012 г., максимальное количество пациентов было госпитализировано с 3-й по 8-ю неделю 2013 г. (рисунок 16).

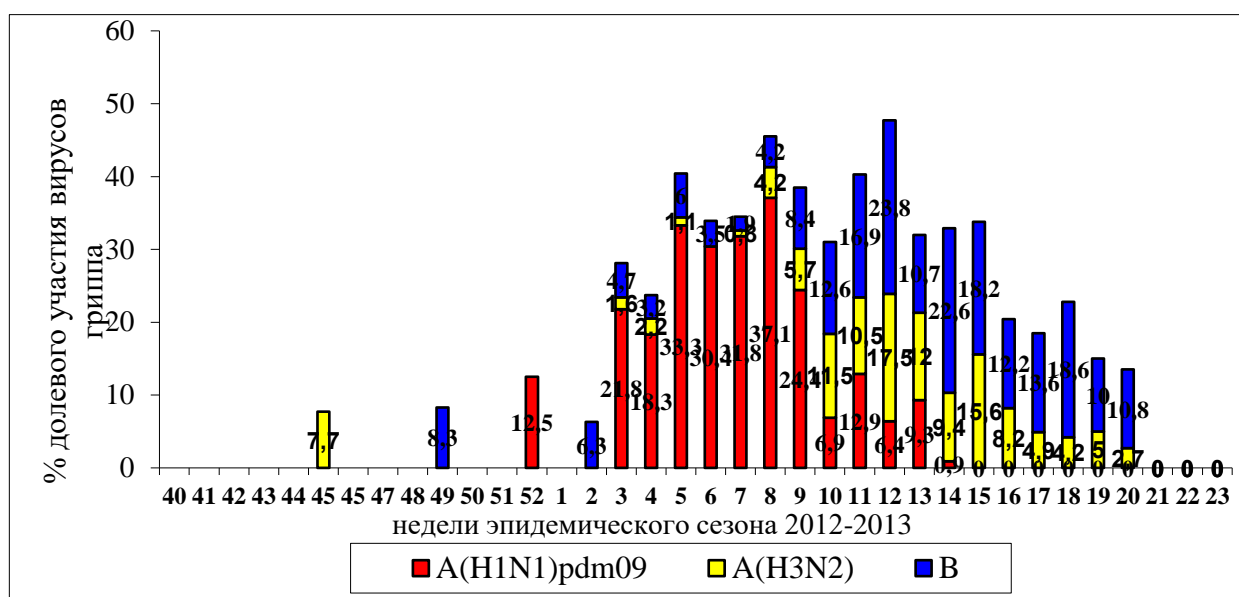


Рисунок 16 – Детекция вирусов гриппа в биологическом материале пациентов, госпитализированных в ИКБ №1, в эпидемическом сезоне 2012-2013 гг.

С целью характеристики этиологической структуры гриппа обследован биологический материал (назальные смывы), полученный от пациентов в день госпитализации (n=523). Охарактеризованы 123 изолированных штамма: вирусы гриппа A(H1N1)pdm09 были подобны эталонному A/California/07/2009, вирусы гриппа A(H3N2) – A/Victoria/36/2011 и вируса гриппа B – B/Yamagata-подобному B/Wisconsin/01/2009 и B/Victoria-подобному B/Brisbane/60/2008 (рисунок 17). Исследование проводилось в лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа (заведующая – д.м.н. Е.И. Бурцева).

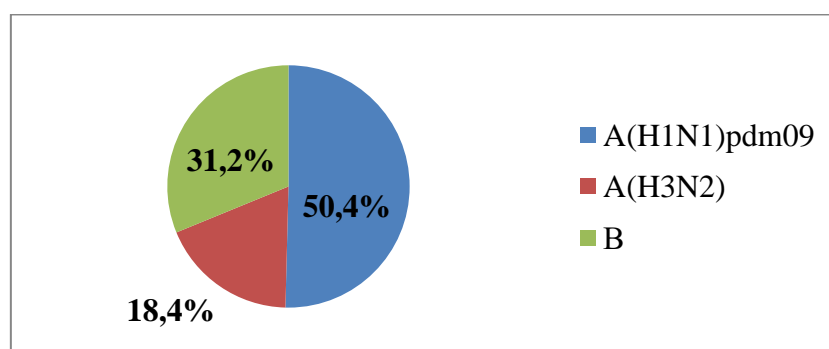


Рисунок 17 – Соотношение вирусов гриппа, детектированных у госпитализированных пациентов в эпидемическом сезоне 2012-2013 гг.

В возрастной когорте пациентов, так же, как в пандемический период, преобладали лица в возрасте от 21 до 30 лет (43,6%). Вместе с тем в сезоне 2012-2013 гг. впервые, в отличие от сезона 2010-2011 гг., отмечено превышение частоты госпитализаций пациентов старше 50 лет (25,4% и 2,7% соответственно) ( $p < 0,001$ ) (рисунок 18).

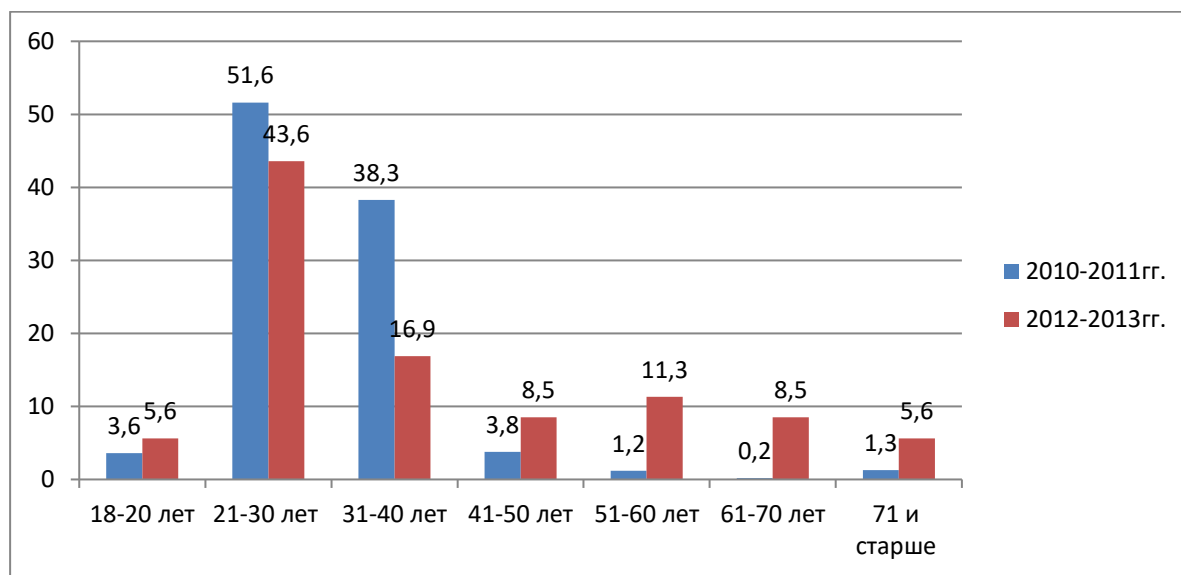


Рисунок 18 – Сравнительная характеристика по возрасту пациентов, госпитализированных в сезоне 2010-2011 гг. и 2012-2013 гг.

Из числа госпитализированных пациентов с верифицированным диагнозом гриппа А(Н1N1)pdm09 больше было мужчин (73,3%).

Анализ клинической картины основан на результатах наблюдения пациентов ( $n=71$ ) с лабораторно подтвержденным диагнозом гриппа. Заболевание характеризовалось острым началом, высокой лихорадкой до 39,0-40,0 °С у большинства пациентов (66,2%) (47 пациентов из 71), выраженными симптомами интоксикации: головной болью – у 61,9%, головокружением – у 71,8%, выраженной слабостью – у 81,7%. Наиболее частыми катаральными симптомами были сухой кашель (83,1%), трахеит (81,7%) и ринит (80,3%). Диарея отмечена только в одном случае (1,4%) (таблица 16).

Таблица 16 – Частота основных симптомов при гриппе А(Н1N1)pdm09 (среднетяжелая форма) в эпидемическом сезоне 2012-2013 гг.

Клинические симптомы	Частота симптомов	
	n=71	%
Острое начало	71	100,0
Озноб	69	97,2
Температура тела: 38,0-39,0 °С	24	33,8
39,1-40,0 °С	47	66,2
Головная боль	44	61,9
Головокружение	51	71,8
Боль в мышцах/суставах	54	74,6
Слабость	58	81,7
Тошнота/рвота	7	9,8
Нарушение сознания (обморок)	1	1,4
Носовое кровотечение	3	4,2
Геморрагии на слизистой оболочке мягкого неба	42	59,2
Цианоз губ и слизистой мягкого неба	63	88,7
Кашель	59	83,1
Трахеит	58	81,7
Ларингит	37	52,1
Ринит	57	80,3
Диарея	1	1,4

Пневмония, осложнившая грипп, диагностирована у 26 (18,2%) пациентов. У 4 (15,4%) диагностирована первичная вирусная пневмония, развившаяся на 3-4-й день болезни и ставшая причиной гибели пациентов.

*В эпидемическом сезоне 2014-2015 гг.*, на фоне высокой активности вирусов гриппа В (67,8%) и А(Н3N2) (28,6%), активность вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 была низкой (3,6%). Единственный летальный случай гриппа, осложненного внебольничной пневмонией, был связан с вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09 (данные отдела медицинской статистики ИКБ №1). Клинический пример 6.

### Клинический пример 6 (рисунок 19, 20)

Пациент Б., 37 лет, заболел остро 25.02.2014 г., когда почувствовал сильную слабость, озноб, температура поднялась до 39,0 °С. Принимал симптоматические средства. Высоко лихорадил, ухудшение самочувствия отметил на 5-й день болезни – одышку в покое, усиление приступообразного кашля с трудно отделяемой «ржавой» мокротой. Госпитализирован 03.03.2014 г. в ГКБ №24 на 8-й день болезни с диагнозом: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. При поступлении состояние тяжелое. Цианоз носогубного треугольника, акроцианоз, ЧДД 26-30 в мин. SpO<sub>2</sub> – 88% (на кислороде), ЧСС 101 уд. в мин. Респираторная поддержка с 3 марта – ИВЛ в режиме (BiLevel), SpO<sub>2</sub> – 94%. 5 марта консультирован инфекционной бригадой, диагноз: Грипп А(H1N1)pdm09, тяжелое течение. Внебольничная субтотальная пневмония. ДН III ст. (диагноз подтвержден детекцией антигена вируса гриппа А(H1N1)pdm09 в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ)). Назначена противовирусная терапия осельтамивиром 300 мг в сут.

Лабораторно-инструментальные исследования от 03.03.2014 г.

Рентген грудной клетки: Двусторонняя обширная пневмония.

КТ органов грудной клетки: Снижение прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» с участками консолидации. Уплотнение легочной ткани и утолщение внутридолькового интерстиция (рисунок 19).

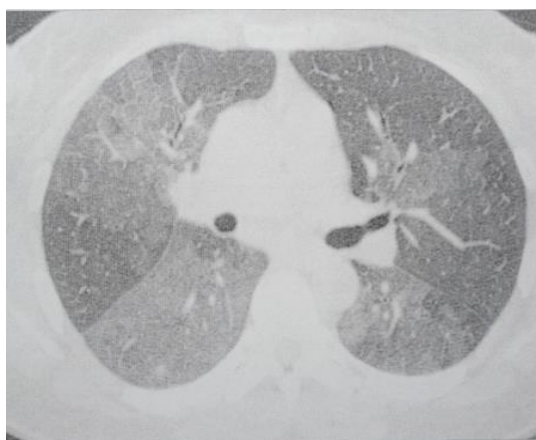


Рисунок 19 – КТ органов грудной клетки от 03.03.2014 г. пациента Б., 37 л. (7-й день болезни). Снижение прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла»

В анализах крови: лимфопения (7%), лейкоцитоз ( $22,2 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерный сдвиг до юных форм, высокие значения лактатдегидрогеназы (1200 – 2720 Ед/л), прокальцитонина (0,5 нг/мл) и СРБ (23 мг/л).

9 марта 2014 г. (13 день болезни) пациент в крайне тяжелом состоянии, обусловленном нарастающей дыхательной недостаточностью и нестабильной гемодинамикой, переведен в отделение реанимации ИКБ №1. Рентгенография органов грудной клетки 12.03.2014 г.: на снимке в прямой проекции отмечаются очагово-сливные инфильтративные тени с обеих сторон, слева закрывающие все легочное поле от третьего ребра до диафрагмы, слева диафрагма не дифференцируется. Пациент находился на ИВЛ (РЕЕР 8 см. вод.ст.), получал в/в иммуноглобулин нормальный человеческий в дозе 50 мл в сут., антибактериальную терапию (левофлоксацин, миронем, N-ацетилцистеин).

Результаты клинико-лабораторного обследования от 09.03.2014 г.: лейкоцитоз до  $25,7 \times 10^9/\text{л}$ , резкий нейтрофильный сдвиг влево (миелоциты 5, юные 4, палочкоядерные 13), лимфопения (7%), токсическая зернистость нейтрофилов (+++), СОЭ 90 мм/ч, СРБ 192 мг/л.

Несмотря на проводимую комплексную терапию течение болезни было фатальным, летальный исход наступил 24.03.2014 г., на 28-й день от начала болезни.

Патологоанатомический диагноз:

1. Основной: грипп А(H1N1)pdm09 (ПЦР № 1102 от 05.03.2014 г.).
2. Фоновое заболевание: ожирение II ст. Фиброэластоз эндокарда левого желудочка. Осложнения: двусторонняя бронхопневмония. Альвеолит. Правосторонний фиброзно-геморрагический плеврит. Острая умеренная выраженная гиперплазия пульпы селезенки. Острый нефроз. Острые эрозии слизистой желудка. Истощение надпочечников. Отек легких. Отек головного мозга с дислокацией ствола.



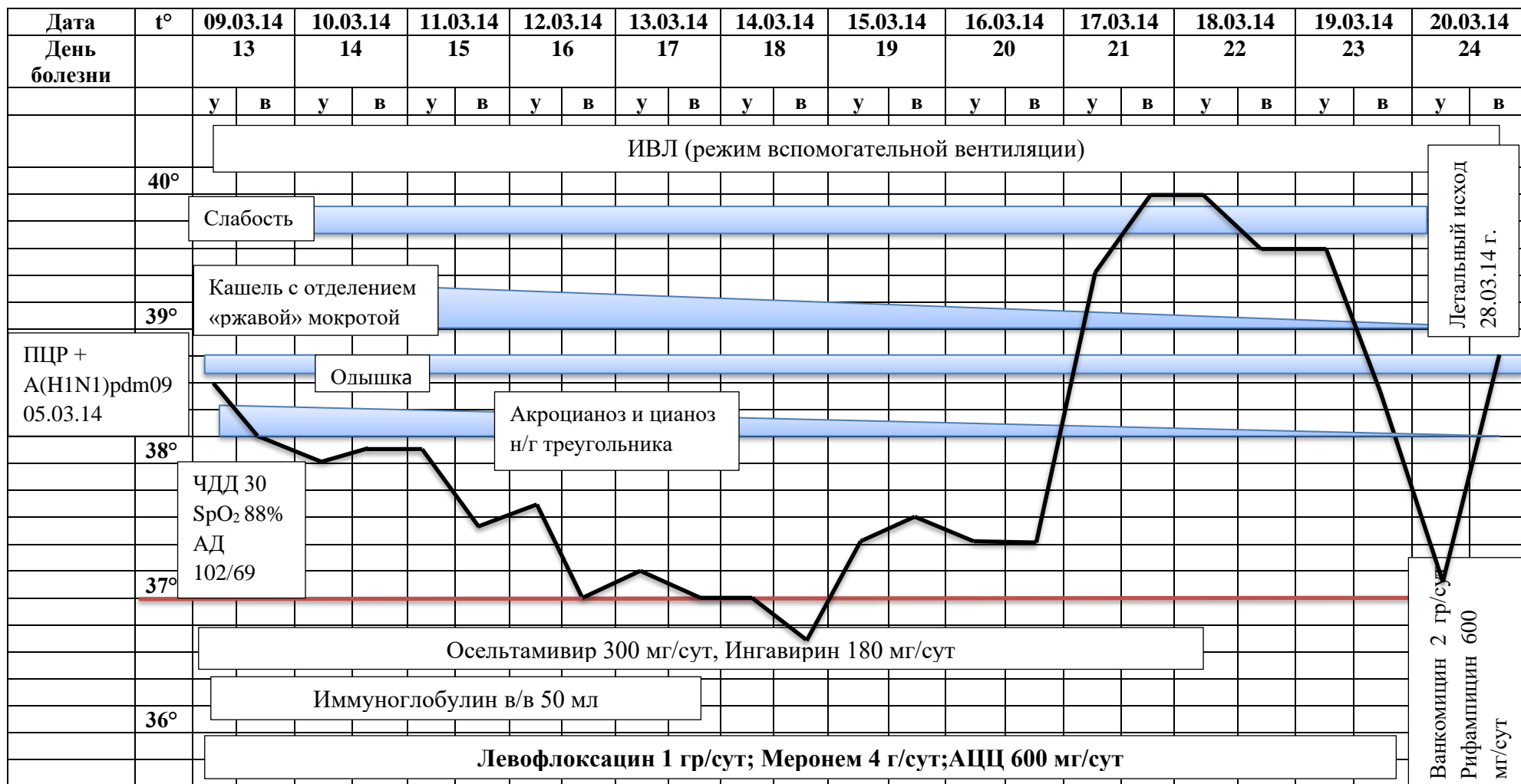


Рисунок 20 – Пациент Б., 37 лет. Диагноз: грипп А(Н1N1)рdm09, тяжелая форма. Внебольничная субтотальная пневмония. ДН 3 ст.

3. Сопутствующие заболевания: гепатомегалия (масса печени 3150,0 при норме 1600,0). Микроцефалия. При микроскопическом исследовании трахеи и главных бронхов отмечены метаплазия эпителия, утолщение базальной мембраны, в подслизистом слое определяется дистония сосудов, легкая катаральная инфильтрация. В легких полнокровие сосудов микроциркуляторного русла с очаговыми геморрагиями. Отмечаются гиалиновые мембраны, выстилающие внутреннюю поверхность альвеол, в просветах которых наблюдается фибрин и отечная жидкость. Кроме того встречаются фокусы, где альвеолы содержат значительное количество лимфоцитов с примесью нейтрофилов. В просветах бронхов небольшое количество слущенного эпителия, нити фибрина, немногочисленные нейтрофилы. Гиперплазия лимфатических прикорневых узлов.

Молекулярно-генетические исследования, включающие секвенирование фрагмента генома и определение рецепторной специфичности штамма, изолированного при жизни (10-й день болезни) из бронхоальвеолярного лаважа, позволили выявить мутацию D222G в рецептор-связывающем сайте HA1 гемагглютинина.

В приведенном клиническом примере у пациента 37 лет грипп А(H1N1)pdm09 на 5-е сутки заболевания осложнился развитием первичной вирусной пневмонии, стремительное нарастание дыхательной недостаточности, двусторонние диффузные инфильтраты с картиной «матового стекла» и консолидацией легочной ткани соответствуют ОРДС.

Факторами риска тяжелого течения заболевания у пациента с летальным исходом стали: позднее обращение за медицинской помощью, позднее начало противовирусной терапии и сопутствующее ожирение. Прижизненная изоляция вируса-мутанта из БАЛ у пациента, получавшего симптоматическую терапию до 9 дня болезни, с нашей точки зрения, подтверждает гипотезу вероятности возникновения мутаций вируса гриппа А(H1N1)pdm09 в организме больного на фоне отсутствия ранней противовирусной терапии [98].

*Эпидемический сезон 2015-2016 гг.* в РФ характеризовался социркуляцией трех вирусов гриппа: А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2) и В с преобладающей активностью вируса А(Н1N1)pdm09 (97,8%), а также ростом числа тяжелых форм заболевания с осложненным течением и летальностью [27, 282].

Согласно данным отечественной и зарубежной литературы, к октябрю 2015 г. в популяции вируса А(Н1N1)pdm09 появились два новых субклайда (6В1 и 6В2) в клайде В6, имеющих замены не только в рецептор-связывающем сайте гемагглютинаина, но и в антигенном сайте гемагглютинаина Sa (S84N, S162N, K163Q, 1216N). Кроме этого была определена мутация в NS1 гене (E125D), вероятно, противодействующая антивирусному эффекту интерферона. Также сохранялись мутации в 222 позиции рецептор-связывающего сайта, увеличивающие тропность вируса к нижним дыхательным отделам респираторного тракта и повышающие риск развития первичной пневмонии [283, 284].

Согласно данным Роспотребнадзора, пик совокупности заболеваемости гриппом и ОРВИ в Москве был зарегистрирован на 4-5-й календарной неделе 2016 г. Нами были обследованы 187 взрослых пациентов, из них у 109 (58,3%) грипп А(Н1N1)pdm09 подтверждён лабораторно (рисунок 21).

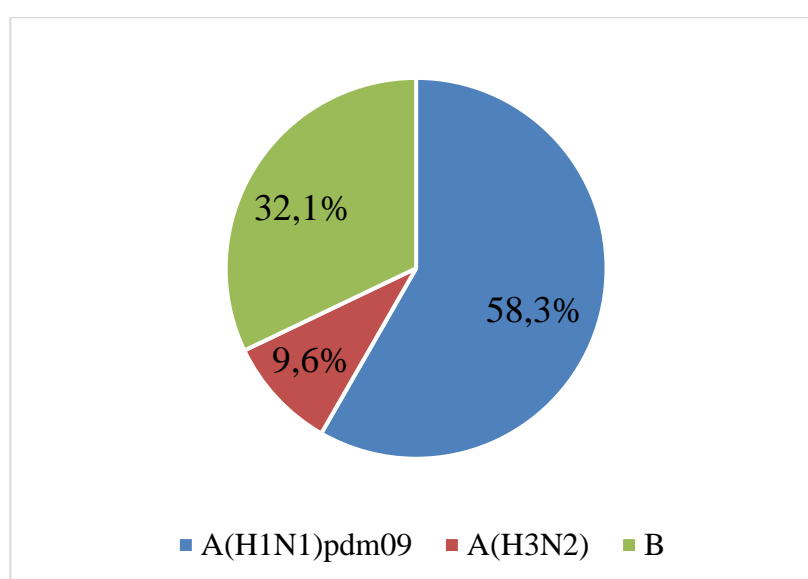


Рисунок 21 – относительная доля вирусов гриппа у госпитализированных пациентов в сезоне 2015-2016 гг.

В возрастной структуре преобладали пациенты молодого и среднего возраста (до 50 лет) – 72,4%, из них до 40 лет – 59,6%, доля пациентов старше 50 лет составила 27,6%. Клиническая картина заболевания характеризовалась выраженными симптомами интоксикации. У подавляющего большинства пациентов (83,5%) температура тела была выше 38,0 °С, из них у 35,8% выше 39,0 °С. Самыми частыми симптомами являлись выраженные боли в мышцах (92,7%), головная боль (58,7%), кашель (90,8%), трахеит (59,6%). При осмотре выявлялись множественные геморрагии на слизистой мягкого неба (90,8%).

Сравнительный анализ частоты клинических симптомов у пациентов с неосложненным гриппом в пандемический период 2009-2010 гг. и в сезоне 2015-2016 гг. не выявил существенных различий (таблица 17, рисунок 22).

Таблица 17 – Сравнительный анализ частоты основных клинических симптомов у пациентов с гриппом, вызванным вирусом А(Н1N1)рdm09 в эпидемических сезонах 2009-2010 и 2015-2016гг.

Клинические симптомы	Эпидемические сезоны				Р (критерий хи-квадрат)
	2009-2010гг.		2015-2016гг.		
	n=422	%	n=109	%	
Температура: 37,5 – 38,0	41	9,7	18	16,5	0,130
38,1 – 39,0	214	50,7	52	47,7	
39, 1 и >	167	39,6	39	35,8	
Головная боль	286	67,8	64	58,7	0,096
Головокружение	142	33,6	38	34,9	0,901
Боль в мышцах	340	80,6	101	92,7	0,004*
Тошнота	56	13,3	9	8,3	0,208
Петехии на слизистой оболочке мягкого неба	398	94,3	99	90,8	0,269
Цианоз губ и мягкого неба	377	89,3	98	89,9	1,000
Кашель	401	95,0	99	90,8	0,151
Трахеит	255	60,4	65	59,6	0,967
Диарея	20	4,7	5	4,6	1,000

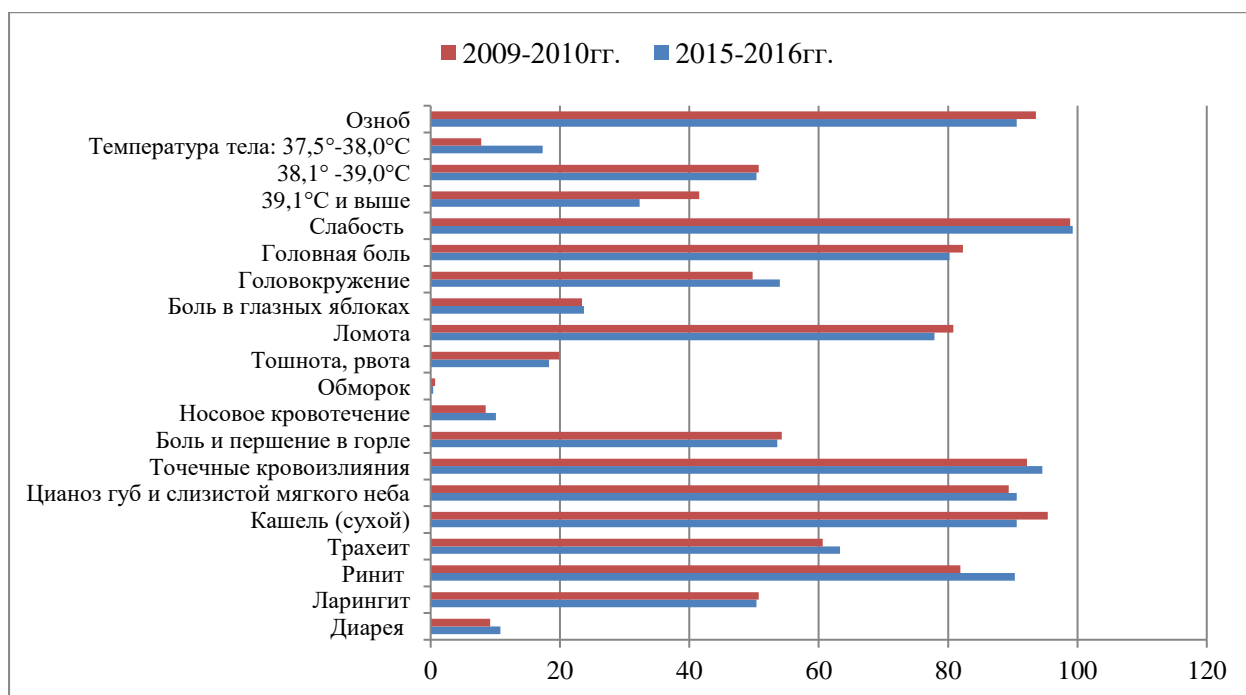


Рисунок 22 – Сравнительная частота симптомов неосложненного пандемического гриппа среднетяжелого течения у пациентов, госпитализированных в период 2009-2010 гг. и 2015-2016 гг.

Пневмония являлась частым осложнением гриппа. По данным отдела обязательного медицинского страхования ИКБ №1, в период эпидемического сезона 2015-2016 гг. среди госпитализированных с лабораторно подтвержденным гриппом у 33,6% пациентов диагностирована пневмония (таблица 18). В структуре осложнений преобладала вирусно-бактериальная пневмония, у 48,4% пациентов поражение легких было двусторонним.

Таблица 18 – Количество пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, и число летальных исходов в эпидемических сезонах в период 2009-2020 гг. (данные отдела обязательного медицинского страхования ИКБ №1)

Этиологическая структура	2009-10 гг. А(Н1N1) pdm09 100%		2010-11 гг. А(Н1N1) pdm09 100%		2011-12 гг. А(Н1N1) pdm09 - 1,6% А(Н3N2) - 75,7%		2012-13 гг. А(Н1N1) pdm09 - 50,4% А(Н3N2) - 18,4%		2013-14 гг. А(Н1N1) pdm09 - 12,2% А(Н3N2) - 73,0%		2014-15 гг. А(Н1N1) pdm09 - 3,6% А(Н3N2) - 28,6%		2015-16 гг. А(Н1N1) pdm09 - 58,3% А(Н3N2) - 9,6%		2016-17 гг. А(Н1N1) pdm09 - 0% А(Н3N2) - 58,9%		2017-18 гг. А(Н1N1) pdm09 - 23,1% А(Н3N2) - 39,8%		2018-19 гг. А(Н1N1) pdm09 - 29,0% А(Н3N2) - 64,8%		2019-20 гг. А(Н1N1) pdm09 - 49,3% А(Н3N2) - 7,6%	
	n=569		n=752		n=174		n=260		n=113		n=339		n=559		n=489		n=482		n=887		n=964	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Грипп+пневмония	141	24,7	131	17,4	40	22,9	54	20,7	31	27,4	61	17,9	188	33,6	118	24,1	164	34,0	377	42,5	288	29,8
Из них летальных	12	8,5	10	7,6	1	2,5	4	7,4	3	9,7	1	1,6	9	4,8	0	0	1	0,6	1	0,3	0	0

При сравнении частоты пневмоний и летальных исходов в период 2009-2010 гг., 2010-2011 гг. с эпидемическим сезоном 2015-2016 гг. в последнем отмечена большая частота пневмоний, вместе с тем при оценке летальности достоверной разницы не получено (таблица 19, рисунок 23).

Таблица 19 – Сравнительная частота пневмоний и летальности в пандемический период и в эпидемическом сезоне 2015-2016 гг.

Этиологическая структура	Эпидемические сезоны		р (критерий хи-квадрат)	Эпидемические сезоны		р (критерий хи-квадрат)
	2009-2010 гг. n=569	2015-2016 гг. n=559		2010-2011 гг. n=752	2015-2016 гг. n=559	
Грипп+ пневмония	141 24,78%	188 33,63%	<0,001	131 17,42%	188 33,63%	<0,001
Летальные	12 8,51%	9 4,79%	<0,255	10 7,63%	9 4,79%	<0,414

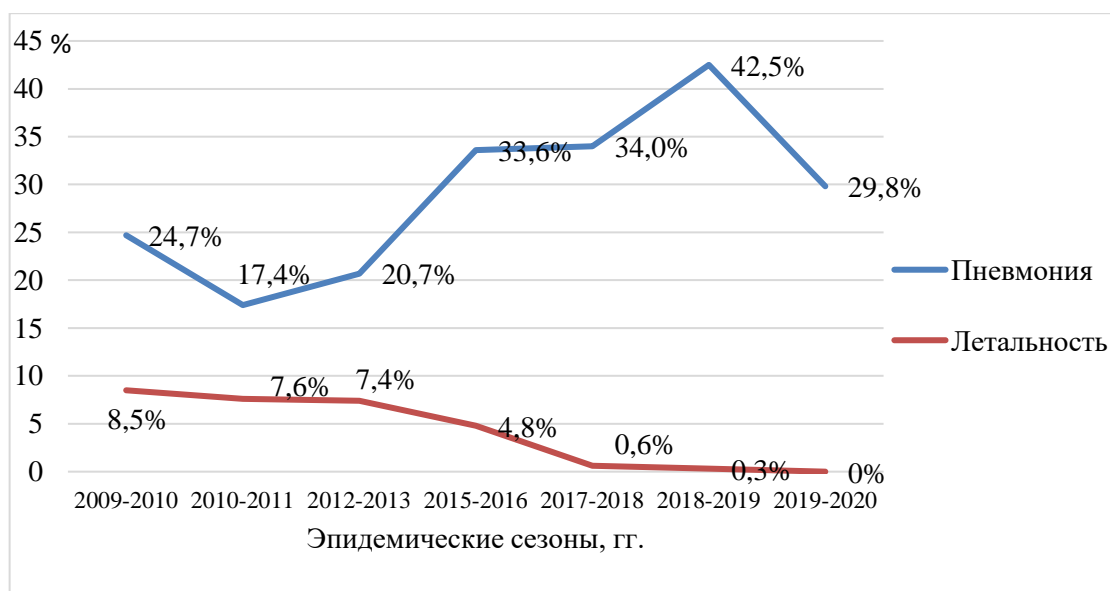


Рисунок 23 – Частота пневмоний и летальных исходов при гриппе в эпидемические сезоны с 2009г. по 2020 г. (%)

В связи с развившейся острой дыхательной недостаточностью в ОРИТ больницы были госпитализированы 28 пациентов в возрасте от 22 до 77 лет. Умерли 9 пациентов (32,1%), из них лица старше 50 лет составили 55,6% (рисунок 24).

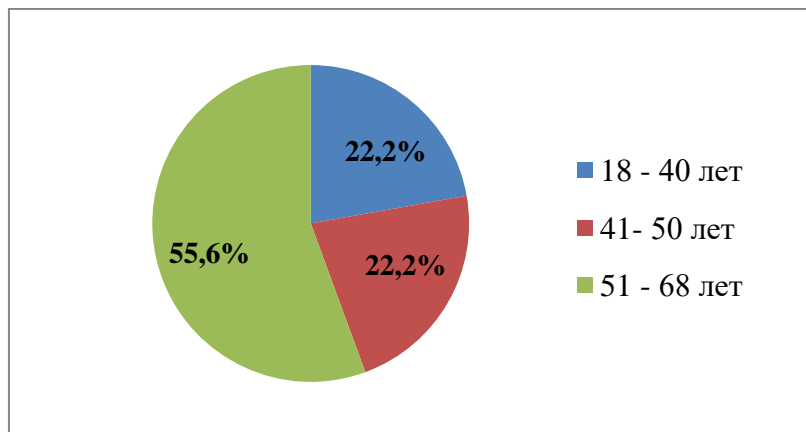


Рисунок 24 – Возрастная структура в группе умерших пациентов в эпидемическом сезоне 2015-2016 гг.

Сроки госпитализации в ОРИТ в группе летальных пациентов были поздними и варьировали от 7-го до 10-го дня от начала болезни. В 92,3% случаев летальных исходов грипп А(Н1N1)рdm09 протекал на фоне коморбидной патологии: сахарного диабета, ожирения, сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний (рисунок 25).

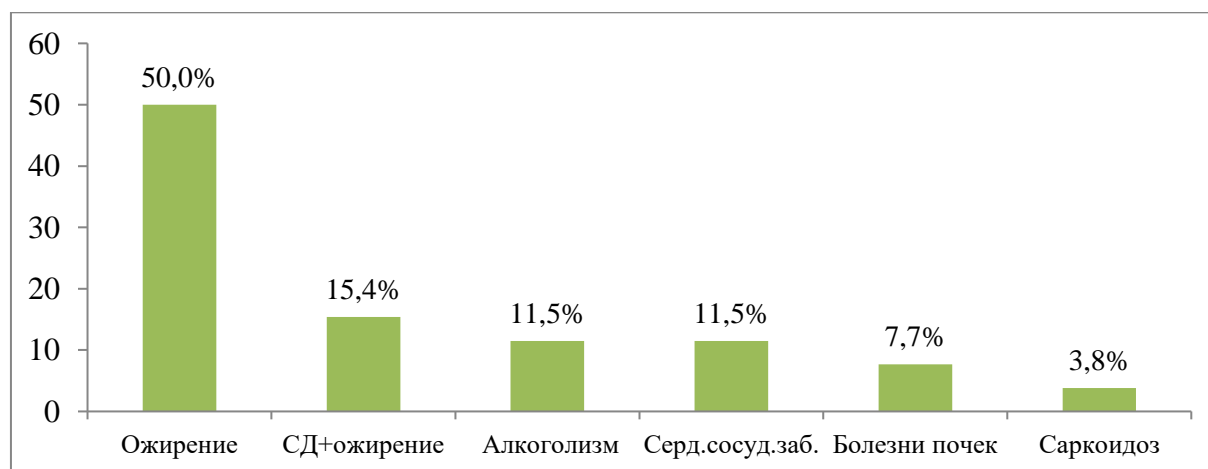


Рисунок 25. Частота сопутствующей патологии у пациентов, умерших в сезоне 2015-2016 гг.



В качестве примера осложненного течения гриппа А(Н1N1)pdm09 приводим следующее клиническое наблюдение.

### **Клинический пример 7**

*Пациентка М., 34 г., заболела остро 09.01.2016 г., температура повысилась до 39,0 °С, озноб, беспокоил приступообразный кашель. По рекомендации врача поликлиники принимала симптоматические средства. Госпитализирована на 6-е сутки болезни: температура тела 39,5 °С, жалобы на кашель, одышку, головокружение, резкую слабость. Состояние тяжелое, сознание не изменено, бледность кожных покровов, одышка – ЧДД 32 в мин. АД 114/78 мм.рт.ст. ЧСС 122 уд. в мин., SpO<sub>2</sub> 86%. Аускультативно – в легких множество влажных хрипов с обеих сторон. При поступлении на рентгенограмме органов грудной клетки определялась двусторонняя инфильтрация легочной ткани. Заключение: двусторонняя очагово-сливная пневмония. В анализе периферической крови (14.01.2016 г.) – лейкопения ( $2,4 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения ( $129 \times 10^9/\text{л}$ ), СОЭ 49 мм/час, нейтрофилы 87,1%, палочкоядерные 14% (сдвиг до юных и миелоцитов), лимфоциты 3%. Биохимия крови от 15.01.2016 г.: АСТ 78 ЕД, АЛТ 65 ЕД, мочевины 4,2 ммоль/л, креатинин 163 мкмоль/л, общий белок 69 г/л, альбумин 30 г/л, КФК 443 ЕД/л, ЛДГ 1525 ЕД/л, СРБ 192 мг/л. Посев крови от 18.01.2016 г. – роста нет. Диагноз гриппа А(Н1N1)pdm09 подтвержден обнаружением специфической РНК в назальном смыве (14.01.2016 г.). По показаниям перевода в ОРИТ (SpO<sub>2</sub> < 90%, ЧДД > 30 в мин., двустороннее поражение легких) пациентка 15.01.2016 г. направлена в отделение интенсивной терапии. Проводилась комбинированная противовирусная терапия (Тамифлю 150 мг 2 раза в сут., Ингавирин® 180 мг в сут.) и антибактериальная терапия (Левифлоксацин 1,0 в сут. в/в). Респираторная поддержка 15.01.2016 – 18.01.2016 г. – подача O<sub>2</sub> через носовые канюли. ЭКГ от 15.01.2016 г.: ритм синусовый, ускоренный, 98 в мин., незначительные изменения в миокарде нижней стенки. При рентгенографии 17.01.2016 г. зафиксирована отрицательная динамика: прозрачность легочных*

полей снижена с обеих сторон за счет периваскулярных и перибронхиальных изменений, насыщенности мелкими и средними тенями, дифференцируются очагово-сливные тени. Выпот над обоими куполами диафрагмы и в междольковых щелях. Корни легких расширены, уплотнены, структурность их размыта. Сердце расширено в поперечнике, аорта уплотнена. Заключение: интерстициальный отек легких. Двусторонняя очагово-сливная пневмония. Двусторонний плеврит. В связи с выраженной гипоксией ( $SpO_2$  83%) 19.01.2016 г. (10-й день болезни) пациентка переведена на ИВЛ ( $FiO_2$  – 75% / $Vt$ 600мл/ЧДД 20 в 1'/PEEP-8mbar). В анализе крови от 25.01.2016 г.: лейкоциты  $15,8 \times 10^9$ /л, сегментоядерные нейтрофилы 93,5%, палочкоядерные нейтрофилы 0%, миелоциты 1%, лимфоциты 1%, моноциты 2%, тромбоциты  $160 \times 10^9$ /л, СОЭ 84 мм/час. СРБ – 192 мг/л. На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось, нормализовалась температура, показатели  $SpO_2$  соответствовали нормальным, гемодинамические нарушения отсутствовали. В состоянии средней тяжести переведена в лечебное отделение. При исследовании носоглоточного смыва РНК вируса гриппа не определялась (ПЦР от 27.01.2016 г.). Лечение было продолжено, 08.03.2016 г. пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

В данном клиническом примере представлена тяжелая форма гриппа А(Н1N1)pdm09, осложненная вирусно-индуцированной пневмонией с развитием ОРДС. Лейкопения, выявленная при госпитализации на 6-й день, через 10 дней меняется на лейкоцитоз с резким сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов. Обращают на себя внимание высокие показатели ЛДГ и КФК, значительное увеличение СОЭ и уровня СРБ, что отражало тяжесть состояния пациентки. Не менее значимым в развитии тяжелого заболевания, с нашей точки зрения, является отсутствие противовирусной терапии в первые 36-48 ч. от начала болезни.

Таким образом, в 2015-2016 гг. в группе госпитализированных пациентов с гриппом, вызванным вирусами гриппа, циркулирующими в данный

эпидемический сезон, установлена этиологическая роль вируса гриппа А: А(Н1N1)pdm09 у 58,3% (n=109), А(Н3N2) – 9,6% (n=18) и вируса гриппа В – 32,1% (n=60). Активная циркуляция вируса гриппа А(Н1N1)pdm09, сопоставимая с сезоном 2009-2010 гг., а также повышенная афинность к рецепторам  $\alpha 2-3$  из-за сохраняющихся аминокислотных замен в рецептор-связывающем сайте гемагглютинаина определили высокую частоту госпитализаций пациентов с пневмонией и уровнем летальности, сравнимой с пандемическим периодом.

### **3.3.1 Сравнительная клиническая характеристика гриппа А(Н1N1)pdm09 и гриппа А(Н3N2)**

*В эпидемическом сезоне 2016-2017 гг.* этиология гриппа была представлена вирусами А(Н3N2) и В. Подавляющее большинство пациентов (58,9%), госпитализированных в ИКБ№1 в декабре 2016 г. – январе 2017 г. были инфицированы вирусом гриппа А(Н3N2). Пациенты с гриппом, вызванным вирусом гриппа В, госпитализированные в феврале – марте 2017 г., составили 41,1%. Грипп А(Н1N1)pdm09 в текущем эпидемическом сезоне диагностирован не был.

Изучение изолированных штаммов с использованием полногеномного секвенирования в отделе экологии вирусов в подразделении Института вирусологии ФБГУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ показало, что в начале эпидемического сезона 2016-2017 гг. 92,0% изолятов вируса А(Н3N2) относились к генетической группе 3с.2а, подгруппе 3с.2а1 (референс-штамм А/Бальзано7/2016(N171К, N121К) [285, 286, 287].

Госпитальный мониторинг показал, что преобладали пациенты до 40 лет (87,5%), из них до 30 лет – 63,7%. Из 18 пациентов, поступивших в ОРИТ, в ИВЛ нуждались 5 (27,8%) человек. Во всех случаях тяжесть состояния была обусловлена сопутствующей патологией, 90,0% которой относились к заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Летальных исходов не было.

Одной из задач нашего исследования являлась сравнительная оценка частоты основных клинических симптомов, осложнений и исходов болезни у пациентов с гриппом А(Н3N2) в сравнении с гриппом А(Н1N1)pdm09. Нами было проанализировано течение болезни у 406 госпитализированных пациентов с гриппом А(Н3N2) и 462 – с гриппом А(Н1N1)pdm09. В обеих группах преобладали пациенты до 40 лет. Вместе с тем выявлена разница в возрастной категории старше 40 лет ( $p < 0,001$ , критерий хи-квадрат) (рисунок 26).

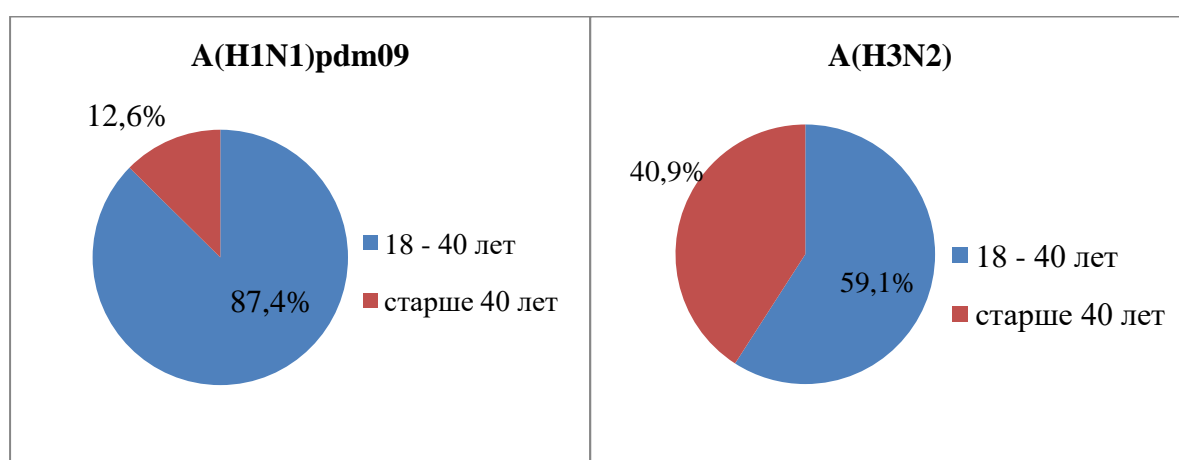


Рисунок 26 – Распределение по возрасту пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 и А(Н3N2) (2009-2020 гг.)

Частота клинических симптомов в сравнительном аспекте у пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 и А(Н3N2), среднетяжелой формой и неосложненным течением представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Сравнительная частота клинических симптомов у пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 и А(Н3N2), среднетяжелая форма

Клинические симптомы	А(Н1N1)pdm09 n=462		А(Н3N2) n=406		P
	n	%	n	%	
Начало: острое	462	100,0	406	100,0	
Температура тела					
37,5 – 38,0 °С	40	8,7	33	8,1	0,613
38,1 – 39,0 °С	219	47,4	181	44,6	
39,1 °С и >	203	43,9	192	47,3	

Продолжение таблицы 20

Клинические симптомы	А(Н1N1)pdm09 n=462		А(Н3N2) n=406		p
	n	%	n	%	
Другие клинические симптомы					
Слабость	431	93,3	390	96,1	0,099
Головная боль	340	73,6	333	82,0	0,004*
Головокружение	231	50,0	276	68,0	<0,001*
Боль в глазных яблоках	160	34,6	158	39,0	0,068
Боль в мышцах	383	82,9	275	67,7	<0,001*
Тошнота	72	15,6	182	44,8	<0,001*
Нарушение сознания (обморок)	3	0,6	24	5,9	<0,001*
Носовое кровотечение	27	5,8	40	9,8	0,038*
Цианоз губ и мягкого неба	413	89,4	311	76,6	<0,001*
Кашель	427	92,4	398	98,0	<0,001*
Трахеит	294	63,6	235	57,8	0,096
Ринит	375	81,2	381	93,8	<0,001*
Диарея	32	6,9	4	1,0	<0,001*

Клиническая картина среднетяжелой формы гриппа в обеих группах была классической и характеризовалась интоксикацией (головной болью, высокой температурой, резкой слабостью) и симптомами поражения верхних дыхательных путей (боль в горле, кашель, трахеит, ринит).

Статистический анализ в сравниваемых группах проводили с помощью критерия хи-квадрат. Достоверных различий в значениях температуры, слабости, трахеита, боли в глазных яблоках не выявлено. При гриппе А(Н3N2) достоверно чаще встречались такие симптомы как головная боль, головокружение, тошнота, нарушение сознания, носовое кровотечение, кашель и ринит ( $p < 0,05$  для всех приведенных симптомов). При гриппе А(Н1N1)pdm09 преобладали боль в мышцах, диарея, цианоз губ и слизистой оболочки мягкого неба ( $p < 0,001$ ), являющийся важным симптомом интоксикации и нарушения микроциркуляции.

Таким образом, сравнительная оценка клинических особенностей неосложненного гриппа, вызванного вирусами гриппа А – А(Н1N1)pdm09 и А(Н3N2), – не выявила значимых различий в клинической картине заболевания. У

пациентов обеих групп грипп характеризовался интоксикацией и поражением респираторного тракта. Полученная статистически достоверная разница в частоте клинических симптомов у пациентов в сравниваемых группах не может рассматриваться как особенность клинической картины.

**В эпидемических сезонах 2017-2018 гг., 2018-2019 гг. и 2019-2020 гг.** вирус гриппа А(Н1N1)рdm09 социркулировал с вирусом А(Н3N2) и являлся этиологическим фактором в 23,1%, 29,0% и 49,3% случаев соответственно.

**В эпидемическом сезоне 2017-2018 гг.** максимальные показатели госпитализации взрослых в инфекционный стационар отмечены в период 11-14-й недель 2018 г. Из 186 пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом установлена этиологическая роль вирусов гриппа А: А(Н1N1)рdm09 – 23,1%, А(Н3N1) – 39,8%, вируса гриппа В в 37,1% случаев. Зарегистрирован 1 летальный исход (0,6%) у пациента с гриппом А(Н1N1)рdm09, осложненным пневмонией, госпитализированного после 6-го дня от начала заболевания и не получившего противовирусную терапию в ранние сроки болезни.

**В сезоне 2018-2019 гг.** первые случаи лабораторно подтвержденного заболевания гриппом регистрировали в последние календарные недели 2018 г., с максимальным числом с 6-й по 9-ю неделю 2019 г. В сезоне доминировал вирус гриппа А(Н3N2) (64,8%), доля вируса А(Н1N1)рdm09 составила 29%, вируса гриппа В – 6,2% (рисунок 27).

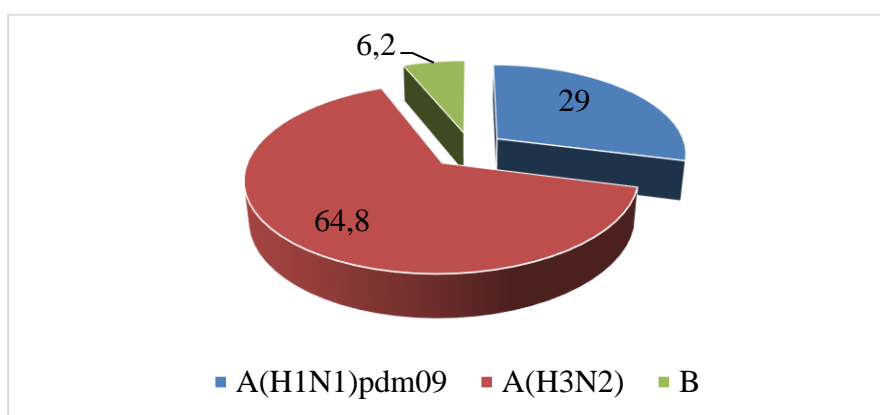


Рисунок 27 – Соотношение подтипов вируса гриппа у госпитализированных пациентов в эпидемическом сезоне 2018-2019 гг.

Среди госпитализированных преобладали пациенты от 18 до 65 лет – 65,7%, старше 65 лет – 34,3%. По данным отдела медицинской статистики ИКБ №1, зарегистрировано 42,5% пневмоний, осложнивших грипп, что является максимальным показателем с 2009 г. и, вероятно, связано с ростом госпитализации пациентов старшего возраста с хронической патологией (таблица 12). У пациентов с гриппом А(Н1N1)одm09 чаще диагностировали двусторонний процесс в легких (25,0%), в сравнении с гриппом А(Н1N2) (12,5%). Зарегистрирован 1 летальный случай при гриппе А(Н1N1)рdm09 у пациента 35 лет с двусторонней пневмонией и хроническим алкоголизмом.

**В эпидемическом сезоне 2019-2020 гг.**, согласно данным госпитального мониторинга, в этиологической структуре гриппа у госпитализированных пациентов преобладал вирус гриппа А(Н1N1)рdm09 (49,3%), доля гриппа В составила 41,3%, А(Н3N2) – 7,6%. В возрастной структуре пациентов от 18 до 40 лет всего было 60,8% случаев гриппа, из них этиологическая роль вируса гриппа А(Н1N1)рdm09 подтверждена в 43,7% случаев. Течение заболевания во всех случаях благоприятное, летальных исходов не было.

Таким образом, в период эпидемических сезонов 2017-2018 гг., 2018-2019 гг. и 2019-2020 гг. заболеваемость была этиологически связана с вирусами гриппа А(Н1N1)рdm09 и А(Н3N2), обусловленная их активной социркуляцией. Сезоны 2018-2019 гг. и 2019-2020 гг. характеризовались высокими показателями госпитализаций и частоты пневмоний, осложнивших грипп. Зарегистрированы летальные исходы у пациентов с гриппом А(Н1N1)рdm09, имеющих факторы риска, такие как поздняя госпитализация, поздняя противовирусная терапия, сопутствующие заболевания, а также отсутствие в анамнезе данных о профилактической вакцинации против гриппа.

### 3.3.2 Грипп А(Н1N1)pdm09, тяжелая форма, осложненная пневмонией, у пациентов в период 2009-2016 гг. Оценка факторов риска

Одним из фрагментов нашей работы являлась оценка факторов риска тяжелого течения заболевания и летальности при гриппе А(Н1N1)pdm09, осложненном пневмонией. Исследование проведено на основании ретроспективного анализа 73 историй болезни пациентов, госпитализированных в ИКБ №1 в период 2009-2016 гг. Пациенты были в возрасте от 19 до 76 лет, средний возраст  $53,0 \pm 18,4$  года. Лица в возрастной группе от 19 до 40 лет составили 43,8% (n=32), старше 40 лет – 56,2% (n=41). Мужчин было 50 (68,5%), женщин – 23 (31,5%). Пациенты госпитализированы от 1-го до 14-го дня от начала болезни: на 7-й день и позже от появления симптомов были госпитализированы 45,2% пациентов; средний день госпитализации составил  $9,0 \pm 1,4$  дн. В лечении в ОРИТ нуждался 61 пациент из 73 (83,6%) (таблица 21).

Таблица 21 – Общая характеристика пациентов с тяжелой формой гриппа А(Н1N1)pdm09, госпитализированных в период с 2009 по 2016 гг.

Показатели	Всего пациентов n=73	
	n	%
Возраст: 19-20	-	-
21-30	14	19,2
31-40	18	24,6
41-50	11	15,1
51-60	21	28,8
61-70	6	8,2
71 и старше	3	4,1
Мужчины	50	68,5
Женщины	23	31,5
День болезни: 1-2	5	6,8
3-4	19	26,1
5-6	18	24,6
7 и более	31	42,5



Продолжение таблицы 21

Показатели	Всего пациентов n=73	
	n	%
Сопутствующие заболевания:	62	84,9
Ожирение	12	19,4
Ожирение в сочетании с другими заболеваниями	28	45,2
Всего с ожирением	40	54,8
ССЗ	11	17,7
Бронхиальная астма	3	4,8
Сахарный диабет	10	16,1
Хронические вирусные гепатиты	5	8,1
Хроническая алкогольная интоксикация	9	14,5
Лечение в ОРИТ	61	83,6

Сопутствующие заболевания в анамнезе имели 62 (84,9%) пациента, преобладающим являлось ожирение (54,8%), в том числе в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями (22,5%), сахарным диабетом (7,5%) и их сочетанием с хроническим алкоголизмом в 5,0% случаев. Значения базового риска развития криза для разных временных периодов наблюдения представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Значения базового риска развития криза для разных временных периодов (максимальный срок - 50 дней)

Временные периоды, дни	Значения базового риска $h_0(t)$
2	1,1%
10	6,5%
20	24,7%
35	38,8%
50	94,6%

Таким образом, в соответствии с результатами проведенного анализа, отмечалось статистически значимое увеличение риска смерти при наличии ожирения в 3,17 (95% CI 1,386–7,251) раза ( $p=0,006$ ) и при хронической алкогольной интоксикации – в 4,36 (95% CI 1,674–11,352) раза ( $p=0,003$ ).

Анализ клинической картины у пациентов с тяжелой формой гриппа демонстрировал выраженные симптомы интоксикации: лихорадка до 39,0 °C (82,2%) с ознобом (89,1%), резко выраженными миалгией (93,2%), слабостью (100%), головной болью (76,7%), головокружением (68,5%), в ряде случаев – рвотой (5,5%) и диареей в 19,2% случаев (рисунок 28).

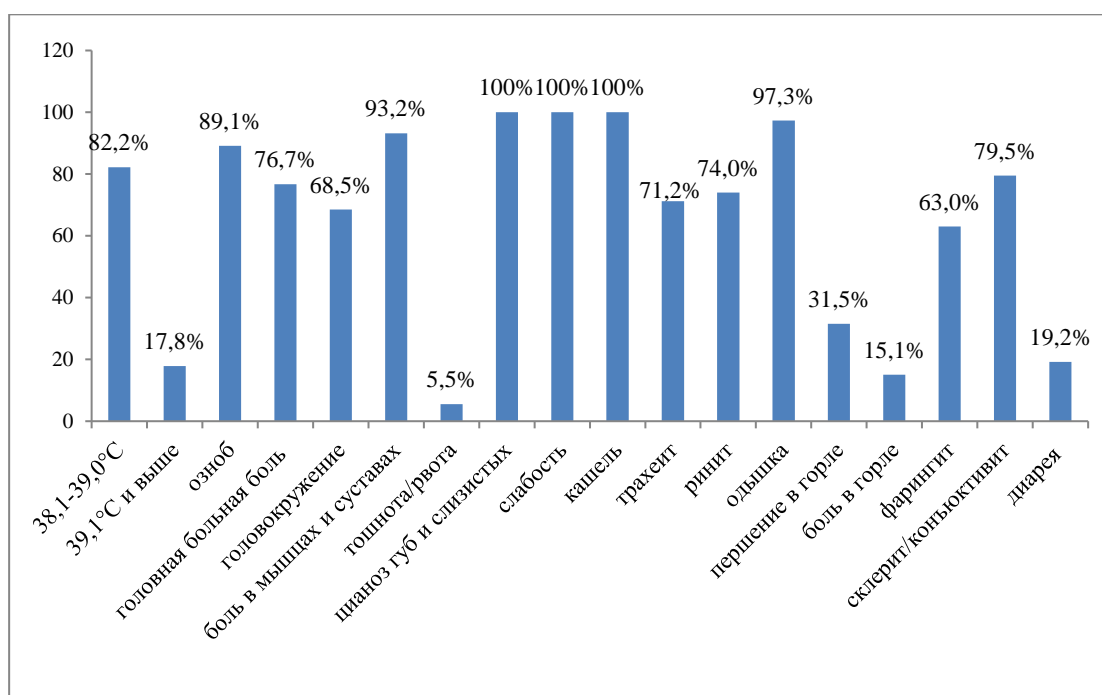


Рисунок 28 – Частота клинических симптомов у пациентов с тяжелым течением гриппа А(Н1N1)pdm09 (n=73)

В день госпитализации у 90,4% пациентов диагностирована пневмония, в подавляющем большинстве случаев – двусторонняя (90,9%), преобладали очагово-сливная и интерстициальная пневмонии (рисунок 29).

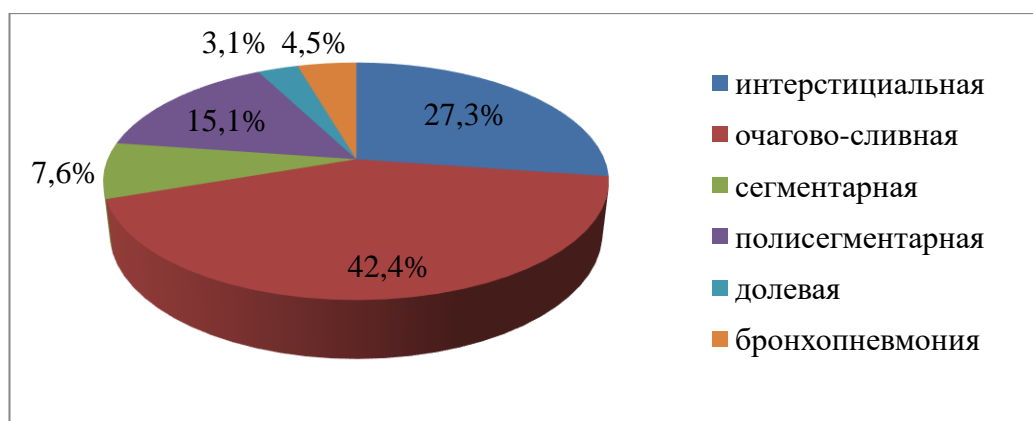


Рисунок 29 – Характеристика пневмоний у пациентов с тяжелым течением гриппа А(Н1N1)pdm09

Признаками развития ОРДС являлись низкие показатели насыщения крови кислородом (в среднем  $87 \pm 9,9$ ;  $PaO_2/FiO_2 \leq 200$  мм.рт.ст.). Клинически синдром проявлялся нарастанием цианоза, резкой одышкой, появлением крови в мокроте, в легких – множеством крепитирующих хрипов. На КТ органов грудной клетки определялись инфильтраты по типу «матового стекла», уплотнение легочной ткани и перибронховаскулярные изменения в нижних и средних отделах.

Нами была проведена сравнительная оценка влияния факторов риска на течение и исход заболевания гриппом А(Н1N1)pdm09 у пациентов ОРИТ, выживших и умерших. Благоприятный исход болезни был у 38 (52,1%) пациентов, у 35 (47,9%) заболевание завершилось летальным исходом, их сравнительная характеристика представлена в таблице 23.

Таблица 23 – Сравнительная характеристика выживших и умерших пациентов ОРИТ

Показатели	Тяжелые пациенты (n=73)				p
	Выжившие n=38		Умершие n=35		
	n	%	n	%	
Возраст					0,779 (точный тест Фишера)
18-20	0	0	0	0	
21-30	6	15,8	8	22,9	
31-40	10	26,3	8	22,9	
41-50	7	18,4	4	11,4	

Продолжение таблицы 23

Показатели	Тяжелые пациенты (n=73)				p
	Выжившие n=38		Умершие n=35		
	%	n	%		
51-60	12	31,6	9	25,7	0,779 (точный тест Фишера)
61-70	2	5,3	4	11,4	
71 и старше	1	2,6	2	5,7	
Мужчины	27	71,1	23	65,7	0,812 (критерий хи- квадрат)
Женщины	11	28,9	12	34,3	
<b>Сроки госпитализации</b>					
День болезни:					
1-2	5	13,2	-	-	
3-4	14	36,8	5	14,3	0,062 (критерий хи- квадрат)
5-6	10	26,3	8	22,9	1,000 (критерий хи- квадрат)
7 и более	9	23,7	22	62,8	0,021* (критерий хи- квадрат)
<b>Сопутствующие заболевания</b>					
Всего пациентов с сопутствующими заболеваниями	28	73,7	34	97,2	0,013* (критерий хи- квадрат)
Ожирение, в том числе в сочетании с другими заболеваниями	14	36,8	26	74,3	0,003* (критерий хи- квадрат)
ССЗ	3	10,7	8	23,5	0,145 (критерий хи- квадрат)
Бронхиальная астма	3	10,7	-	-	
Сахарный диабет	5	17,9	5	14,7	1,000 (точный тест Фишера)
Хронические вирусные гепатиты	3	10,7	2	5,9	1,000 (точный тест Фишера)
Хронический алкоголизм	0	0	9	26,4	0,001* (точный тест Фишера)

Сравнительный анализ по возрасту и гендерной принадлежности не выявил статистически достоверных различий между выжившими и умершими пациентами. В обеих группах преобладали лица старше 41 года – 57,9% и 54,2%

соответственно. В группе умерших доля пациентов, госпитализированных в поздние сроки (7 и более дней), была статистически значимо выше ( $p=0,021$ ), чем в группе выживших. Количество пациентов, имеющих сопутствующие заболевания, в группе умерших было больше (97,2%), чем в группе выживших (73,7%) ( $p=0,013$ , критерий хи-квадрат). Из них можно выделить пациентов с ожирением ( $p=0,003$ ) и хроническим алкоголизмом ( $p=0,001$ ).

Структура сопутствующих заболеваний в сравниваемых группах у пациентов от 19 до 40 лет и старше 41 года представлена на рисунках 30 и 31.

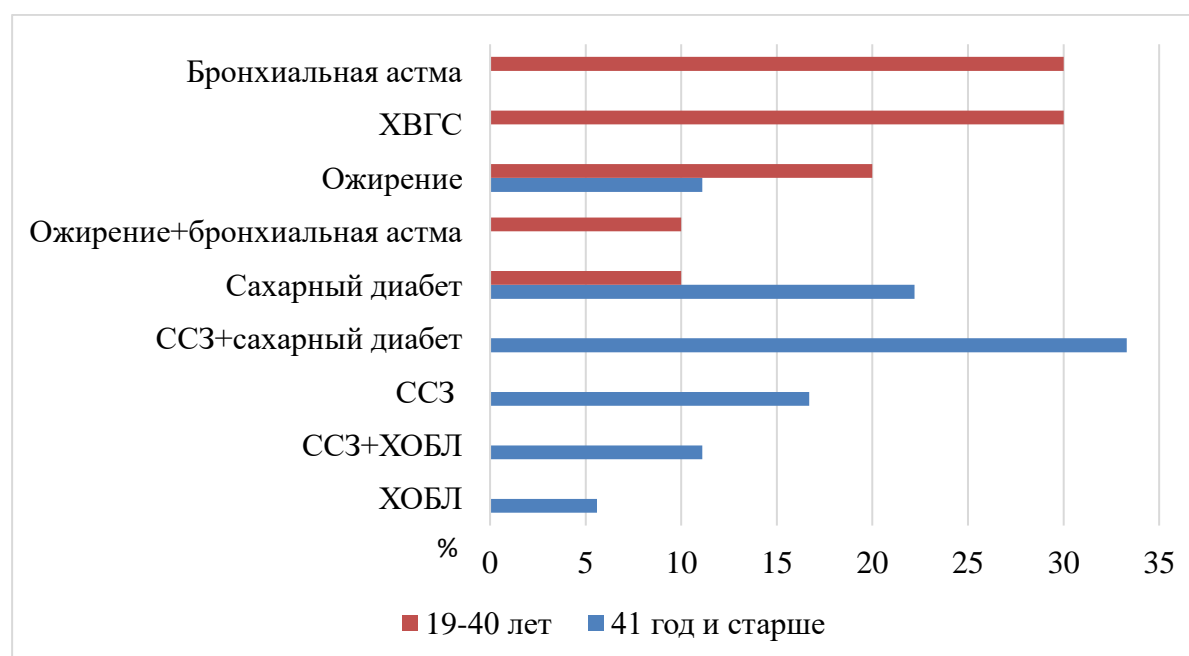


Рисунок 30 – Сопутствующие заболевания в зависимости от возраста у выживших пациентов

Преобладающей патологией в возрастной группе до 40 лет у выживших пациентов являлись заболевания легких (бронхиальная астма) и вирусный гепатит С, в то время как в группе старше 41 года – сердечно-сосудистые заболевания, протекающие на фоне сахарного диабета.

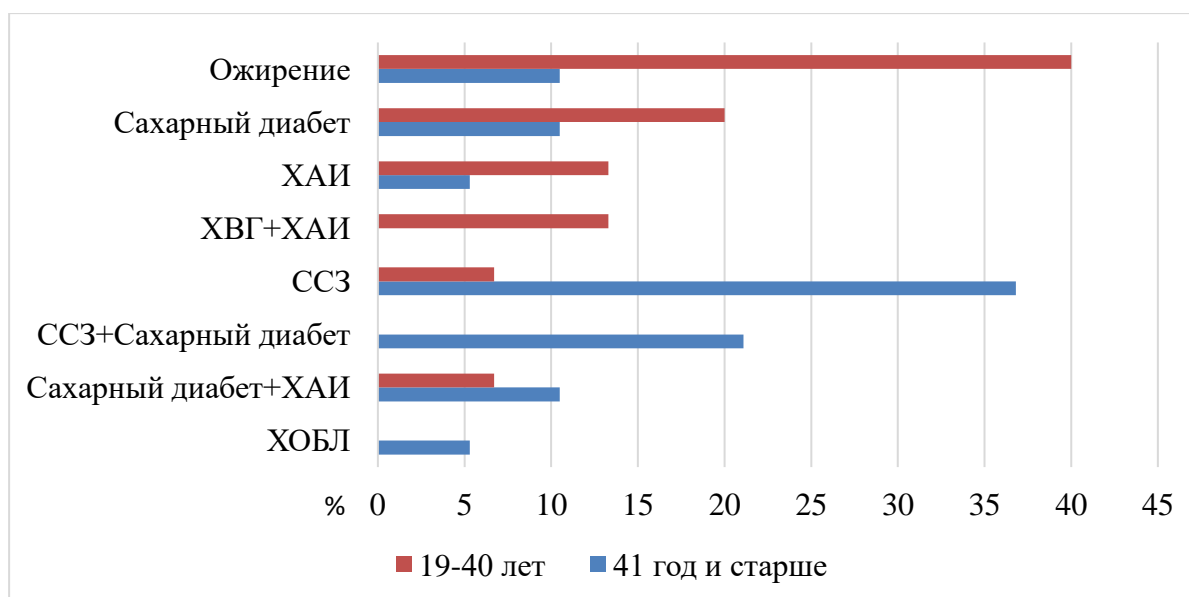


Рисунок 31 – Сопутствующие заболевания в зависимости от возраста у умерших пациентов

В группе умерших пациентов до 40 лет грипп протекал на фоне хронической алкогольной интоксикации; обращает на себя внимание высокая частота ожирения (40,0%) в этой возрастной группе. У лиц в возрасте 41 года и старше достоверно чаще отмечали заболевания сердечно-сосудистой системы (36,8%) и ССЗ в сочетании с сахарным диабетом – 21,1%. Хроническая алкогольная интоксикация диагностирована у 15,8% пациентов, из них у 10,5% – в сочетании с другими заболеваниями.

Клиническая характеристика в сравнительном аспекте в группах пациентов ОРИТ, выживших и умерших, представлена в таблице 24.

Таблица 24 – Клиническая характеристика пациентов ОРИТ

Показатели	Выжившие n=38		Умершие n=35		p
	n	%	n	%	
<b>Клинические симптомы</b>					
Температура тела: 38,1– 39,0°C	31	81,6	6	17,1	<0,001* (критерий хи-квадрат)
39,1 – 40,0 °C	7	18,4	29	82,9	
Одышка	20	76,9	35	100,0	<0,001* (точный тест Фишера)

Продолжение таблицы 24

Показатели	Выжившие n=38		Умершие n=35		p
	n	%	n	%	
Лейкопения, 10 <sup>9</sup> /л	n=9 (3,3±0,2) (2,4 – 3,9)	23,7	n=6 (2,3±0,2) (1,8 – 3,6)	17,1	0,545 (критерий хи-квадрат)
Палочкоядерные нейтрофилы, %	n=14 12,0±4,1 (9,6 – 14,4) Me (Q1-Q3) 12,5 [8 - 15]	36,8	n=15 17,9±16,4 (8,8 – 27,0) Me (Q1-Q3) 16 [8 - 17]	42,8	0,217(критерий Манна-Уитни)
Лимфопения, %	n=29 10,9±4,2 (9,3 – 12,5) Me (Q1-Q3) 10 [8 - 15]	76,3	n=29 9,0±4,6 (7,3 – 10,8) Me (Q1-Q3) 10 [6 - 12]	82,8	0,268 (критерий Манна-Уитни)
Креатинин, мкмоль/л	n=11 143,0±27,8 (124,4 – 161,7) Me (Q1-Q3) 132 [122 – 150,35]	28,9	n=11 236,8±72,3 (188,2 – 285,4) Me (Q1-Q3) 228 [198,5 – 299,5]	31,4	0,001*(критерий Манна-Уитни)
Креатинфосфокиназа, Ед/л	n=27 521,8±38,4 (192 – 934)	71,1	n=30 747,9±42,5 (349 – 1256)	85,7	0,163 (точный тест Фишера)
ЛДГ, Ед/л	n=3 1022±566 (383 – 2427) Me (Q1-Q3) 828 [703,5 – 1243,5]	7,9	n=9 1089±711 (542 – 1635) Me (Q1-Q3) 888 [537 – 1709]	25,7	1,000 (критерий Манна-Уитни)
<b>Осложнения</b>					
Всего пневмоний:	31	81,6	35	100,0	0,011* (точный тест Фишера)
из них двусторонних	25	80,6	35	100,0	0,008* (точный тест Фишера)
интерстициальных	10	26,3	8	22,9	0,421 (точный тест Фишера)
очагово-сливных	13	34,2	15	42,8	1,000 (точный тест Фишера)
сегментарных, полисегментарных	6	15,8	8	22,9	0,772 (точный тест Фишера)
долевых	2	5,3	0	0	0,217 (точный тест Фишера)
плевропневмоний	0	0	1	2,8	1,000 (точный тест Фишера)
бронхопневмоний	0	0	3	8,6	0,243 (точный тест Фишера)

Продолжение таблицы 24

Показатели	Выжившие n=38		Умершие n=35		p
	n	%	n	%	
<b>Лечение в ОРИТ</b>					
Всего лечение в ОРИТ:	26	68,4	35	100,0	<0,001* (точный тест Фишера)
из них нуждались в ИВЛ	16	61,5	35	100,0	<0,001* (точный тест Фишера)
ОПЛ/ОРДС	16	61,5	29	82,8	0,115 (критерий хи-квадрат)
SpO <sub>2</sub> <90	20	76,9	35	100	0,802 (критерий хи-квадрат)

При госпитализации пациентов отмечены достоверно бóльшие значения температуры (39,0-40,0 °С) в группе умерших – 82,9%, чем в группе выживших – 18,4% (p<0,001). Одышка и физикальные изменения в легких определялись у 100,0% умерших и у 76,9% выживших пациентов (p<0,001). Пневмония осложнила течение гриппа у всех умерших пациентов, что было достоверно чаще в сравнении с выжившими (p=0,011), из них чаще двусторонние (p=0,008). Изменения показателей крови – лейкопения и высокий уровень креатинфосфокиназы – с равной частотой встречались в обеих группах. В респираторной поддержке (ИВЛ) в обеих группах нуждался 51 (69,8%) пациент, из них в группе умерших – 100,0%, выживших – 61,5%.

На электрокардиограмме в первый госпитальный день в ОРИТ изменения выявлены практически у всех пациентов, однако анализ характера отклонений выявил различия в группах умерших и выживших пациентов. Частичная (одна или две ветви пучка Гиса) или полная блокада пучка Гиса, угрожающая фибрилляцией желудочков, сердечной недостаточностью, тромбозами, зарегистрирована в 60,0% случаев в группе умерших пациентов. В то же время у выживших пациентов изменения на ЭКГ представлены нарушением внутрижелудочкового проведения (15,8%) и блокадой правой ножки пучка Гиса (5,3%). Из других изменений на ЭКГ, свидетельствующих об ухудшении кровообращения миокарда, выявляли сглаженность зубца Т и интервала S-T у



двух умерших и одного выжившего пациента. Синусовую аритмию и тахикардию регистрировали у пациентов обеих групп независимо от возраста и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В группе умерших пациентов старше 50 лет у 40,0% выявлялось нарушение ритма с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности, в то время как в группе выживших у 10,5% определялись изменения кровоснабжения миокарда без нарушения ритма.

Показатели клинического анализа крови в сравниваемых группах представлены в таблице 25

Таблица 25 - Клинический анализ крови у выживших и умерших пациентов при госпитализации в ОРИТ

Показатели	Пациенты		P (критерий Мана Уитни)
	Выжившие	Умершие	
	Me[IQR]	Me[IQR]	
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,90 [4,00 – 12,20]	5,60 [4,50 – 9,30]	0,269
Эритроциты	4,59 [3,81 – 5,10]	4,60 [4,38 – 4,89]	0,553
Гемоглобин	141 [127 – 152]	141,50 [128 – 154]	0,603
Тромбоциты	206 [137 – 264]	151,5 [126,5 – 175,5]	0,019*
Нейтрофилы П/Я	3 [2 – 10]	4 [2 – 16]	0,176
Нейтрофилы С/Я	74,5 [72 – 76]	77 [71 – 81,5]	0,373
Лимфоциты	12 [8 – 18]	11,5 [9 – 16,5]	0,728
Моноциты	6 [4 – 7]	4 [3 – 5,5]	0,008*
Базофилы	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0,073
Эозинофилы	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0,069
СОЭ	23 [18 – 32]	20 [15,5 – 31,5]	0,439

Различия по показателям крови прослеживались между выжившими и умершими в следующих показателях: тромбоциты ( $p = 0,019$ ), моноциты ( $p = 0,008$ ). Для анализа возможности предсказать исход была построена логистическая регрессия с методом пошагового исключения Вальда. R<sup>2</sup> Найджелкерка составил 14,4%,  $p\_value$  модели = 0,008. Уравнение получившейся модели:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 1,165 - 0,332 X_{\text{Моноциты}}, \text{ где}$$

$p$  – вероятность смерти (%),  $X_{\text{Моноциты}}$  – доля моноцитов

Дополнительно, для оценки качества модели был проведен анализ ROC-кривых. Площадь под кривой составила 0,700 (95% ДИ: 0,568 – 0,833). На уровне отсечения 0,419 (41,9%) Чувствительность составила 54,2%, специфичность – 65,8%. Лейкопения и лимфопения практически с равной частотой встречались в группах выживших и умерших (см. таблицу 24). Однако, учитывая небольшое число наблюдений в нашей работе, лейкопения и лимфопения не могли быть использованы, как предсказательные величины исхода.

Дополнительную оценку степени тяжести эндогенной интоксикации у пациентов ОРИТ с внебольничной пневмонией при госпитализации в отделение провели с помощью расчета лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), интервал нормальных значений от 1 до 1,5 (таблица 26).

Таблица 26 – Лейкоцитарный индекс интоксикации у пациентов ОРИТ в сравниваемых группах

ЛИИ	n	Me[IQR]	$\geq 1,5$ n (%)
Выжившие	38	5 [3,2 – 7,5]	36 (94,7%)
Умершие	24	5,1 [3,1 – 8,8]	21 (87,5%)
p		0,539 (критерий Манна Уитни)	0,366 (Точный тест Фишера)

Как представлено в таблице, лейкоцитарный индекс эндогенной интоксикации рассчитанный по гематологическим показателям (формула Я. Я. Кальф-Калифа:  $(4Mл+3Ю+2П+С) \cdot (Пл+1) / (M+П) \cdot (Э+1)$ ), где М -миелоциты, Ю – юнны клетки, П – палочкоядерные. С – сегментарные, Пл – плазматические клетки, М-моноциты, Л – лимфоциты, Э – эозинофилы), у всех пациентов был выше 1,5 ед. не имел

статистически достоверной разницы при сравнении в группах выживших и умерших

Резюмируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что пациенты с гриппом А(Н1N1)рdm09 в возрасте старше 40 лет, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, часто сочетающимися с ожирением, а также с хроническим алкоголизмом, имели наиболее высокий риск летального исхода.

### **3.3.3 Оценка взаимосвязи мутаций в гене гемагглютинаина вируса гриппа А(Н1N1)рdm09 с исходами заболевания**

Одним из фрагментов нашей работы являлся анализ изучения взаимосвязи мутаций в гене гемагглютинаина вируса А(Н1N1)рdm09 с летальными случаями. С этой целью были проведены молекулярно-генетические исследования штаммов изолированных из секционного материала. Исследования были проведены в эпидемические сезоны 2010-2011 гг., 2012-2013 гг., 2014-2015 гг. и 2015-2016 гг. в 14 летальных случаях, из них у 7 (50,0%) не удалось ни изолировать вирусный штамм, ни получить сиквенс рецептор-связывающего сайта НА, у 5 (35,7%) на основе сиквенса вирус-специфической РНК, содержащейся в секционном материале (фрагментах трахеи, бронхов и легкого), удалось установить, что в 222 пазиции рецептор-связывающего сайта гемагглютинаина содержится консенсусная аспарагиновая кислота (D); в 1 (7,1%) случае варианты вируса, обнаруженные при патологоанатомического исследования в бронхах и легких содержали мутацию D222N, однако соответствующие штаммы изолировать не удалось. В секционном материале трахеи у пациента, умершего на 6-й день болезни, была обнаружена D222, а в соответствующем вирусном штамме А/IV-Moscow/115-T/2013 – G222, что свидетельствует о том, что в исходной вирусной папуляции содержалась примесь мутантных вирусов. В бронхах были обнаружены мутации D222G в рецептор-связывающем сайте гемагглютинаина, а в соответствующем вирусном

штамме – A/IV-Moscow/115-B/2013 – мутации D222G и R222Q, в штамме из легкого A/IV-Moscow/115-L/2013 – G222.

Результаты молекулярно-генетические исследования представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Мутации в RBS HA1, выявленные в секционном материале в период 2010-2016 гг.

Эпидемические сезоны	Летальные случаи с выявленными заменами в RBS HA1	Аминокислотные замены в рецептор-связывающем сайте HA1	Вирус-специфическая РНК в секционном материале	Изоляция штаммов
2010-2011 гг.	2	D222N	+	-
2012-2013 гг.	2	D222N, R223Q	+	+
2014-2015 гг.	2	D222N	-	+
2015-2016 гг.	1	D222N	-	+

Молекулярно-генетические исследования, выполненные в период с 2010 г. по 2016 г. (n=14) умерших пациентов и направленные на изучение полиморфизма A(H1N1)pdm09 HA-D222N/G связанные с летальными случаями подтверждают, что полиморфизм гемагглютиниона во всех случаях, представленных в таблице, был ограничен заменами аспарагиновой кислоты на аспарагин в позиции 222 RBS в HA1, которая выявлялась в изолятах из легочной ткани и бронхов от пациентов с летальным исходом, что дает основание считать замену HA-D222N/G важным фактором патогенеза тяжелых форм гриппа [101].

Примером возможной связи вирусной пневмонии, вызванной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 с мутациями в рецептор-связывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютиниона, является следующая история болезни.

### Клинический пример 8

*Пациент N., 48 лет, страдающий вирусным гепатитом С, заболел остро 01.03.2013 г. Появились озноб, температура 39,0 °С, головная боль, резкая слабость, сильный кашель с прожилками крови в мокроте. Госпитализирован в*

*ИКБ №3 г. Москвы, но в тот же день переведен, с подозрением на диссеминированный туберкулез легких, в другой стационар города. Летальный исход 07.03.2013 г. на 7-й день болезни. Аутопсия проведена в ПАО ИКБ №1, клинический диагноз: грипп A(H1N1)pdm09 (ПЦР+), тяжелая форма, внебольничная двусторонняя пневмония, острая дыхательная недостаточность, отек легких. В секционном материале трахеи методом ОТ-ПЦР в 222 позиции гемагглютинина обнаружена D→G, в бронхах смесь D+G, Q→R. Из трахеи на модели развивающихся куриных эмбрионов (РЭК) изолирован штамм A/IV-Moscow/115-T/2013 (депонирован в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ) Института вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ под номером ГКВ 2712), содержащий G222, Q223 (ИРС=1.654); из бронхов – A/IV-Moscow/115-B/2013 (ГКВ 2713), содержащий D[B2]/G222, R/Q223 (ИРС=1.553); из левого лёгкого – A/IV-Moscow/115-L/2013 (ГКВ 2715), содержащий G222 Q223 (ИРС=1.625).*

Индекс рецепторной специфичности (ИРС), отражающий соотношение  $\alpha$ 2-3 и  $\alpha$ 2-6, разработан в отделе экологии вирусов (руководитель – академик РАН Д.К. Львов). На основании результатов широкого скрининга рецепторной специфичности авторами предложен способ количественной оценки соотношения  $\alpha$ 2-3 и  $\alpha$ 2-6 в виде коэффициента  $W_{3/6}$ .

В приведенном выше клиническом примере пациента N., 48 лет, коэффициент  $W_{3/6}$  больше 1,5, что свидетельствует о доминировании  $\alpha$ 2-3-специфичности [98]. Взаимосвязь между уровнем рецепторной специфичности к  $\alpha$ 2-3/ $\alpha$ 2-6 сиалозидам и тяжестью заболевания оценивали по безразмерному параметру  $W_{3/6}$ . Сравнительный анализ клинической формы гриппа с коэффициентом рецепторной специфичности выявил положительную корреляцию между тяжелым/осложненным гриппом и величиной  $W_{3/6}$ : из 14 штаммов от пациентов с тяжелой формой гриппа первичная пневмония была диагностирована в 71,4% случаев (n=10), из них 8 летальных, для которых  $W_{3/6} > 1,5$ . Вместе с тем в 2 (28,6%) случаях при тяжелой форме гриппа, осложненного вирусно-

бактериальной пневмонией -  $W_{3/6} < 1,0$ . Во всех летальных случаях выявлены поздние сроки госпитализации и начала противовирусной терапии.

Сравнительная характеристика 7 летальных случаев с выявленной мутацией D222N/G и без таковой (n=7) не выявила значимых клинических особенностей гриппа в дебюте заболевания. Однако обращают внимание отсутствие противовирусной терапии на догоспитальном этапе во всех случаях, госпитализация с картиной развившейся пневмонии с выраженной острой дыхательной недостаточностью. Госпитальный период характеризовался быстрой прогрессирующей дыхательной и полиорганной недостаточностью с неблагоприятным исходом. Необходимо подчеркнуть, что в научных публикациях других исследователей подчеркивается обнаружение мутаций только в летальных случаях и практически полное отсутствие обнаружения штаммов с мутациями в широкой циркуляции вируса и нелетальных случаях. [101, 283].

Учитывая вышеизложенное, детальный сравнительный анализ клинической картины гриппа с учетом наличия мутации в группе умерших пациентов, с нашей точки зрения, в рамках настоящего исследования не представлялся корректным из-за небольшого числа наблюдений.

Таким образом, клинический анализ гриппа A(H1N1)pdm09, включающий 10-летний период после пандемии 2009-2010 гг., показал:

- Вирус гриппа A(H1N1)pdm09 после пандемии продолжал вызывать заболеваемость с наибольшей частотой госпитализаций в сезонах с высокой активностью вируса (2010-2011 гг., 2012-2013 гг., 2015-2016 гг., 2019-2020 гг.), когда этиологическая роль вируса гриппа A(H1N1)pdm09 была подтверждена у госпитализированных пациентов в 100,0%, 50,4%, 58,3%, 49,3% случаев соответственно.

- В пандемический период высокая частота госпитализаций была отмечена в возрастной группе 18-30 лет (86,1%). Доля пациентов в возрасте 51-60 лет в эпидемическом сезоне 2012-2013 гг. была достоверно выше в сравнении с сезоном

2009-2010 гг. ( $p < 0,001$ ). Пациенты старше 70 лет преобладали в период сезона 2019-2020 гг. в сравнении с 2009-2010 гг. ( $p < 0,001$ ) и 2010-2011 гг. ( $p = 0,004$ ).

- Причиной летальных исходов в период 2009-2011 гг. в основном являлось вирус-индуцированное поражение легких, в возрастной структуре умерших лица до 30 лет составили 41,7%. В сезоне 2015-2016 гг. увеличилась летальность в старшей возрастной группе: 55,6% умерших были старше 50 лет. В эпидемических сезонах с преобладающей циркуляцией вирусов гриппа А(Н3N2) и В и с низкой активностью пандемического вируса летальные исходы зарегистрированы только у пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом А(Н1N1)pdm09: 2011-2012 гг. ( $n=1$ ), 2013-2014 гг. ( $n=3$ ), 2014-2015 гг. ( $n=1$ ), 2017-2018 гг. ( $n=1$ ) и 2018-2019 гг. ( $n=1$ ).

- Аминокислотные замены аспарагиновой кислоты на аспарагин и глицин в 222 сайте HA1 и в 223 сайте HA1 – глутамина на аргинин обнаружены методом сиквенса вирус-специфической РНК в секционном материале у 35,7% умерших от пневмонии, осложнившей грипп. Выявленные мутации увеличивали пневмотропность вируса гриппа А(Н1N1)pdm09. В эпидемическом сезоне 2012-2013 гг. штамм-мутант вируса А(Н1N1)pdm09 изолирован из трахеи, бронхов и легких пациента, умершего на 6-й день болезни. Штамм депонирован в Государственную коллекцию вирусов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

- Прижизненная изоляция вируса-мутанта из БАЛ у пациента, получавшего симптоматическую терапию до 9 дня болезни, с нашей точки зрения, подтверждает гипотезу вероятности возникновения мутаций вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в организме больного на фоне отсутствия ранней противовирусной терапии.

- Сопутствующие заболевания в анамнезе имели 84,9% пациентов с тяжелой формой гриппа, преобладающим являлось ожирение (54,8%), в том числе в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями (22,5%). Оценка комплексного влияния факторов на риск смерти пациентов методом регрессии Кокса показала

статистически значимое увеличение риска смерти при наличии ожирения в 3,17 раза и хронической алкогольной интоксикации в 4,36 раза.

- На исход течения осложненного гриппа влияли поздние сроки госпитализации и отсутствие противовирусной терапии на амбулаторном этапе: 62,8% умерших были госпитализированы после 7-го дня болезни (0,021, критерий хи-квадрат).



## **Глава 4 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ИНГАВИРИН® ГОСПИТАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ГРИППОМ А(Н1N1)PDM09**

Стратегия лечения гриппа противовирусными препаратами направлена на профилактику осложнений. Медицинская и социальная значимость этой проблемы обусловлена высоким уровнем заболеваемости пневмонией в эпидемических сезонах с высокой заболеваемостью гриппом. Как правило, развитие пневмонии связано с активацией бактериальной флоры воздухоносных путей. В патогенезе развития осложнений важная роль принадлежит как вирусам (грипп, парагрипп, рино-, адено-, РС-вирус и др.), так и бактериям (стрептококк, стафилококк, гемофильная палочка и др.). Первичное повреждение вирусами эпителия дыхательных и воздухоносных путей вызывает не только нарушение целостности эпителиальных клеток, но и изменения в системе иммунной защиты. В результате создаются условия для колонизации бактериальной флоры, вызывающей поражение дыхательных путей с формированием пневмонии, нередко тяжелой, представляющей угрозу для жизни пациента [136, 288, 289].

На первом этапе исследования эффективности Ингавирин® провели анализ результатов применения препарата при неосложненном гриппе А(Н1N1)pdm09.

### **4.1 Оценка терапевтической эффективности Ингавирин® у пациентов с неосложненным гриппом А(Н1N1)pdm09**

С целью оценки терапевтической эффективности Ингавирин® при среднетяжелой форме и неосложненном течении гриппа А(Н1N1)pdm09 наблюдали 156 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом, госпитализированных в период с 2009 по 2011 г., у которых с момента появления первых симптомов гриппа прошло не более 48 ч. Пациентов в возрасте от 18 до 60 лет (мужчин – 93 (59,6%), женщин – 63 (40,4%)) распределили на 3 группы по виду лечения: в 1-ю группу включили 88 человек, получавших Ингавирин® 90 мг

1 раз в сут. в течение 5 дней; во 2-ю – 38 человек, получавших осельтамивир (Тамифлю®) 75 мг внутрь 2 раза в сут. 5 дней; 3-ю группу (контрольную) по этическим соображениям включили пациентов (n=30) с среднетяжелой формой и неосложненным течением гриппа, госпитализированных позже 48 ч. от начала болезни, что позволило нам провести сравнительный анализ по основным симптомам интоксикации и поражения дыхательных путей по данным анамнеза и клинического наблюдения в госпитальный период с пациентами, получившими противовирусную терапию в первые 24-36ч. от появления первых симптомов заболевания.

Средний возраст пациентов составил  $24,2 \pm 2,4$  (18–60) лет. Продолжительность заболевания до начала лечения составила  $27,2 \pm 1,2$  ч. В клинической картине заболевания у наблюдаемых пациентов преобладали симптомы интоксикации и поражения дыхательных путей (таблица 28).

Таблица 28 – Частота основных клинических симптомов у пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09, среднетяжелое течение

Клинические симптомы	Частота симптомов	
	n	%
Острое начало, из них с продромом	156 25	100,0 16,0
Озноб	146	93,6
Температура тела: ≤ 38,0 °С	8	5,1
38,0 – 39,0 °С	102	65,4
39,1 – 40,0 °С	48	30,7
Слабость	156	100,0
Головная боль	121	77,6
Боль в глазных яблоках	32	20,5
Головокружение	48	30,7
Тошнота, рвота	19	12,2
Боли в мышцах	138	88,5
Носовое кровотечение	4	2,6
Цианотичный оттенок слизистой губ	110	70,5
Першение, боль в горле	98	62,8
Кашель	150	96,1
Трахеит	111	71,1
Ринит	135	86,5
Диарея	8	5,1

Начало болезни острое (100,0%), у 16,0% пациентов отмечался короткий продромальный период в виде недомогания, сухого кашля, першения/боли в горле до повышения температуры. Озноб (93,6%) предшествовал повышению температуры, которая в первые сутки повышалась до 38,0 °С, достигая максимальных значений (39,0-40,0 °С) на 2-й день заболевания. С первых дней болезни одновременно с симптомами интоксикации – головной болью (77,6%), сопровождавшейся тошнотой/рвотой у 12,2%, головокружением (30,7%), болью в суставах и мышцах (88,5%) – появлялся сухой кашель (96,1%), который у 71,1% сопровождался болью за грудиной по ходу трахеи. При аускультации легких – жесткое дыхание, нередко с сухими хрипами. При осмотре пациентов определялись инъекция сосудов склер, конъюнктив, цианотичный оттенок слизистой губ, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, отечность язычка и дужек, зернистость мягкого неба, фолликулы на слизистой оболочке задней стенки глотки. Дисфункция кишечника, являющаяся особенностью пандемического гриппа и выявленная в 5,1% случаев, развивалась на 1-2-е сут. от начала болезни. Характер стула водянистый, без патологических примесей, с частотой от 2 до 11 раз в сут.

С целью решения вопроса о сравнительной эффективности препарата Ингавирин® с Тамифлю® – высокоэффективным противовирусным препаратом в лечении гриппа проведен анализ частоты встречаемости симптомов в обеих группах (таблица 29).

Таблица 29 – Общая характеристика пациентов с гриппом А(H1N1)pdm09 при лечении Ингавирином® и Тамифлю®

Клинические симптомы	Ингавирин (n=88)		Тамифлю (n=38)		p
	n	%	n	%	
Возраст	23,5±7,5 лет		21,9±4,7 лет		0,857 (t-критерий Стьюдента)
Мужчины	56	63,6	18	47,4	0,132 (критерий хи-квадрат)
Женщины	32	36,6	20	52,6	

## Продолжение таблицы 29

Клинические симптомы	Ингавирин (n=88)		Тамифлю (n=38)		p
	n	%	n	%	
Длительность заболевания до начала лечения	27,5±1,2 ч		31,8±1,8ч		0,050* (t-критерий Стьюдента)
Температура тела до начала лечения	38,7±0,1 °С		38,6±0,1 °С		0,481 (t-критерий Стьюдента)
Озноб	84	95,4	35	92,1	0,430 (точный тест Фишера)
Головная боль	53	60,2	21	55,3	0,747 (критерий хи-квадрат)
Головокружение	32	36,4	13	34,2	0,977 (критерий хи-квадрат)
Слабость	85	96,6	35	92,1	0,365 (точный тест Фишера)
Боли в мышцах/суставах	73	82,9	27	71,0	0,202 (критерий хи-квадрат)
Цианоз слизистой оболочки губ и мягкого неба	65	73,8	29	76,3	0,946 (критерий хи-квадрат)
Першение в горле	42	47,7	17	44,7	0,909 (критерий хи-квадрат)
Кашель	84	95,4	37	97,4	1,000 (точный тест Фишера)
Трахеит	57	64,7	25	65,8	1,000 (критерий хи-квадрат)
Ринит	75	85,2	31	81,6	0,804 (критерий хи-квадрат)
Инъекция сосудов склер и конъюнктив	88	100,0	38	100,0	1,000 (точный тест Фишера)
Диарея	8	9,0	3	7,9	1,000 (точный тест Фишера)

Группы сопоставимы по основным клиническим симптомам и демографическим характеристикам.

Температура тела пациентов, получивших Ингавирин® и Тамифлю®, через 36 ч. от начала терапии снизилась до нормальных значений и оставалась стабильно нормальной до завершения госпитального периода (рисунок 32).

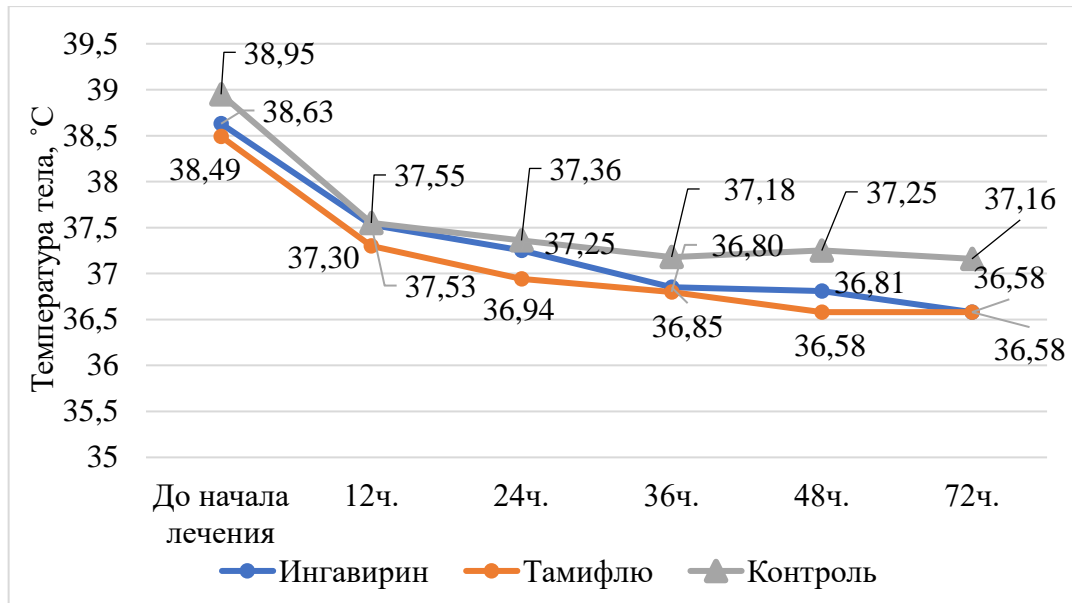


Рисунок 32 – Среднесуточная максимальная температура в динамике лечения

Анализ полученных данных показал, что при лечении как Ингавирином<sup>®</sup>, так и Тамифлю<sup>®</sup> у большинства пациентов температура нормализовалась в первые 24-36 ч. от начала лечения. Средняя продолжительность лихорадочного периода при лечении Ингавирином<sup>®</sup> составила  $30,8 \pm 3,1$  ч., Тамифлю<sup>®</sup> –  $25,9 \pm 2,4$  ч. ( $p < 0,16$ ), у пациентов, не получавших противовирусную терапию, –  $75,9 \pm 6,3$  ч. ( $p < 0,05$ ) (рисунок 33).

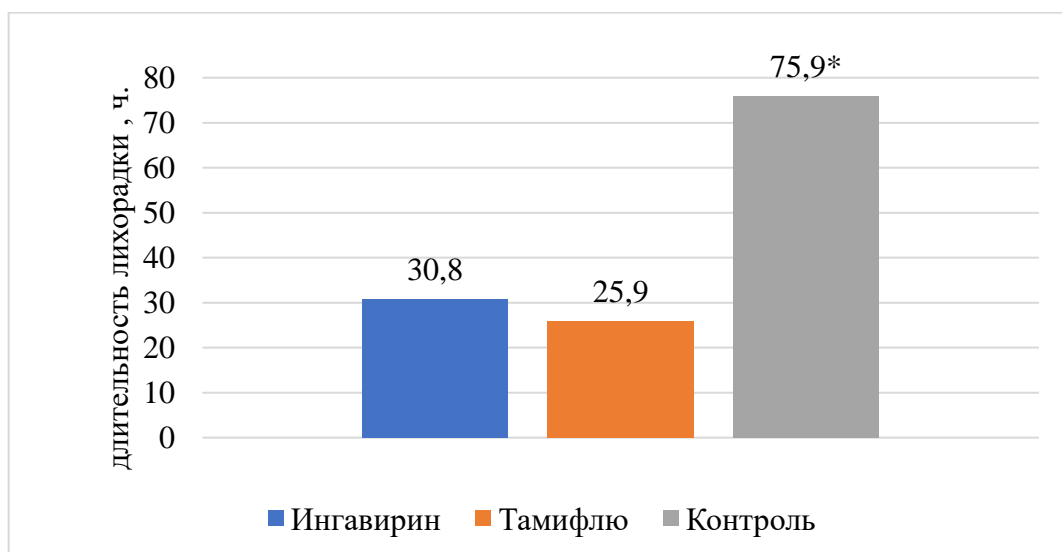


Рисунок 33 – Средняя продолжительность лихорадки у пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09

Средняя продолжительность симптомов интоксикации была меньше в группах пациентов, получавших противовирусную терапию. При сравнительной оценке средней продолжительности симптома интоксикации «слабость» получена достоверная разница с группой пациентов, не получивших противовирусную терапию (таблица 30, рисунок 34).

Таблица 30 – Средняя продолжительность основных симптомов интоксикации в исследуемых группах

Симптом	Вид лечения			p
	Ингавирин (n=88)	Тамифлю (n=38)	Контрольная группа (n=30)	
Лихорадка (час)	30,8±1,8	25,9±2,3	75,9±6,3	>0,05
Головная боль (сут.)	1,3±0,2	1,5±0,2	1,9±0,2	>0,05
Цианотичный оттенок слизистой мягкого неба и губ (сут.)	3,0±0,2	3,3±0,2	3,2±0,2	>0,05
Слабость (сут.)	2,0±0,2	2,6±0,3	5,4±0,2	>0,05

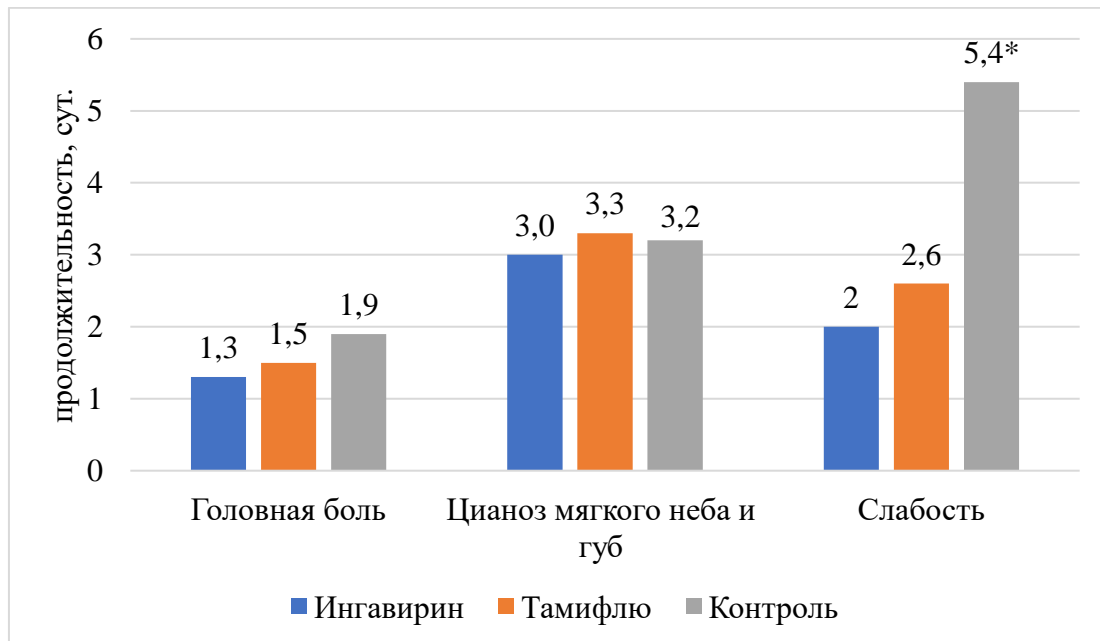


Рисунок 34 – Продолжительность основных симптомов интоксикации у пациентов с гриппом А(Н1N1)рdm09 на фоне различных видов терапии

Анализ продолжительности кашля и ринита в сравниваемых группах выявил отсутствие значимых различий при лечении пациентов Ингавирином® и Тамифлю®. Обращает внимание достоверная бóльшая продолжительность кашля и ринита ( $9,4 \pm 0,5$  и  $7,2 \pm 0,3$  дня соответственно) в группе пациентов, не получивших противовирусную терапию (таблица 31, рисунок 35).

Таблица 31 – Средняя продолжительность катаральных симптомов в исследуемых группах

Симптом	Вид лечения			p
	Ингавирин (n=88)	Тамифлю (n=38)	Контрольная группа (n=30)	
Кашель (сут.)	$4,5 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,2$	$9,4 \pm 0,2$	$>0,05$
Трахеит (сут.)	$2,1 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2$	$>0,05$
Ринит (сут.)	$3,0 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,3$	$7,2 \pm 0,2$	$>0,05$

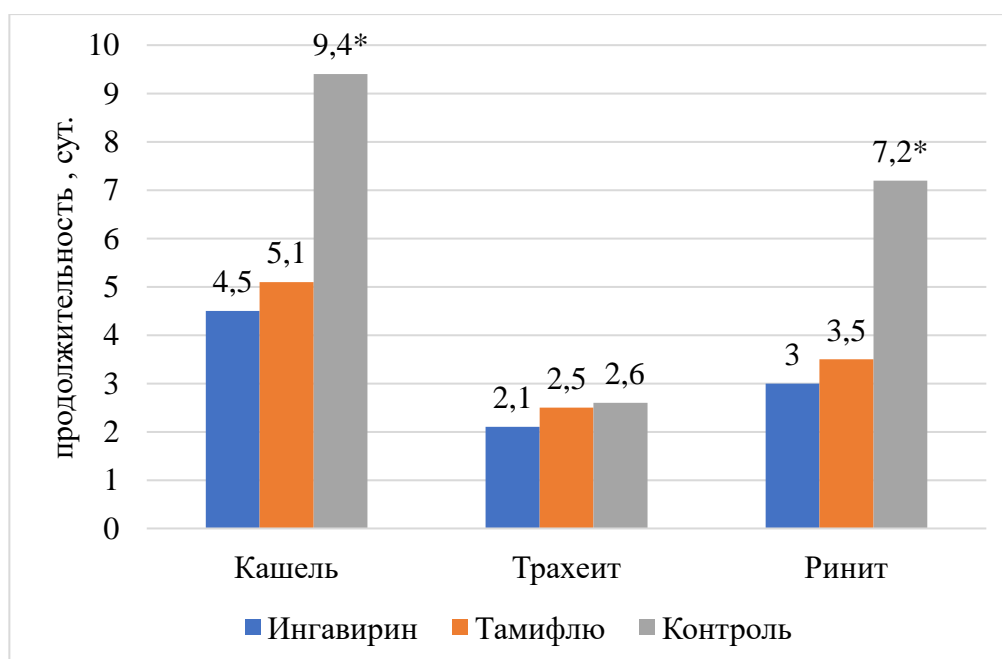


Рисунок 35 – Продолжительность катаральных симптомов у пациентов с гриппом А(Н1N1)рdm09 на фоне различных видов терапии

В периферической крови у пациентов в обеих группах до начала лечения определяли небольшое снижение средних показателей относительных лимфоцитов до 17% [12 - 22] в группе Ингавирина® и в группе Тамифлю® – 22% [14 - 31], в контрольной группе - 25,5% [18 - 32]. После курса лечения у пациентов в сравниваемых группах показатели лимфоцитов соответствовали нормальным значениям (таблица 32).

Таблица 32 – Показатели клинического анализа крови в динамике лечения

Показатели	Пациенты	до лечения		после лечения		p (критерий Уилкоксона)
		n	Me[IQR]	n	Me[IQR]	
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Ингавирин	88	6,7 [5,15 - 8,7]	29	5,9 [5,3 - 6,7]	0,001*
	Тамифлю	38	5,7 [4,6 - 7,3]	17	5,2 [3,9 - 5,9]	0,13
	Контроль	30	6,75 [4 - 8]	12	6,3 [4,65 - 7,5]	0,556
p (критерий Краскелла Уоллиса)			R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,208 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,574		R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,745 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,059	
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	Ингавирин	88	4,66 [4,4 - 4,96]	29	4,88 [4,53 - 5,25]	0,005*
	Тамифлю	38	4,71 [4,3 - 4,94]	17	4,86 [4,3 - 5,04]	0,492
	Контроль	30	4,75 [4,28 - 4,98]	12	5,025 [4,485 - 5,295]	0,075
p(критерий Краскелла Уоллиса)			R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,885 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,829		R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,944 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,394	
Гемоглобин (г/л)	Ингавирин	88	14,3 [13,05 - 15,35]	29	14,9 [13,5 - 15,6]	0,006*
	Тамифлю	38	13,4 [12,7 - 14,7]	17	13,9 [12,9 - 15,1]	0,201
	Контроль	30	14,25 [12,4 - 15,5]	12	14,65 [13,9 - 16,35]	0,049*
p(критерий Краскелла Уоллиса)			R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,715 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,240		R <sub>контроль-ингавирин</sub> = 0,470 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,180	
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	Ингавирин	88	208 [166,5 - 238,5]	29	227 [193 - 286]	0,057
	Тамифлю	38	195,5 [173 - 218]	17	190 [167 - 204]	0,301
	Контроль	30	210 [155 - 237]	12	223 [200 - 280,5]	0,028*
p(критерий Краскелла Уоллиса)			R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,958 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,384		R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,854 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,043*	
СОЭ (мм/ч)	Ингавирин	88	9 [5,5 - 15,5]	29	12 [10 - 20]	0,336
	Тамифлю	38	10 [6 - 14]	17	14 [8 - 20]	0,313
	Контроль	30	9 [6 - 12]	12	23 [13,5 - 29]	0,005*
p(критерий Краскелла Уоллиса)			R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,550 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,435		R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,023* R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,024*	
Нейтрофилы С/Я (%)	Ингавирин	88	73 [65 - 78]	29	52 [48 - 57]	<0,001*
	Тамифлю	38	69 [60 - 80]	17	50 [41 - 53]	0,001*
	Контроль	30	64 [55 - 73]	12	54 [50,5 - 57,5]	0,06
p(критерий Краскелла Уоллиса)			R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,003* R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,176		R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,601 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,080	



## Продолжение таблицы 32

Показатели	Пациенты	до лечения		после лечения		p (критерий Уилкоксона)
		n	Me[IQR]	n	Me[IQR]	
Нейтрофилы П/Я (%)	Ингавирин	88	2 [1 - 4]	29	0 [0 - 1]	0,004*
	Тамифлю	38	1 [0 - 3]	17	0 [0 - 2]	0,216
	Контроль	30	2 [1 - 4]	12	0 [0 - 1]	0,209
p(критерий Краскелла Уоллиса)			R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,829 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,035*		R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,767 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,811	
Лимфоциты (%)	Ингавирин	88	17 [12 - 22]	29	37 [31 - 45]	<0,001*
	Тамифлю	38	22 [14 - 31]	17	41 [38 - 50]	0,001*
	Контроль	30	25,5 [18 - 32]	12	37 [35 - 44]	0,025*
p(критерий Краскелла Уоллиса)			R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,001* R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,383		R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,944 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,128	
Моноциты (%)	Ингавирин	88	7 [5 - 9]	29	7 [5 - 7]	0,959
	Тамифлю	38	7 [6 - 8]	17	6 [5 - 7]	0,069
	Контроль	30	6 [5 - 9]	12	6 [4,5 - 6,5]	0,344
p(критерий Краскелла Уоллиса)			R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,840 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,808		R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,238 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,711	
Базофилы (%)	Ингавирин	88	0 [0 - 0]	29	0 [0 - 0]	1
	Тамифлю	38	0 [0 - 0]	17	0 [0 - 0]	1
	Контроль	30	0 [0 - 0]	12	0 [0 - 0]	1
p(критерий Краскелла Уоллиса)			R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 1,000 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,374		R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 1,000 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 1,000	
Эозинофилы (%)	Ингавирин	88	0 [0 - 0]	29	0 [0 - 2]	0,015*
	Тамифлю	38	0 [0 - 1]	17	1 [0 - 2]	0,048*
	Контроль	30	0 [0 - 1]	12	1 [0,5 - 2,5]	0,018*
p(критерий Краскелла Уоллиса)			R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,454 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,981		R <sub>контроль-Ингавирин</sub> = 0,158 R <sub>контроль-Тамифлю</sub> = 0,913	

Результаты изучения вирусной нагрузки в динамике лечения показали, что Ингавирин® и Тамифлю® с практически одинаковой эффективностью элиминировали вирус из назальных смывов пациентов в течение первых двух суток лечения, и, начиная с третьих суток лечения, вирус не изолировался методом биопробы (рисунок 36).

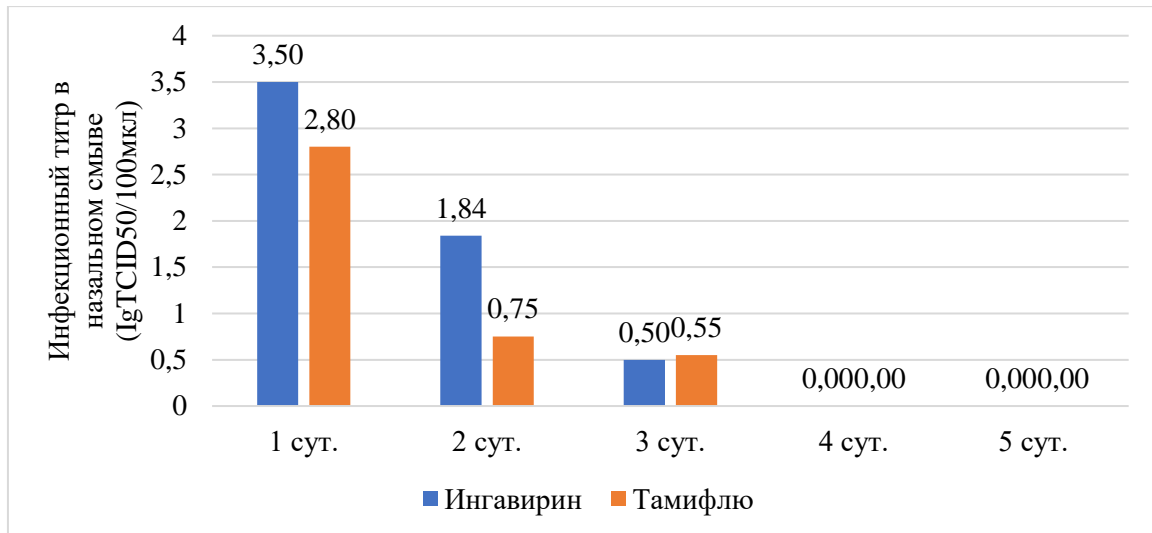


Рисунок 36 – Инфекционный титр в назальных смывах от пациентов в динамике лечения

Важно подчеркнуть, что в группе пациентов без лечения противовирусными препаратами частота развития осложнений достоверно превышала частоту осложнений в группах Ингавирин<sup>®</sup> и Тамифлю<sup>®</sup> (рисунок 37).

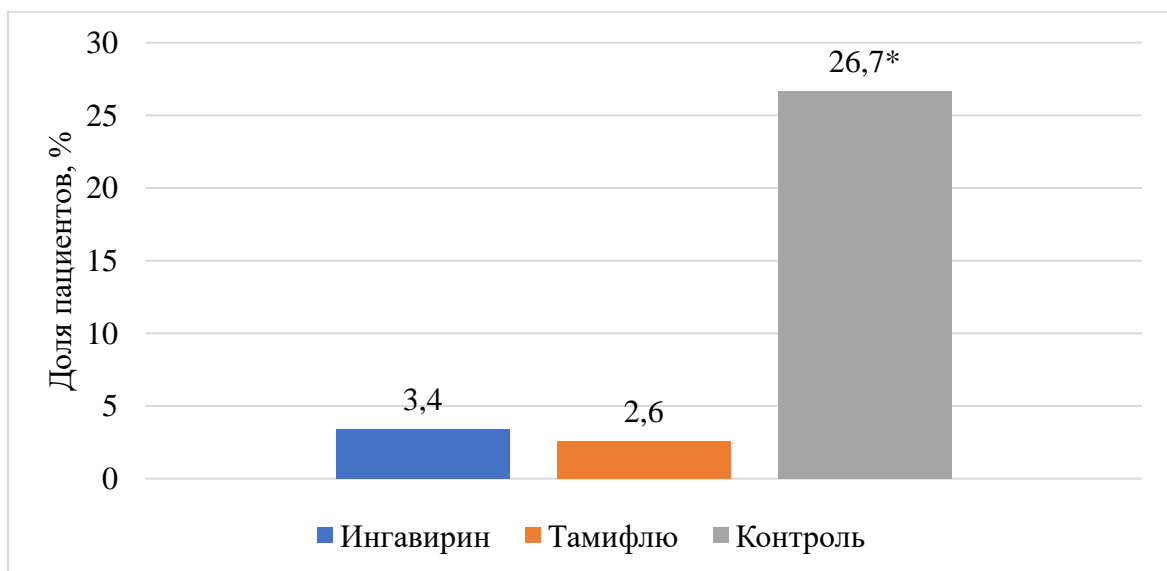


Рисунок 37 – Частота развития бактериальных осложнений на фоне лечения ( $p > 0,05$ )

Таким образом, полученные результаты позволяют считать, что эффективность лечения пациентов с гриппом во многом определяется ранней противовирусной

терапией. Базисная противовирусная терапия в первые 24-36 ч. позволила профилактировать осложнения и сократить сроки выздоровления и пребывания пациентов в стационаре.

#### **4.2 Оценка терапевтической эффективности Ингавирина® при гриппе А(H1N1)pdm09, осложненном пневмонией**

Пневмония является наиболее частым осложнением гриппа и других ОРВЗ, из числа заболевших 40-60% нуждаются в госпитализации, а ежегодные экономические потери от пневмонии оцениваются примерно в 10 млрд евро [290]. Смертность у госпитализированных пациентов варьирует от 20 до 60%, увеличиваясь до 70% в периоды пандемии. Пневмония при гриппе и других ОРВЗ, как правило, возникает от 3-го до 10-го дня болезни на фоне сохраняющейся активности вирусной инфекции. Респираторные вирусы в ассоциации с бактериальной микрофлорой, населяющей верхние отделы респираторного тракта, играют важную роль в развитии пневмонии: меняется характер и глубина повреждения дыхательных путей. Наиболее частым бактериальным этиологическим фактором является *S. pneumoniae* [121].

В период эпидемических подъемов гриппа с 2009 по 2016 г. наблюдали 77 пациентов с гриппом и другими ОРВЗ, осложнёнными внебольничной пневмонией, ДНО, имеющих рентгенологическое подтверждение пневмонической инфильтрации при госпитализации.

В зависимости от вида лечения были сформированы две группы пациентов, с длительностью заболевания не превышающей 5 дней, не имеющих хронических заболеваний в возрасте от 18 до 60 лет. В I группу (n=52) включили пациентов, получивших Ингавирин® 90 мг 1 раз в сут. в течение 5 дней и антибактериальные препараты, во II группу (n=25) – пациентов, которые получали только антибактериальную терапию (цефалоспорины III поколения: Цефотаксим или Цефтриаксон по 1,0 мл 2 раза в сут. в течение 7 дней).

У всех пациентов была лабораторно подтверждена (методом ОТ-ПЦР) этиология острого респираторного вирусного заболевания с преобладанием вируса гриппа А (таблица 33, рисунок 38).

Таблица 33 – Количество пациентов с внебольничной пневмонией, осложнившей течение ОРВЗ

Этиология ОРВЗ	Количество пациентов (n =77)	
	n	%
Грипп А(Н1N1)pdm09	29	37,7
Грипп А(Н3N2)	15	19,5
Грипп В	7	9,1
ОРВЗ другой этиологии	26	33,7

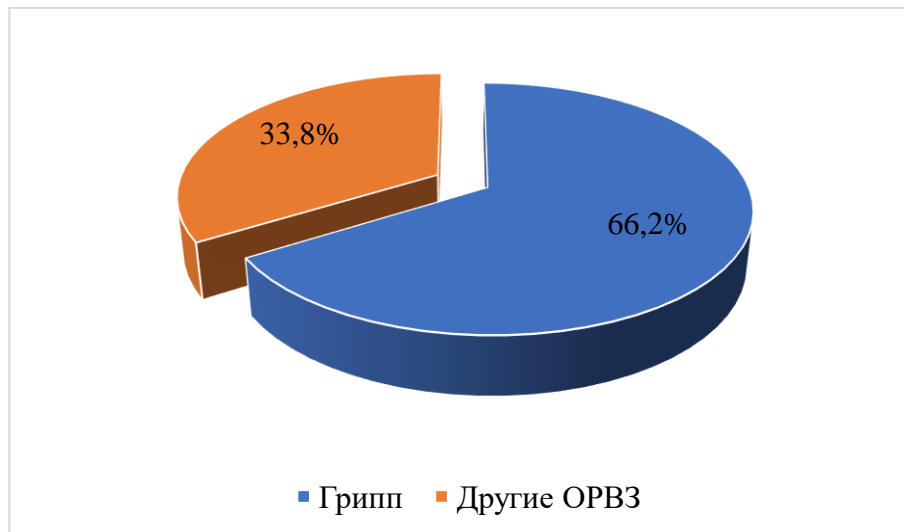


Рисунок 38 – Этиология ОРВЗ у наблюдаемых пациентов с пневмонией

В таблице 34 представлена этиологическая структура ОРВЗ у наблюдаемых пациентов в сравниваемых группах.

Таблица 34 – Этиологическая структура острых респираторных вирусных заболеваний у пациентов с внебольничной пневмонией по виду лечения

Этиология ОРВЗ	Количество пациентов			
	I группа (n=52)		II группа (n=25)	
	n	%	n	%
Грипп А(H1N1)pdm09	22	42,4*	7	28,0
Грипп А(H3N2)	10	19,2	5	20,0
Грипп В	4	7,7	3	12,0
Аденовирус	2	3,8	1	4,0
Парагрипп	1	1,9	1	4,0
Риновирус	4	7,7	2	8,0
РС-вирус	4	7,7	2	8,0
Метапневмовирус	1	1,9	2	8,0
Смешанная этиология	4	7,7	2	8,0
Итого	52	100,0	25	100,0

\* $p > 0,05$

В этиологической структуре гриппа преобладал вирус А(H1N1)pdm09. С целью определения этиологии пневмонии исследовали соскоб со слизистой оболочки задней стенки глотки (из-за сухого характера кашля посев мокроты не проводили). При бактериологическом исследовании соскоба клинически значимым считали выделение бактерий  $\geq 10^5$  КОЕ (КР «Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний», 2014 г.). Из 77 пациентов у 24 (31,2%) была выделена микрофлора, включающая бактерии в допустимом количестве согласно КР. В остальных случаях выделенные бактерии ( $10^1 - 10^4$  КОЕ) не учитывали. Пейзаж бактериальной флоры у обследованных пациентов был представлен *Streptococcus viridas* (37,5%), *Streptococcus agalactiae* (8,3%), *Streptococcus mitis* (4,2%), *Streptococcus pyogenes* (4,2%), *Streptococcus pneumonia* (4,2%), *Staphylococcus aureus* (4,2%), *Candida albicans* (8,3%). Учитывая наличие клинических и рентгенологических признаков внебольничной пневмонии у наблюдаемых пациентов, полученные результаты бактериологического исследования (с количественной оценкой) можно рассматривать как вероятный этиологический диагноз пневмонии.

У подавляющего большинства (94,8%) пациентов патологический процесс в легких был односторонним и чаще носил очагово-сливной и сегментарный характер. Частота основных симптомов до начала лечения представлена в таблице 35.

Таблица 35 – Частота клинических симптомов до начала лечения у пациентов в сравниваемых группах

Показатели	I группа n=52		II группа n=25		p
	n	%	n	%	
Средний возраст (лет):	32,8±11,4 (18-57)		30,2±11,1 (18-60)		0,870 (t-критерий Стьюдента)
Озноб	48	92,3	23	92,0	1,000 (точный тест Фишера)
Температура тела : ≤ 38 °С	3	5,7	2	8,0	1,000 (точный тест Фишера)
38,1–39,0 °С	16	30,8	10	40,0	1,000 (точный тест Фишера)
39,1–40,0 °С	30	57,8	12	48,0	1,000 (точный тест Фишера)
40,1 °С	3	5,7	1	4,0	1,000 (точный тест Фишера)
Слабость	52	100,0	25	100,0	1,000 (точный тест Фишера)
Головная боль	34	65,4	18	72,0	0,749 (критерий хи-квадрат)
Головокружение	23	44,2	16	64,0	0,167 (критерий хи-квадрат)
Тошнота, рвота	16	30,7	9	36,0	0,842 (критерий хи-квадрат)
Боли в мышцах	32	61,5	16	64,0	1,000 (критерий хи-квадрат)
Носовое кровотечение	4	7,6	2	8,0	1,000 (точный тест Фишера)
Цианотичный оттенок слизистой мягкого неба и губ	45	86,5	22	88,0	1,000 (точный тест Фишера)
Першение, боль в горле	33	63,5	20	80,0	0,228 (критерий хи-квадрат)
Кашель	47	90,4	24	96,0	0,657 (точный тест Фишера)
Трахеит	29	55,7	12	48,0	0,692 (критерий хи-квадрат)
Ринит	43	82,6	15	60,0	0,060 (критерий хи-квадрат)

## Продолжение таблицы 35

Показатели	I группа n=52		II группа n=25		p
	n	%	n	%	
Склерит, конъюнктивит	50	96,0	22	88,0	0,322 (критерий хи-квадрат)
Гиперемия слизистой ротоглотки	51	98,1	24	96,0	0,547 (точный тест Фишера)
Мелкоточечные кровоизлияния на слизистой мягкого неба	20	38,5	7	28,0	0,518 (критерий хи-квадрат)
Диарея	6	11,5	-	-	-
Боль в грудной клетке	6	11,5	5	20,0	0,323 (точный тест Фишера)
Одышка (ЧДД 22-24 в мин.)	14	26,9	6	24,0	1,000
Физикальные изменения в легких	52	100,0	25	100,0	1,000 (точный тест Фишера)
Характер пневмонии: интерстициальная	4	7,7	1	4,0	1,000 (точный тест Фишера)
очаговая	5	9,6	1	4,0	0,657 (точный тест Фишера)
очагово-сливная	14	26,9	3	12,0	0,236 (критерий хи-квадрат)
сегментарная	20	38,5	14	56,0	0,228 (критерий хи-квадрат)
полисегментарная	6	11,5	3	12,0	1,000 (точный тест Фишера)
долевая	3	5,8	3	12,0	0,383 (точный тест Фишера)

Как следует из таблицы, у большинства пациентов обеих групп (57,9%) обращает внимание высокая лихорадка ( $>39,0$  °C), которая до лечения отмечена у 63,5% пациентов в I группе и у 52,0% во II группе. Выраженные симптомы интоксикации: головную боль, головокружение, цианоз губ отмечали у большинства пациентов в обеих группах, из них у трети – тошноту и рвоту. Выраженная интоксикация у пациентов с пневмонией была обусловлена не только респираторной инфекцией, но и развившейся пневмонией. Локальная боль в грудной клетке, кашель, трахеит с разной частотой встречались у пациентов обеих групп.

У большинства (66,2%) пациентов (51 из 77) пневмония носила сегментарный (44,2%) и очагово-сливной (22,1%) характер. В сравниваемых группах пациентов характер пневмонической инфильтрации был сопоставим. У пациентов с верифицированным гриппом (57,1%) пневмоническая инфильтрация во всех случаях сочеталась с двусторонним усилением сосудистого рисунка за счет расширения сосудистых теней.

Степень тяжести эндогенной интоксикации оценивали с помощью лейкоцитарного индекса (ЛИИ) в динамике – при госпитализации и после проведенного лечения. Статистическую обработку проводили с использованием компьютерной программы SPSS statistics, version 26 (IBM, USA).

В таблице 36 представлена частота повышенных значений ЛИИ у пациентов до лечения и после лечения.

Таблица 36 – Частота лейкоцитарного индекса интоксикации  $> 1,5$  в динамике лечения в сравниваемых группах

<b>Лейкоцитарный индекс интоксикации</b>	<b>До лечения</b>	<b>После лечения</b>	<b>P (критерий Макнемара)</b>
I группа (n=52)	36 (69,2%)	7 (14,3%)	$<0,001^*$
II группа (n=25)	17 (68,0%)	3 (12,0%)	$<0,001^*$
P (критерий хи-квадрат)	1,000	1,000	

Представленные в таблице данные показали, что у большинства пациентов в I и II группах до лечения ЛИИ составил  $> 1,5$ , после курса лечения достоверно снижался. Однако, у 14,3% пациентов в I группе и у 12,0% - во II группе оставался выше нормальных значений.

Средние значения лейкоцитарного индекса интоксикации в сравниваемых группах в динамике лечения представлены в таблице 37.



Таблица 37 – Динамика показателей лейкоцитарного индекса интоксикации в зависимости от вида лечения

Пациенты	Лейкоцитарный индекс интоксикации (ус.ед.)		Р (критерий Уилкоксона)
	До лечения	После лечения	
I группа (Ингавирин+ антибиотик)	M±SD (95% CI) 3,64±3,77 (2,55 – 4,72 ) Me [IQR] 2,5 [1,2 – 4,1]	M±SD (95% CI) 0,83±1,07 (0,52 – 1,14) Me [IQR] 0,5 [0,3 – 1,1]	<0,001*
II группа (Антибиотик)	M±SD (95% CI) 4,88±5,23 (2,73 – 7,05) Me [IQR] 2,9 [1,0 – 6,9]	M±SD (95% CI) 0,69±0,96 (0,29 – 1,09) Me [IQR] 0,4 [0,2 – 0,6]	<0,001*
Р (критерий Манна Уитни)	0,667	0,187	

Как следует из таблицы, медиана показателя ЛИИ до лечения была выше нормальных значений у пациентов обеих групп, после лечения составила меньше единицы в обеих группах.

Анализ средних значений максимальной температуры тела у пациентов в динамике лечения в сравниваемых группах представлен в таблице 38.

Таблица 38 – Средние максимальные значения температуры тела в динамике лечения в сравниваемых группах

Температура	I группа n=52	II группа n=25	Р (t-критерий Стьюдента)
До начала лечения	38,4±0,5	38,0±0,2	0,460
24 ч.	37,1±0,9	37,1±0,9	1,000
36 ч.	37,0±0,7	37,3±0,7	0,763
48 ч.	36,6±0,5	36,4±0,3	0,733
72 ч.	36,5±0,5	36,6±0,4	0,876
96 ч.	36,4±0,4	36,3±0,2	0,725

Как показано в таблице, в обеих группах у пациентов через 48 ч. от начала лечения температура тела была стабильно нормальной. Средняя продолжительность лихорадочного периода при лечении антибактериальными

средствами в комплексе с Ингавирином<sup>®</sup> составила  $26,5 \pm 3,34$  ч., у пациентов, получавших только антибактериальную терапию –  $35,0 \pm 4,39$  ( $p < 0,05$ ) (рисунок 39).

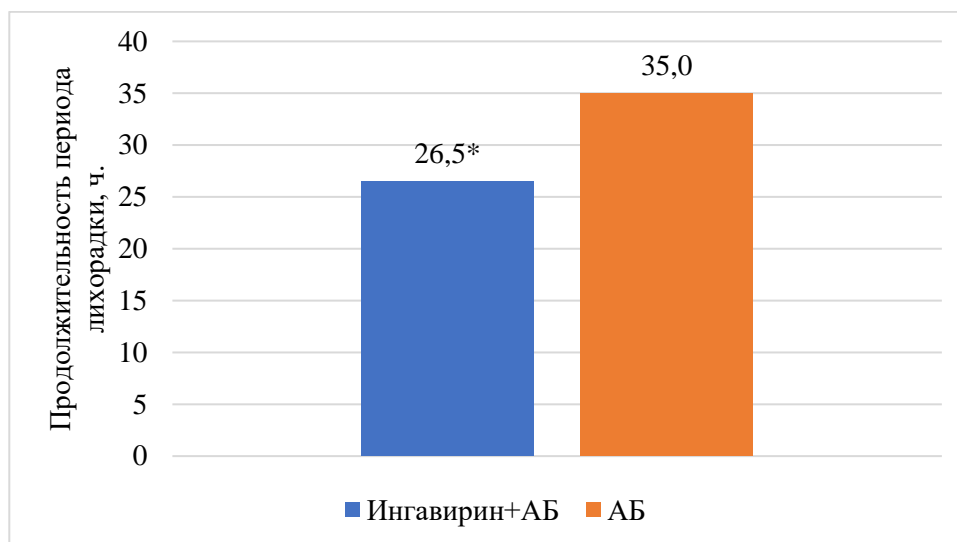


Рисунок 39 – Средняя продолжительность периода лихорадки у пациентов в сравниваемых группах ( $p < 0,05$ )

Оценка сроков исчезновения кашля в динамике лечения показала более быстрое исчезновение у пациентов в I группе (рисунок 40).

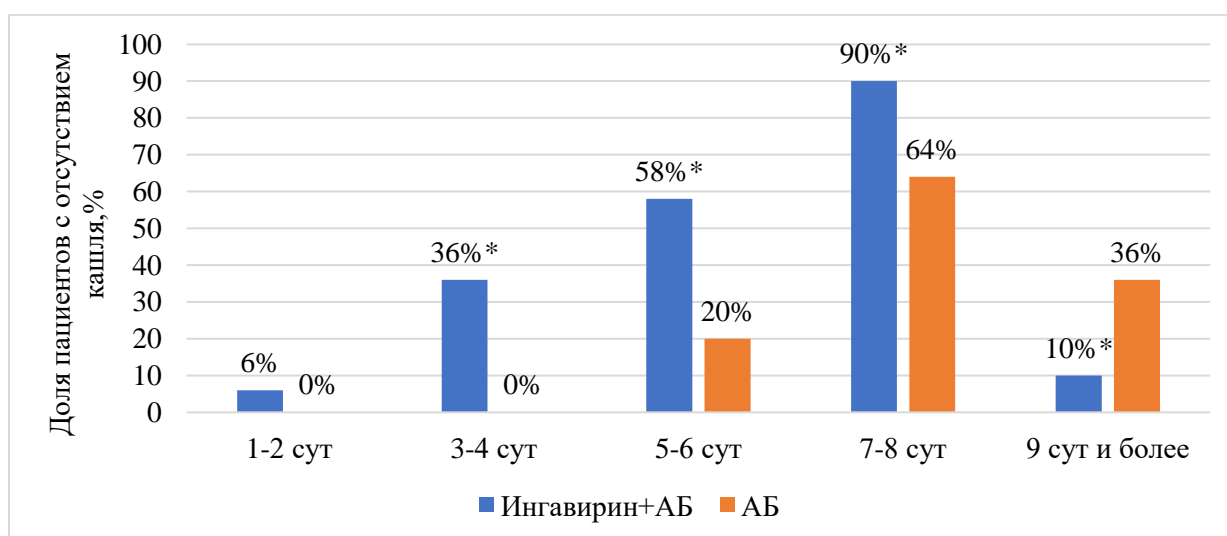


Рисунок 40 – Сроки исчезновения кашля у пациентов в сравниваемых группах ( $p < 0,05$ ).

Кроме этого, провели оценку интенсивности кашля по шкале, основанной на выраженности симптома: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 – умеренно выражен, 2 – сильно выражен (рисунок 41).

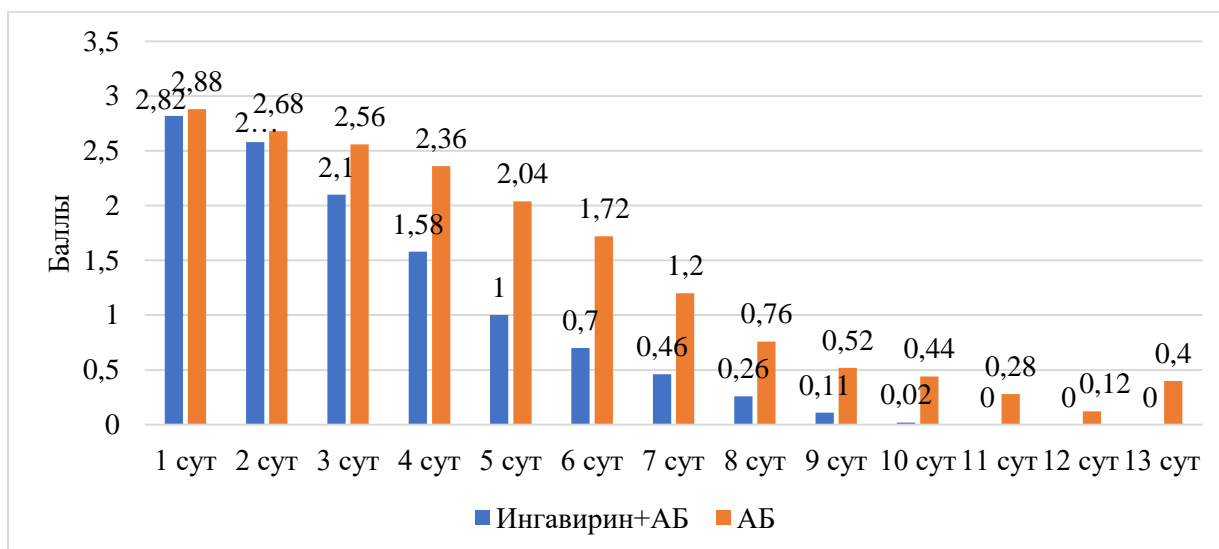


Рисунок 41 – Оценка выраженности симптома «кашель» в баллах

Как следует из рисунка, максимально интенсивным кашель был в первые двое суток в обеих группах. В динамике лечения пациенты I группы отметили уменьшение интенсивности кашля начиная с 4-5-х суток лечения, во II группе – с 7-8-х суток.

Средние показатели анализа периферической крови в динамике лечения у пациентов в сравниваемых группах представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Показатели периферической крови в динамике лечения пациентов с внебольничной пневмонией

Показатели	Пациенты	До лечения		После лечения		p
		n	Me[IQR]	n	Me[IQR]	
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	I группа	52	8,7 [7,4 - 11,2]	48	6,6 [5,5 - 7,7]	<001*
	II группа	25	10,8 [8,1 - 14,7]	25	6,9 [6,4 - 7,4]	<001*
	p		0,06		0,601	
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	I группа	52	4,9 [4,5 - 5,1]	48	4,9 [4,6 - 5,3]	0,081
	II группа	25	4,9 [4,4 - 5,2]	25	5,0 [4,6 - 5,3]	0,174
	p		0,987		0,866	

Продолжение таблицы 39

Показатели	Пациенты	До лечения		После лечения		p
		n	Me[IQR]	n	Me[IQR]	
Гемоглобин (г/л)	I группа	52	153 [143 - 160]	48	150 [143,5 - 156]	0,277
	II группа	25	146 [131 - 163]	25	149 [135 - 155]	0,597
	p		0,223		0,358	
Тромбоциты (*10 <sup>9</sup> /л)	I группа	52	168 [132 - 203,5]	48	279,5 [236,5 - 379]	<0,001*
	II группа	25	204 [161 - 225]	25	308 [244 - 386]	<0,001*
	p		0,037*		0,74	
Нейтрофилы П/Я (%)	I группа	52	5 [2 - 8]	48	1 [0 - 2]	<0,001*
	II группа	25	3 [1 - 7]	25	1 [0 - 3]	0,012*
	p		0,294		0,212	
Нейтрофилы С/Я (%)	I группа	52	70 [64 - 77]	48	54 [50,5 - 59,5]	<0,001*
	II группа	25	71 [65 - 78]	25	54 [46 - 62]	<0,001*
	p		0,926		0,568	
Лимфоциты (%)	I группа	52	16,5 [10 - 20]	48	33,5 [29 - 40]	<0,001*
	II группа	25	16 [8 - 23]	25	35 [26 - 44]	<0,001*
	p		0,798		0,793	
Моноциты (%)	I группа	52	6 [5 - 8,5]	48	7 [5,5 - 9]	0,096
	II группа	25	6 [5 - 9]	25	8 [6 - 9]	0,106
	p		0,852		0,828	
Базофилы (%)	I группа	52	0 [0 - 0]	48	0 [0 - 0,5]	0,003*
	II группа	25	0 [0 - 0]	25	0 [0 - 0]	0,655
	p		0,2		0,18	
Эозинофилы (%)	I группа	52	0 [0 - 1]	48	2 [0 - 3]	<0,001*
	II группа	25	0 [0 - 2]	25	3 [2 - 4]	0,001*
	p		0,863		0,035*	
СОЭ (мм/ч)	I группа	52	16 [9 - 24,5]	48	20 [10 - 34]	0,317
	II группа	25	18 [7 - 28]	25	18 [10 - 36]	0,946
	p		0,507		0,641	

При анализе показателей периферической крови до лечения и на 6-й день лечения продемонстрировано снижение числа лейкоцитов до нормальных значений, уменьшение палочкоядерных нейтрофилов, рост лимфоцитов и тромбоцитов у пациентов обеих групп.

Концентрация острофазных белков до лечения была сопоставима в обеих группах: в I-ой – СРБ  $78,0 \pm 24,3$ , ПКТ  $1,2 \pm 0,2$ ; во II-ой –  $107,1 \pm 84,0$  и  $2,5 \pm 1,2$  соответственно. После лечения показатели СРБ и ПКТ соответствовали нормальным значениям в обеих группах.

Сравнительный анализ показал, что при включении Ингавирина® в схему лечения пациентов, пневмония разрешилась до 10-го дня от начала терапии у 82,7% (рисунок 42).

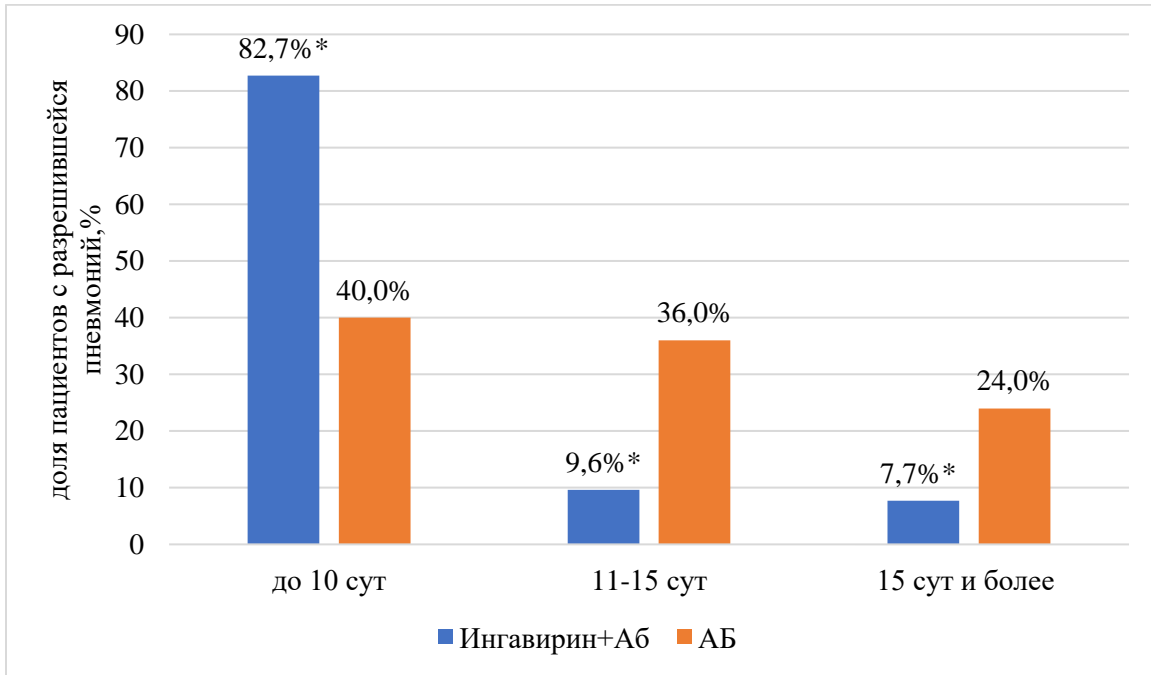


Рисунок 42 – Регресс локальных воспалительных изменений в легких

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о вирусно-бактериальной этиологии пневмонии, диагностированной в конце первой недели от начала болезни на фоне ярких проявлений респираторного заболевания и определяют целесообразность включения препарата Ингавирин® в схему лечения вирусно-бактериальной пневмонии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грипп продолжает занимать лидирующее место в структуре ОРВИ. Регулярные пандемии и ежегодные эпидемии вызывают серьезные медико-социальные проблемы и сопровождаются огромными экономическими потерями. Несмотря на достаточно высокий уровень вакцинопрофилактики и глобальный контроль ВОЗ от гриппа и его осложнений ежегодно в мире погибает около 650 000 человек.

Грипп, этиологически связанный с вирусом гриппа А, в полной мере относится к новым и возвращающимся вирусным инфекциям, которые, по образному определению академика Д.К. Львова, сравнимы с дремлющим вулканом. История возникновения пандемий в XX столетии – это история эволюции гриппа А. Современные методы молекулярно-генетического анализа пандемических штаммов установили антигенно-родственные связи с вирусами гриппа млекопитающих и птиц. Вирус гриппа А(Н1N1)pdm09, вызвавший пандемию 2009 г., является реассортантом вирусов гриппа свиней американской и евроазиатской генетических линий [4]. Вирус, вызвав за короткий срок высокую заболеваемость (1 632 000) более чем в 200 странах, с регистрацией 284 500 летальных исходов, быстро распространился по миру. По официальным данным, в Российской Федерации за десятилетний промежуток времени с 2008 по 2018 г. от гриппа умерли 3368 человек. Наиболее высокий коэффициент заболеваемости (419,9 на 100 тыс. населения) и абсолютный показатель смертности (941 случай) были в 2009 г. Второй пик заболеваемости в РФ наблюдался в эпидемическом сезоне 2015-2016 гг. [3]. По результатам собственных наблюдений, в этот период увеличилось число госпитализаций пациентов с гриппом, из них в 58,3% случаях этиологическая роль принадлежала вирусу гриппа А(Н1N1)pdm09, что было сопоставимо с 2010-2011 гг. – 58,5%.

Одним из опасных осложнений гриппа А(Н1N1)pdm09 является первичная вирусная пневмония с быстро прогрессирующей острой дыхательной

недостаточностью с развитием ОРДС [291]. В группах риска по тяжести и развитию осложнений находятся пациенты старше 50 лет с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, а также дети раннего возраста. Уже в начальный период пандемии были выявлены дополнительные риски летального исхода – морбидное ожирение и беременность [12]. В нашей работе показано, что 84,9% пациентов ОРИТ с тяжелым течением гриппа имели сопутствующие заболевания. Ожирение выявили у 54,8%, в том числе у 22,5% – в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у 7,5% – с сахарным диабетом и у 5% – с алкоголизмом. С помощью метода регрессии Кокса определено статистически значимое увеличение риска смерти при ожирении в 3,17 раза и при хроническом алкоголизме в 4,36 раза. Кроме того показаны дополнительные риски: у пациентов с тяжелой формой гриппа средний день госпитализации составил  $9,0 \pm 1,4$  дня и во всех случаях на догоспитальном этапе отсутствовала противовирусная терапия.

В эпидемических сезонах 2009-2010 гг. и 2010-2011 гг., когда пандемический вирус абсолютно доминировал, в мире отмечен значительный рост пневмоний [13, 15, 116, 292]. По данным нашего наблюдения, в этот период в ИКБ №1 были госпитализированы пациенты с клинической картиной гриппа, у которых этиология вируса гриппа А(H1N1)pdm09 была подтверждена в 100% случаев, пневмония диагностирована у 20,6% пациентов, летальность составила 8,1%. Получены доказательства связи увеличения числа летальных в период 2009-2011 гг. с ростом вирулентности вируса гриппа вследствие произошедших мутаций в позиции 222 рецептор-связывающего сайта субъединицы HA1 гемагглютинина [98]. Установлена смена рецепторной специфичности с  $\alpha 2-6$  на  $\alpha 2-3$ , в результате чего вирус-мутант получил возможность инфицировать клетки бронхиол и альвеол и вызывать тяжелое поражение нижних дыхательных путей.

Молекулярно-генетические исследования, направленные на изучение полиморфизма вируса А(H1N1)pdm09 – HA-D222 G/N, связанные с летальностью

гриппа проводятся отечественными и зарубежными исследователями с 2009 г. по настоящее время [101, 293]. Способность вируса быстро накапливать мутации, как в случае обнаружения мутаций в БАЛ при жизни у наблюдаемого нами пациента Б., 37 л. (клинический пример 6), является до настоящего времени недостаточно изученным, поскольку во всех случаях исследуются образцы тканей легких у пациентов с летальным исходом, а для понимания и анализа полиморфизма D222N/G необходим биоматериал полученный на разных стадиях развития пневмонии. Сохраняющийся длительное время полиморфный вариант D222N и D222G является важным фактором патогенности [294].

В эпидемическом сезоне 2015-2016 гг. показано появление новых субклайдов (6В1 и 6В2) в клайде 6В [283]. Произошли характерные замены в антигенном сайте гемагглютинаина рядом с рецептор-связывающем сайтом (S84N, S162N, K163Q и I216N), не исключаяющие их влияние на тяжесть клинического течения гриппа. В сезоне 2019-2020 гг. вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 характеризовался антигенным отличием и принадлежал к новому клайду 5а.2. Молекулярно-генетический мониторинг показал, что полиморфизм гемагглютинаина вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 ограничен вариантами D222N и D222G, которые выявляются в изолятах из легочной ткани пациентов с летальным исходом [293].

В настоящей работе при исследовании аутопсийного материала от умерших пациентов в эпидемических сезонах 2010-2011 гг., 2012-2013 гг. и 2015-2016 гг. аминокислотные замены аспарагиновой кислоты на аспарагин и глицин в 222 сайте HA1 и в 223 сайте HA1 – глутамина на аргинин обнаружены методом секвенса вирус-специфической РНК в секционном материале у 35,7% умерших. Штамм-мутант вируса А(Н1N1)pdm09 был изолирован из трахеи, бронхов и легких пациента, умершего на 6-й день болезни эпидемическом сезоне 2012-2013 гг. Выявленные мутации увеличивали пневмотропность вируса гриппа А(Н1N1)pdm09.

Анализ литературы, посвященной проблеме первой пандемии XXI века, отражает вопросы биологии вируса и его изменчивости, патогенеза гриппа и



жизнеугрожающих осложнений. Максимально важной явилась разработка методов лечения, поскольку прогредиентное развитие клинической картины, включая прогрессирующую острую дыхательную недостаточность, требовало быстрого решения вопросов разработки алгоритмов диагностики и лечения [25]. Лечебный алгоритм гриппа включает этиотропные препараты, методы респираторной поддержки, патогенетическую и антибактериальную терапию. Стратегия этиотропной терапии гриппа направлена также на профилактику осложнений, в развитии которых участвуют вирусно-бактериальные ассоциации. Первичное повреждение вирусом эпителия дыхательных и воздухоносных путей сопровождается изменениями в системе иммунитета, в результате которых создаются благоприятные условия для колонизации бактериальной флоры, приводящие к осложнениям, нередко тяжелым.

Вышеизложенные проблемы продолжают оставаться актуальными и требуют дополнительного анализа. Важность проблемы и решения актуальных вопросов подчеркивается опасностью возникновения новых высоковирулентных пандемических вирусов в результате реассортации вирусов гриппа человека и птиц. О реальности угрозы появления штамма с новыми биологическими свойствами свидетельствуют продолжающиеся эпизоотии среди птиц, инфицирование людей вирусом свиней, что требует всестороннего и глубокого изучения указанных проблем.

Все вышеизложенное позволило определить цель и задачи настоящей работы, включая клинический и вирусологический анализ у госпитальных пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09, начиная с периода пандемии и последующих десяти эпидемических сезонов с активной циркуляцией пандемического варианта вируса, оценить факторы риска тяжелого течения и обосновать стратегию комплексной терапии осложнений.

Под наблюдением находились 979 пациентов с гриппом. Сравнительная оценка клинической картины в период пандемии и последующих 10 эпидемических сезонов у пациентов со среднетяжелой формой гриппа A(H1N1)pdm09 не

показала значимых различий в частоте симптомов. Выявленные изменения в картине периферической крови (лейкопения, лимфопения) коррелировали с тяжестью заболевания. Анализ результатов наблюдения в группе пациентов с тяжелым течением гриппа позволил выявить в качестве основных факторов риска тяжелого течения ожирение и хронический алкоголизм, вне зависимости от возраста. Подавляющее большинство (84,9%) пациентов с тяжелым течением гриппа имели коморбидную патологию. Наиболее частой причиной летального исхода являлось вирус-индуцированное поражение легких. Установлена взаимосвязь тяжелых форм гриппа с мутациями вируса A(H1N1)pdm09, определяющими повышенную пневмотропность вируса-мутанта и летальность.

Показана терапевтическая эффективность Ингавирина® при среднетяжелой форме гриппа A(H1N1)pdm09. Достоверно подтверждено сокращение периода лихорадки, уменьшение интоксикации и снижение риска осложнений при назначении этиотропной терапии в первые 24-36 ч. от появления первых симптомов заболевания. Терапевтическая эффективность Ингавирина® была сопоставима с осельтамивиром (Тамифлю®) и подтверждена снижением вирусной нагрузки в динамике лечения. Эффективность лечения пневмонии, осложнившей грипп у пациентов со среднетяжелой формой заболевания, при комплексной терапии, включающей Ингавирин® и антибактериальную терапию, подтверждена сокращением периода лихорадки, интоксикации, более ранними сроками разрешения пневмонической инфильтрации и сокращением госпитального периода.

## ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина гриппа A(H1N1)pdm09 характеризовалась интоксикацией, симптомами поражения дыхательных путей и диарей. В возрастной структуре госпитализированных пациентов (2009-2011 гг.) преобладали лица до 30 лет (62,9%). В эпидемических сезонах 2012-2013 гг., 2015-2016 гг. и 2019-2020 гг. увеличилось число госпитализированных пациентов в возрасте старше 51 года ( $p < 0,001$ ). Сравнительный анализ частоты клинических симптомов неосложненного гриппа A(H1N1)pdm09 в эпидемических сезонах 2009-2020 гг. не выявил достоверных отличий в клинической картине.
2. Основной причиной неблагоприятных исходов при гриппе A(H1N1)pdm09 явилось вирус-индуцированное поражение легких с развитием дыхательной недостаточности. С 2009 по 2020 гг. число летальных случаев составило 42 с максимальными показателями (52,4%,  $n=22$ ) в период 2009-2011 гг., когда среди умерших преобладали лица в возрасте до 50 лет (75,0%), из них до 30 лет – 41,7%. В эпидемическом сезоне 2015-2016 гг. отмечено достоверное увеличение летальных исходов в возрастной группе старше 51 года (55,6%).
3. В летальных случаях в биопробах из трахеи, бронхов и легких выявлены замены (D/G)222 и (Q/R)223 в HA1 вируса A(H1N1)hdm09, имеющие повышенное сродство к  $\alpha 2$ -3 рецепторам нижних дыхательных путей, увеличивающие пневмотропность вируса. Мутации были выявлены в эпидемических сезонах 2010-2011 гг., 2012-2013 гг., 2014-2015 гг. и 2015-2016 гг.
4. Установлено статистически значимое увеличение риска смерти у пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 при наличии в их коморбидном статусе ожирения в 3,17 (95,0% CI 1,386–7,251) раза ( $p=0,006$ ) и при алкогольной болезни в 4,36 (95% CI 1,674–11,352) раза ( $p=0,003$ ).

5. Доказана терапевтическая эффективность Ингавирина® при гриппе А(Н1N1)рdm09 среднетяжелой формы: сокращение периода лихорадки, уменьшение выраженности интоксикационного и катарального синдромов; снижение риска развития осложнений. Противовирусный эффект Ингавирина® подтвержден снижением уровня вирусной нагрузки и сокращением сроков элиминации вируса в динамике лечения. Инициация противовирусной терапии при гриппе в первые 24-36 часов болезни позволяет профилактировать развитие осложнений, сократить сроки пребывания пациентов в стационаре и выздоровления.
6. Изучена и показана эффективность Ингавирина® в комплексной терапии среднетяжелого течения гриппа А(Н1N1)рdm09, осложнившегося развитием пневмонией. Применение Ингавирина® позволило сократить сроки купирования симптомов интоксикации, продолжительность регрессии воспалительных изменений в легких, снизить уровень белков острой фазы и сократить продолжительность заболевания.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью эффективности диагностики и лечения гриппа у госпитальных пациентов рекомендовано:

1. учитывать факторы риска в оценке тяжести заболевания, включающие возраст, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет 2 типа, наличие ожирения и хронической алкогольной интоксикации;
2. включать в алгоритм диагностики анализ эпидемической ситуации, этиологическую роль вируса в текущем сезоне с оценкой клинических и лабораторных данных: показателей числа лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов в общем анализе крови;
3. оценка дыхательной недостаточности – по данным насыщения крови кислородом методом пульсоксиметрии, ЧДД, оценка гемодинамических нарушений и лабораторных показателей СРБ, ПКТ, КФК, ЛДГ, мочевины и коагулограммы;
4. пациентам, имеющим факторы риска тяжелого течения, стартовую терапию противовирусными препаратами с прямым механизмом действия (ингибиторы нейраминидазы) начинать в первые 12-24 часа от начала болезни;
5. пациентам без факторов риска при неосложненном гриппе А(Н1N1)pdm09 назначать препарат Ингавирин®;
6. пациентам, включая амбулаторных, не имеющих клинических и коморбидных факторов риска, в лечебный алгоритм бактериальных осложнений гриппа и других ОРВЗ включать препарат Ингавирин®.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение эпидемической ситуации и особенностей гриппозной инфекции, вызванной циркулирующими вирусами, а также проведение эпидемиологического мониторинга сезонного гриппа с целью оптимизации мер профилактики и лечения.

Изучение молекулярно-генетических особенностей циркулирующих вирусов гриппа и мониторинг полиморфизма D222N/G, как важного фактора эпидемиологического надзора за гриппом.

Изучение клинико-патогенетических особенностей гриппозной инфекции, этиологически связанной с новыми антигенными свойствами вирусами гриппа с целью оптимизации оказания медицинской помощи.

Разработка диагностического и лечебного алгоритма на амбулаторном этапе с целью профилактики осложнений.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

АФК – активная форма кислорода

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГКВ – Государственная Коллекция вирусов Российской Федерации

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДН – дыхательная недостаточность

ИВЛ – инвазивная вентиляция легких

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИПК – имидазолилэтанамидпентадиовая кислота

ИРС – индекс рецепторной специфичности

ИТШ – инфекционно-токсический шок

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

КТ – компьютерная томография

КФК – креатинфосфокиназа

ЛДГ – лактатдегидрогиназа

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ПКТ – прокальцитонин

ОПЛ – острое повреждение легких

ОРВЗ – острое респираторное вирусное заболевание

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОТ-ПЦР – обратная транскрипция с последующей полимеразной цепной реакцией

ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
РС-вирус – респираторно-синтициальный вирус  
РТГА – реакция торможения гемагглютинации  
РЭК – развивающиеся куриные эмбрионы  
СМП – скорая медицинская помощь  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ - С-реактивный белок  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ФНО – фактор некроза опухоли  
ЦНС – центральная нервная система  
ХВГС – хронический вирусный гепатит С  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЧДД – частота дыхательных движений  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭКГ – электрокардиография  
АТХ международный классификатор лекарственных средств  
D – аспарагиновая кислота  
G – глицин  
MDCK – перевиваемая клеточная культура почки  
PKR – протеинкиназа R  
Q – глютамин  
R – аргинин  
SpO<sub>2</sub> – уровень насыщения крови кислородом  
TLR - толл-подобные рецепторы



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Заболеваемость и смертность от гриппа в России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rosinfostat.ru/smertnost-ot-grippa/#i-5>
2. Российская экономика теряет миллиарды из-за эпидемии гриппа [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pravda.ru/news/economics/1320333-flu/>
3. Хасанова Р.Р. Заболеваемость и смертность населения России от гриппа в 2008-2019 гг. // Экономическое развитие России. – 2020. – Т.24, №4. – С.88–92.
4. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Пандемический гриппа А(Н1N1)pdm09 // Руководство по вирусологии, «Вирусы и вирусные инфекции человека и животных», под ред. академика РАН Д.К. Львова. – Москва, 2013. – 542-554 с.
5. Al Hajjr S., McIntosh K. The first influenza pandemic of the 21st century // Ann. Saudi Med. – 2010. – Vol. 30. – P. 1–10.
6. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа А(Н1N1)v в России // Вопросы вирусологии. – М. – 2010. – Т.55, №3. – С. 4–9.
7. Lapinsky S.E. H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients // Crit Care Med. – 2010. –Vol. 38 (4 Suppl). P. 52–7.
8. Hancock K., Veguilla V., Lu X. et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus // N. Engl. J. Ved. – 2009. – Vol. 361. – P. 1945–1952.
9. Свистунова Н.В., Баранова И.П., Зыкова О.А. и др. Сравнительный анализ клинических особенностей гриппа А(Н1N1) и гриппа В у госпитализированных больных // Инфекционные болезни. – 2013. – Т.11, №1. – С. 27–32.

10. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа А(Н1N1) v в России // Вопросы вирусологии. – 2010. – Т.55. – С. 4–9.
11. Львов Д.К. Новый субтип вируса гриппа А от летучих мышей и новые задачи эколого-вирусологического мониторинга // Вопросы вирусологии. – 2012. – Приложение 1. – С. 159–168.
12. Авдеев С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа А/Н1N1 // Журнал «Пульмонология». – М. – 2010. – С. 32–46.
13. Perez-Padilla R., de la Rosa-Zamboni D., Ponce de Leon S. et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A(H1N1) in Mexico // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 680–689.
14. Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M. et. al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April – June 2009 // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1935–1944.
15. Denholm J.T., Gordon C.L., Johnson P.D. et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia // Med. J. Austral. – 2010. – Vol. 192. – P. 84–86.
16. Чучалин А.Г. Тяжелые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы // Пульмонология. – 2009. – 5. – С. 5–7.
17. Rollo J., Rodriguez A., Ibanez P. et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A(H1N1)v in Spain // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 13. – P. 148.
18. Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Прошина Е.С. и др. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 // Вопросы вирусологии. – 2012. – Прил.1. – С. 189–198.
19. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А/Н1N1 sw1 в

- рецепторсвязывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинаина // Вопросы вирусологии. – 2010. – Т.55, №4. – С. 4–9.
20. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В. и др. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа A(H1N1)pdm09, изолированных в 2009-2011 гг., структурой рецепторсвязывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т.57, №1. – С. 14 – 20.
21. Львов Д.К., Яшкулов К.Б., Прилипов А.Г. и др. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и глутаминовую кислоту в рецепторсвязывающем сайте гемагглютинина в штамме пандемического вируса гриппа H1N1 от больных с летальным исходом со среднетяжелой формой заболевания.// Вопросы вирусологии. – 2010. – Т.55, №3. – С. 15–18.
22. Childs R.A., Palma A.S., Wharton S. et al. Receptor-binding specificity of pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray // Nat. Biotechnol. – 2009. – V.27, N 9. – P.797–799.
23. Kilander A., Rykkuin R., Dudman S.G. et al. Observed association between the HA1 mutation D222G in the 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus and severe clinical outcome, Norway 2009-2010 // Euro Surveill. – 2010. – Vol.15. – P. 19498.
24. Бурцева Е.И., Бреслав Н.В., Кириллова Е.С., и др. Ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа: эффективность в постпандемический период // Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции. – 2016. – Т.44, №2. – С. 32 – 37.
25. Чучалин А.Г., Колобухина Л.В. Грипп A(H1N1)sw1: клинические аспекты, диагностический алгоритм и стратегия лечения // «Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций». Материалы научной конференции. – М. – 2011. – С.8–30.

26. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А. и др. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжелых осложнений // Журнал «Пульмонология». – М. – 2010. – С. 9–14.
27. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. и др. Эпидемический сезон 2015/16 гг. в России и мире: особенности циркуляции вирусов гриппа, динамика заболеваемости, клинические аспекты и алгоритм лечения // Терапевтический архив. – 2016. – Т.88. – №11. – С. 112–120.
28. Методические рекомендации по интенсивной терапии больных тяжелой высокопатогенной вирусной инфекцией. – №37 / Авдеев С.Н., Белевский А.С., Власенков А.В, и др.; под ред. Е.А. Евдокимова и др. – М. – 2009.
29. Kidd M., Down J., Nastouli T. et al. H1N1 pneumonitis treated with intravenous zanamivir. // Lancet. - 2009. – Sep 19. – Vol. 374, N 9694. – P. 1036.
30. World Health Organization: WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1)2009 Influenza and other Influenza Viruses // Publication date: 20 August 2009.
31. Понежева Ж.Б. Рациональная этиотропная терапия гриппа.// Эффективная фармакотерапия. – 2017. – №10. – С. 8–12.
32. Hayden F., Aoki F. Influenza neuraminidase inhibitors // Yu V.L. et al. (Eds.), Antimicrobial Therapy and vaccines. – Vol. 2 second ed. ESun Technologies, LLC, Pittsburgh, PA, 2005. – P. 773–789.
33. Hikita T., Hikita H., Hikita F. et al. Clinical effectiveness of peramivir in comparison with other neuraminidase inhibitors in pediatric influenza patients // Int. J. Pediatr. – 2012. – ID834181.
34. Kohno S., Kida H., Mizuguchi M. et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55, N 6. – P. 2803–2812.
35. Nitsch-Osuch A., Brydak L.B. Treatment and prophylaxis of influenza and the problem of resistance to neuraminidase inhibitors // Postepy Hig. Med. Dosw. (Online). – 2015. – Vol. 69. – P. 1087–1095.

36. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza: a clinical perspective // *Curr Opin Infect Dis.* – 2018 – Dec. – Vol. 31, N 6. P. 520–526.
37. World Health Organization. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses, revised February 2010. Geneva: World Health Organization; 2010 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt.pdf/](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf/)
38. Ершов Ф.И. Использование иммуномодуляторов при вирусных инфекциях // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2003. – Т. 48, №6. – С. 27–32.
39. Хаитов Р.М., Пенегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // *Иммунология.* – 2000. – №5. – С. 4–7.
40. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) // М.: Рос. акад. мед. наук. - ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 356 с.
41. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты // М.: Московская «Медицина», 1998. – 187 с.
42. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 655 с.
43. Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н. и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом // *Болезни дыхательных путей.* – 2008. – Т.16, №22. – С. 1502–1507.
44. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых // *Терапевтический архив.* – 2009. – Т.81. – С. 51–54.
45. Lobo S., Watanabe A., Salomão M. et al. Excess mortality is associated with influenza A (H1N1) in patients with severe acute respiratory illness // *J Clin Virol.* – 2019. – Vol. 116. – P. 62–68.
46. Львов Д.К. Значение вновь возвращающихся инфекций в биобезопасности // *Вопросы вирусологии.* – 2002. – №5. – С. 4–7.

47. Львов Д.К., Ильичев В.Д. Миграция птиц и перенос возбудителей инфекций // Наука. – М. – 1979.
48. Львов Д.К., Ямникова С.С., Федякина И.Т. и др. Экология и эволюция вируса гриппа в России (1979-2002 гг.) // Вопросы вирусологии. – 2004. – Т.49, №3. – С. 14–24.
49. Львов Д.К., Ямникова С.С., Забережный А.Д., Гребенникова Т.В. Межпопуляционные взаимодействия в системе вирусы гриппа А – животные – человек // Вопросы вирусологии. – 2005. – Т.50, №4. – С. 4–11.
50. Webster R. G., Bean W.J., German O.T. et al. Evolution and ecology of influenza A viruses // Microbiol. Rev. – 1992. – Vol. 56. – P. 152–179.
51. Львов Д.К. Популяционные взаимодействия в биологической системе: вирус гриппа А – дикие и домашние животные – человек; причины и последствия проникновения на территорию России высокопатогенного гриппа А/Н5N1 // Ж.Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. – 2006. – №3. – С. 96–100.
52. Каверин Н.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Ортомиксовирусы (Orthomyxoviridae) // Руководство по вирусологии, «Вирусы и вирусные инфекции человека и животных», под ред. академика РАН Д.К. Львова, М.: 2013. – МИА. – 307–315 с.
53. Каверин Н.В., Львов Д.К. Ортомиксовирусы (Orthomyxoviridae). В кн.: Медицинская вирусология, под редакцией академика РАМН Д.К. Львова. М.: МИА. – 2008. – С. 176–182.
54. Каверин Н.В. Генетическое взаимодействие вирусов // Медицинская вирусология. Под ред. Д.К. Львова. – 2008. – С. 68–74.
55. Львов Д.К. Экология вирусов // В кн.: Медицинская вирусология. Руководство. - Ред.: академик РАМН Д.К. Львов. М.: МИА. – 2008. – С. 101–118.

56. Жирнов О.П. Взаимодействие вирусов с клетками. Руководство по вирусологии «Вирусы и вирусные инфекции человека и животных», под руководством академика РАН Д.К. Львова. М.: МИА. – 2013. – С. 103–120.
57. Oncul O., Turhan V., Cavuslu S. H5N1 avian influenza: the Turkish dimension // *Lancet. – Infect. Dis.* – 2006. – V. 6, N 4. – P. 186–187.
58. Гамбарян А.С. Три рецептора вируса гриппа. В сб.: Медицинская вирусология. М.: ИПВЭ РАМН. – 2007. – XXIV. – С. 245–254.
59. Gambaryan A.S., Tuzikov A.B., Pazynina G.V., et al. H5N1 chicken influenza viruses display a high binding affinity for the Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4(6-HSO<sub>3</sub>)GlcNAc receptor // *Virology.* – 2004. – Vol. 326, N 2. – P. 310–316.
60. Yamnikova S.S., Gambaryan A.S., Tuzikov A.B., et al. Differences between HA receptor-binding sites of avian influenza viruses isolated from Laridae and Anatidae // *Avian Dis.* – 2003. – 47 (3Suppl.). – P. 1164–1168.
61. Johnson N.P., Muller J. Updating the accounts: Global mortality of the 1918-1920 “Spanish” influenza pandemic // *Bull. Hist. Med.* – 2002. – Vol. 76. – P. 105-115.
62. Сиповский П.В. Патологоанатомическая характеристика вирусного гриппа А57 по Ленинградскому секционному материалу 1957 г. // *Арх.пат.* – 1957. – №6. – С. 13–24.
63. Lovria D.B. et al Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmanori complication of influenza // *J. Clin. Infest.* – 1959. – Vol. 38. – P. 213–265.
64. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.А.. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке // М.: Медицина. – 2003. – С. 184–213.
65. Липатов А.С., Смирнов Ю.А., Каверин Н.В., Вебстер Р.Г. Эволюция вирусов гриппа птиц H5N1 с 1997 по 2004 г. в Южной и Юго-Восточной Азии // *Вопросы вирусологии.* – 2005. – № 4. – С. 11–17.
66. Львов Д.К. Медицинская вирусология. М.: МИА. – 2008. – С.101.

67. Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я. Арбовирусы и арбовирусные инфекции // М.: Медицина. – 1986. – С. 336.
68. Тарос Л.Ю., Румель Н.В., Смородинцев А.А. Сравнительная характеристика гриппозной инфекции гриппа А у взрослых и детей в эпидемические и межэпидемические периоды // Вопросы вирусологии. – 1981. – №2. – С. 180–185.
69. Львов Д.К. Возможное значение природных биоценозов в изменчивости вируса гриппа А // Вопросы вирусологии. – 1974. – №6. – С. 740–744.
70. Львов Д.К., Андреев В.П., Брауде Н.А., Щукина Н.В., Подчерняева Р.Я., Райкова А.П., Клименко С.М. Изоляция вируса гриппа с антигенной формулой  $\text{Nav}4 \text{ Nav}2$  и  $\text{Nav}5 \text{ Nav}2$  в период эпизоотии среди морских чаек в Астраханской области в 1976 г. // Вопросы вирусологии. – 1978. – Т.23, № 4. – С. 399–403.
71. Колобухина Л.В., Львов Д.К., Бурцева Е.И., «Эпидемический грипп». Вирусы и вирусные инфекции человека и животных // Руководство по вирусологии. Д.К. Львов. – 2013. – С. 532–541.
72. Чучалин А.Г. Исторические аспекты эпидемий гриппа XX века // Пульмонология. – 2009. – №6. – С. 5–8.
73. Абрикосов А.И. Патологоанатомические данные об испанской болезни // Изд-во Наркомздрава РСФСР. – 1919. – №1. – С. 12–23.
74. Balkhy H., Al-Hajjar S. Avian influenza: are our feathers ruffled? // Ann. Saudi Med. – 2006. – Vol. 26, N 3. – P. 175–182.
75. Shanks GD. Insights from unusual aspects of the 1918 influenza pandemic // Travel Med Infect Dis. – 2015.– Vol. 3, N 3. – P. 217–22.
76. Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE. Back to the Future: Lessons Learned From the 1918 Influenza Pandemic // Front Cell Infect Microbiol. – 2018. – Vol.8, N 8. – P. 343.
77. Пожарский И.Ф. Об анатомических изменениях при «испанском гриппе». Эпидемический сборник // Работы научных комиссий по изучению



- инфекционных болезней при Ростовском эвакуационном пункте. Ростов-н/Д. – 1921. – С. 255–270.
78. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия «испанской» болезни // Изд-во Наркомнадзора РСФСР. – 1919. – №1. – С. 23–24.
79. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия «испанской» болезни человека // М. – 1958. – Т.1. – С. 212–222.
80. Staub M. Mulder J. Epithelial lesions in respiratory tract in human influenza pneumonia // J. Pathol. Bacteriol. – 1948. – Vol. 60. – P. 429–434.
81. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в XX веке. – М.: Медицина. – 2003. – С. 188.
82. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в XX веке. – М.: Медицина. – 2003. – С. 184–190.
83. Гончаров Д.Б., Шевкунова Е.А., Грачёва Л.И. В сб.: Природная очаговость болезней: исследования Института Гамалеи РАМН. – М.: Медицина. – 2003. – С. 178–186.
84. Viboud C, Simonsen L, Fuentes R, Flores J, Miller MA, Chowell G. Global Mortality Impact of the 1957-1959 Influenza Pandemic // J Infect Dis. – 2016. – Vol. 213, N 5. – P. 738–45.
85. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в XX веке. – М.: Медицина. – 2003. – С. 196.
86. Руководство по вирусологии, «Вирусы и вирусные инфекции человека и животных», под редакцией академика РАН Д.К. Львова. – М.: МИА. – 2013. – С. 391.
87. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Пандемический грипп А(Н1N1)pdm09. Руководство по вирусологии, «Вирусы и вирусные инфекции человека и животных», под редакцией академика РАН Д.К. Львова. – М.: МИА. – 2013. – С. 542–554.
88. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в XX веке. – М.: Медицина. – 2003. – С. 202–209.

89. Hatta M., Gao P., Halfmann P., Kawaoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses // *Science*. – 2001. – Vol. 293, N 5536. – P. 1840–1842.
90. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в XX веке. -М.: Медицина. – 2003. – С.190.
91. Колобухина Л.В., Львов Д.К., Бурцева Е.И. Грипп. Руководство по вирусологии, «Вирусы и вирусные инфекции человека и животных», под редакцией академика РАН Д.К. Львова. М.: МИА. – 2013. – С. 532–542.
92. Zimmer S.M., Burke D.S. Historical Perspective – emergence of Influenza A (H1N1) viruses // *new Engl. J. Med.* – 2009. – Vol.361. – P. 279–285.
93. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ от 24.05.2009 №2452) первого штамма A/Moscow/01/2009 (H1N1)sw1 подобного свиному A(H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве // *Вопр. Вирусол.* – 2009. – Т.54, №6. – С.10–14.
94. Львов Д.К., Малышев Н.А., Колобухина Л.В. и др. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом A(H1N1)sw1: клиника, диагностика, лечение: Метод. Рек. – М.: Департамент здравоохранения г. Москвы. – 2009. – С. 18.
95. Shoupe R.E. Swine influenza: I. Experimental transmission and pathology // *J.Exp. Med.* – 1931. - Vol.54. – P. 349–359
96. Schulze I.T., Fitch W.M., Ludwig S. et al. Evolution of pig influenza viruses // *Virology*. – 1991. – Vol.183. – P.61–73.
97. Patriarca PA, Kendal AP, Zakowski PC et al. Lack of significant person-to-person spread of swine influenza-like virus following fatal infection in an immunocompromised child // *Am J Epidemiol.* – 1984 Feb. – Vol.119, №2 – P.1528.

98. Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии – история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций // Вопросы вирусологии. – 2012. – Приложение №1. – С. 5–20.
99. Global Alert and Response (GAR) – pandemic (H1N1) 2009. World Health Organization Web site Accessed September 9, 2009 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en>
100. Bartlett J.G. 2009 H1N1 influenza – just the facts: clinical features and epidemiology. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medscape.com/resourte/influenza> Posted: 09/25/2009.
101. Львов Д.К. Эволюция возбудителей новых и возвращающихся вирусных инфекций в Северной Евразии – глобальные последствия / Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций // Материалы научной конференции, Москва. – 2011. – С. 5–16.
102. Morgan O.W., Bramley A., Fowlkes A. et al. Morbid obesity as risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease // PloS One. – 2010. – Vol. 5. – P. 9694.
103. ANZIC Influenza Investigators and Australasian maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study // Br. Med. J. – 2010. – Vol. 340. – P. 1279.
104. Fisman D.N., Savage R., Gubbay J. et al. Older age and reduced likelihood of 2009 H1N1 virus infection // N. Engl. Med. – 2009. – Vol. 361, N 20. – P. 2000–2001.
105. Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты). – М.: Пульмонология. – 2010. – С. 3–14.
106. Chan M.C., Chan R.W., Yu W.C. et al. Tropism and innate host responses of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus in ex vivo and in vitro cultures of

- human conjunctiva and respiratory tract // *Am. J. Pathol.* – 2010. – Vol.176. – P. 1828–1840.
107. Osterlund P., Pirhonen J., Ikonen N. Et al. Pandemic H1N1 2009 influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophagts and dendritic cells and is highly sensitive to the antiviral actions of interferons // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84. – P. 1414–1422.
108. Hui K. P., Lee S. M., Cheung C. Y. et al. Induction of proinflammatory cytokines in primary human macrophages by influenza A virus (H5N1) is selectively regulated by IFN regulatory factor 3 and p38 MAPK // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182. – P. 1088–1098.
109. Mauad T., Hajjar L.A., Callegari G.D. et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A(H1N1) infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181. – P. 72–79.
110. Bermejo-Martin J.F., Ortiz de Lejarazu R., Pumarola T. et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia es early host response signature in severe pandemic influenza // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 13. – P. 201.
111. Исаков В.А. Тяжелые формы гриппа (клиника и система этапного лечения) // Автореф. Дисс.докт. – Санкт-Петербург. – 1996. – С. 18–19.
112. Ващенко М.А., Тринус Е.К. Поражение нервной системы при гриппе и других респираторных вирусных инфекциях. – Киев. – 1977. – С.143.
113. Колобухина Л.В., Львов Д.К., Бурцева Е.И. Грипп // В кн.: Медицинская вирусология. Руководство. – Ред.: академик РАМН Д.К. Львов. М.: МИА. – 2008. – С. 382–391.
114. Kwok CS, Aslam S, Kontopantelis E, Myint PK, Zaman MJ, Buchan I, Loke YK, Mamas MA. Influenza, influenza-like symptoms and their association with cardiovascular risks: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Int J Clin Pract.* – 2015 Sep. – Vol. 69, №9. P. – 928–37.

115. Warren-Gash C., Smeeth L., Hayward A.C. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review // *Lancet Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 9. – P. 601–610.
116. Verdier V., Lilienthal F., Desvergez A. et al. Severe forms of influenza infections admitted in intensive care units: Analysis of mortality factors// *Influenza Other Respir. Viruses.* – 2023. Jul 21. – Vol. 17, N 7. – P.13168.
117. Anand K. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada // *JAMA.* – 2009. Vol. 302, N 17. – P. 1872–9.
118. Dominguez-Critically G. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Mexico // *JAMA.* – 2009, Nov 4. Vol.302, N 17. – P. 1880–7
119. Kerkhove M., Vandemaele K., Shinde V. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis // *PLoS Med.* – 2011, Jul. – Vol.8, N 7. – P. 1001053.
120. Руководство «Респираторная медицина» под редакцией А.Г. Чучалина. – Москва. – 2007. – Т.1 – С. 797.
121. Авдеев С.Н. Осложнения внебольничной пневмонии // В кн. Пневмония под редакцией А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова. – М.: Экономика и информатика. – 2002. – С.134–181.
122. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Баймаканова Г.Е. и др. Годичное наблюдение за больными, перенесшими острое повреждение легких/острый респираторный дистресс синдром, вызванный вирусом гриппа А/Н1N1 // *Пульмонология.* – 2011. – №4. – С. 58–66.
123. Behr J., Maier K., Degenkolb B. et. al. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis // *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 1997. – Vol. 156. – P. 1897–1901.
124. Agarwal P.P., Cinti S., Kazerooni E.A. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A(H1N1) virus // *Am. J. Roentgenol.* – 2009. – Vol. 193. – P.1488–1493.

125. Ajlan A.M., Quiney B., Nicolaou S., Muller N.L. Swine-origin influenza A (H1N1) viral infection: radiographic and CT findings // *Am. J. Roentgenol.* – 2009. – Vol. 193. – P. 1494–1499.
126. Gattioni L., Chiumello D., Cressoni M., Valenza F. Pulmonary computed tomography and adult respiratory distress syndrome // *Med. Wkly.* – 2005. – Vol. 135. – P. 169–174.
127. Hers J. F., Masurel N., Mulder J. Bacteriology and histopathology of the respiratory tract and lungs in fatal Asian influenza // *Lancet.* – 1958. – Vol. 2. – P. 1141–1143.
128. Louria D.B. Blumenfeld H.L., Ellis J.T. et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza // *J. Clin. Invest.* – 1959. – Vol. 38. – P. 213–265.
129. Lindsay M.I., Herrmann E.C., Jr., Morrow G.W., Jr., Brown A.L., Jr. Hong kong influenza: Clinical, microbiologic, and pathologic features in 127 cases // *J.A.M.A.* – 1970. – Vol. 214. – P. 1825–1832.
130. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия легких при гриппе А(Н1N1), по данным аутопсий // *Пульмонология.* – 2010. – №1. – С. 5–11.
131. Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Полянко Н.И. и др. Патологическая анатомия гриппа А/Н1N1 // *Архив патологии.* 2010. – Т. 72, № 3. – С. 3–6.
132. Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Чучалин А.Г. и др. Тяжелая форма гриппа А(Н1N1)- патологическая анатомия легких // *Общая реаниматология.* – 2010. – №3. – С. 23–28.
133. Rello J., Rodriguez A., For the H1N1 SEMICYUC Working Group. Severe influenza A(H1N1)v in patients without any known risk factors // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 13. – P. 425.
134. Черняев А.Л., Поминальная В.М., Самсонова М.В. Пандемия гриппа А/Н1N1 2009 года: эпидемиология, клиника, патологическая анатомия // *Пульмонология. Приложение.* – 2010. – С. 47–52.

135. Centers for Disease Control and Prevention. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1)/ United States, May-August 2009. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* – 2009. – Vol. 58, N 38. – P. 1071–4.
136. Wright P.F., Krikland K.B., Modlin J.F. When to consider the use of antibiotics in the treatment of 2009 H1N1 influenza-associated pneumonia // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 112.
137. Palacios G, Hornig M, Cisterna D et al. Secondary infection with *Streptococcus pneumoniae* decreases influenza virus replication and is linked to severe disease // *FEMS Microbes.* – 2022. – Mar 4. – 3:xtac007.
138. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness // *J. infect. Dis.* – 2008. – Vol.198. – P. 962– 970.
139. Centers for Disease Control and prevention Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A(H1N1). United States, May-August 2009 // *Morbid. Mortal. Wkly. Rep.* – 2009. Vol. 58. – P. 1– 4.
140. Cunha B.A. Swine influenza (H1N1) pneumonia: clinical considerations // *Infect Dis. Clin. N. Am.* – 2010. – Vol. 24. – P. 203–228.
141. Murray R.J., Robinson J.O., White J.N. et al. Community-acquired pneumonia due to pandemic A(H1N1)2009 influenza virus and resistant staphylococcus aureus co-infection // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5, N 1. – P. 8705.
142. Cheng V.C., Lau Y.K., Lee K.L. et al. Fatal co-infection with swine origin influenza virus A/H1N1 and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Infect.* – 2009. – Vol. 59. – P. 366–370.
143. Jean C., Louie J.K., Glaser C.A. et al. Invasive group A Streptococcal infection concurrent with 2009 H1N1 influenza // *Clin. Dis.* – 2010. – Vol. 50. – P. 59–62.

144. Краева Л.А., Бургасова О.А., Петрова И.С. и др. Оценка антибиотикочувствительности штаммов *Moraxella catarrhalis*, выделенных от пациентов с осложненным течением острых респираторных вирусных инфекций и других острых респираторных заболеваний // Инфекционные болезни. – 2021. – Т.19, № 3. – С.85-91.
145. Jackson G.G., Stenley E.D. Prevention and control of influenza by chemoprophylaxis and chemotherapy // IANA. – 1976. – Vol. 235, N 25. – P. 2739–2742.
146. La Montage L.R., Calasso G.I. News. From the National Institutes of Health Report of Workshop on clinical studies of the efficacy of amantadine and rimantadine against influenza virus // I. Infec. Dis. – 1978. – Vol. 138, N 6. – P. 928–932.
147. Moungh T.H. Editorial pael arges uride use of antiviral drag // Science. – 1980. – Vol. 206. – P. 1058–1060.
148. Индулен М.К., Полис Я.Ю., Канель и.А., Рязанцева М.Г., Дзегуза Д.Р., Калныня В.А., Граве И.Я. Антивирусная активность ряда производных ремантадина // В кн.: Антивирусная активность и механизм действия различных химических соединений. – Рига. – 1979. – С. 34–40.
149. Ильенко В.И., Григорьев В.А., Гульева В.П., Конева Н.А., Чилингарян А.Л. Изучение химиопротективной активности производных амантадина // В кн.: Химиопротектика и химиотерапия гриппа. – Л. – 1972. – С. 40–44.
150. Galegov G.A., Pushkarskaya N.L. Lavra S.V. Activity of amantadine // Lancet. – Vol.18. – P. 1086–1087.
151. Sehulman J.L. Effect of I-ademantanamin hydrochloride (amantadine HCl) and methyl-I-adamantanethylamine hydrochloride (rimantadine HCl) on transmission of influenza virus infection on mice (33222) // Proc.Soc. Exp.-Biol. Med. – 1968. – Vol. 28. – P. 1173–1178.



152. Козелецкая К.Н., Ковалева Т.П., Голубева Д.Б. Механизмы противогриппозной активности химиопрепаратов адамантанового ряда // В кн.: Проблемы гриппа и ОРЗ. – 1979. – Т. 24. – С. 7–19.
153. Смагулова Е.Г., Крылов В.Ф., Алексеева А.А., Демидова С.А., Купцкевич Т.П., Нефелова М.М., Балконина С.И., Курилова Л.М. Применение ремантадина для лечения и профилактики гриппа в поликлинических условиях. – Сов.мед. – 1979. – №5. – С. 90–93.
154. Mc Gahen J.M., Newmayer E.M., Grunert R.R., Hoffman C.E. “Influenza infections of mice”. II Curative activity of 1-methy-1-adamantanemethylamine HCl (rimantadine HCl) // Ann N.Y. Acad.Sci. – 1970. – Vol. 173. – P. 557–567.
155. Kato N., Eggers H.J. Inhibition of uncoating of plague virus by 1-adamantanamine hydrochloride // Virology. – 1969. – Vol. 37, N 4. P. 632–641.
156. Jefferson T., Demicheli V., Deeks J. et al. The Cochrane Library, Issue 1, John Willey & Sons Ltd, Chichester, UK. – 2004.
157. Индулен М.К. Тотальный синтез вирусоспецифической РНК в зараженных вирусом гриппа клетках в присутствии производных адамантана // В кн.: Механизм антивирусного действия производных адамантана. – Рига. – 1981. – С. 88–95.
158. Ленева И.А., Глушков Р.Г., Гуськова Т.А. Лекарственные средства для химиотерапии и химиопрофилактики гриппа: особенности механизма действия, эффективность и безопасность // Химфарм журнал. – 2004. – Т. 38, № 11. – С. 8–14.
159. Иванов М.И., Наумов Г.Б. Предисловие // В кн.: Вернадский В.И. Биосфера: мысли и наброски. Сборник научных работ В.И. Вернадского. – М.: Изд. дом «Ноосфера». – 2001. – С. 4–10.
160. Федорович Б.А. Происхождение «бэровых бугров» Прикаспия // Известия АН СССР. – Сер. Географическая и геофизическая. – 1941. – №1. – С. 95–115.

161. Marozin S., Gregory V., Cameron K., Bennett M., Valette M., Aymard M., Foni E., Barigazzi G., Lin Y., Hay A. Antigenic and genetic diversity among swine influenza A H1N1 and H1N2 viruses in Europe // *J. Gen. Virol.* – 2002. – Vol. 83. – Pt. 4. – P. 735–745.
162. WHO Report. Statement by WHO Director-General, Dr Margaret Chan (27 April 2009): Swine influenza. – 2009. – April, 27.
163. Гуд И.Дж. Ботриология ботриологии // В сб.: Классификация и кластер / Ред. Дж.В. Райзин. – М.: Мир, 1980. – С. 66–80.
164. Guan Y., Poon L.L., Cheung C.Y., Ellis T.M., Lim W., Lipatov A.S., Chan K.H., Sturm-Ramirez K.M., Cheung C.L., Leung Y.H., Yuen K.Y., Webster R.G., Peiris J.S. H5N1 influenza: a protean pandemic threat // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101, N 21. – P. 8156–8161;
165. Paniker C.K., Nair C.M. Infection with A2 Hong Kong influenza virus in domestic cats // *Bull. WHO.* – 1970. – Vol. 43, N 6. – P. 859–862;
166. Parnas J., Lorkiewicz Z., Szczygielska J. Результаты сравнительного исследования вируса G1, выделенного от животных, и его отношение в вирусам гриппа человека // *Bull. Acad. Polon. Sci.* – 1957. – Т. 5, № 3. – С. 89–95.
167. Beigel J.H., Nam H.H., Aldams P.L., et al. Advances in respiratory virus therapeutics – A meeting report from the isirv Antiviral Group conference // *Antiviral Res.* – 2019. – Vol. 167. – P. 45–67.
168. Бреслав Н.В., Краснослободцев К.Г., Мукашева Е.А., Кириллова Е.С., Росаткевич А.Г., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Чувствительность вирусов гриппа к специфическим химипрепаратам в России в 2017-2020 гг. Редкие находки и перспективные препараты // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2020. – №25(2). – С. 65–77.
169. Кудин М.В., Тарасов С.А., Качанова М.В. и др. Анаферон детский в профилактике ОРВИ у детей // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* – 2009. – Т.148, №8. – С.27-30.

170. Richmond D.D. Antiviral drug resistance. – Chichester. – 1996.
171. R. Glushkov, Drug of the Future. – 1992. – Vol. 17. – P. 1079–1081
172. Гуськова Т.А., Глушков Р.Г. Арбидол – иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант. – М.: НЦМИ «Тимотек». – 1999.
173. Осипова-Серова Н.П., Бурцева Е.И., Невский И.М. и др. Защитное действие Арбидола во время роста респираторных заболеваний в 1990 году. // Вопросы вирусологии. – 1991. – №5. – С. 380–381.
174. Blaising, J. Arbidol as a broad-spectrum antiviral : an update : [англ.] / J. Blaising, S. J. Polyak, E. Pêcheur // Antiviral Research. — 2014. — Vol. 107. — P. 84–94.
175. J05AX Other antivirals. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
176. F.Hoffman La Roche Ltd. Product Monograph: Tamiflu // Ontario (Canada). – 2004.
177. Hayden F.G., Jennings L., et al. Oseltamivir in human experimental influenza B infection // Antivir. Ther. – 2000. – Vol. 5. – P. 205–213.
178. Oxford J.S., Lambkin R. Targeting influenza virus neuraminidase – a new strategy for antiviral therapy // Drug Discover Today. – 1998. – N 3. – P. 448 – 456.
179. Von Itzstein M., Wu W-Y, Kok G., et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication // Nature. 1993. – Vol. 363. – P. 418–423.
180. Woods J., Bethell R., Coates J., et al. 4-Guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-N-acetylneuraminic acid is a highly effective inhibitor both of the sialidase (neuraminidase) and of growth of a wide range of influenza A and B viruses in vitro // Antim. Agents Chem. – 1993. – Vol. 37, N 3. – P. 1473–1479.
181. Ryan D., Ticehurst J., Dempsey M., et al. Inhibition of influenza virus replication in mice by GG167 (4-guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-N-acetylneuraminic acid) is consistent with extracellular activity of viral

- neuraminidase (sialidase) // *Antim. Agents Chem.* – 1994. – Vol. 38, N 4. – P. 2270–2275.
182. Hayden F., Osterhaus A., Treanor J., et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group // *N. Eng.J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 874–880.
183. Calfee D., Hussey A., et al. Safety and efficacy of once daily intranasal zanamivir in preventing experimental human influenza A infection // *Antivir. Ther.* – 1999. – Vol. 4, N 3. – P. 143–149.
184. Ison M.G., Gnann J.W. Jr, Nagy-Agren S., et al. Safety and efficacy of nebulized zanamivir in hospitalized patients with serious influenza // *Antivir Ther.* – 2003, Jun. – Vol. 8, N 3. – P. 183–90.
185. Höffken G, Gillissen A. Efficacy and safety of zanamivir in patients with influenza--impact of age, severity of infections and specific risk factors // *Med Microbiol Immunol.* – 2002, Dec. – Vol. 191(3-4). – P. 169–73.
186. Monto A., Fleming D. and Henry D., Efficacy J. and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections // *Infect Dis.* – 1999. – Vol. 180, N 2. – P. 254–261.
187. Lalezari J., Campion K., Keene O., Silagy C. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials // *Arch Intern Med.* – 2001, Jan 22. – Vol. 161, N 2. – P. 212–7.
188. Bradley J.S., Blumer J.L., Romero J.R., et al. Intravenous Zanamivir in Hospitalized Patients With Influenza // *Pediatrics.* – 2017, Nov. – Vol. 140, N 5. – e20162727.
189. Cooper N., Sutton A., Abrams K., et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials // *Br. Med. J.* – 2003. Vol. 326(7401). – P.1235.

190. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Осельтамивир (Тамифлу™): возможность высокоэффективного лечения гриппа // РЖМ. – 2008. – №2. – С. 69.
191. Treanor J., Hayden F., Vrooman P., et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group // J. Am. Med. Ass. – 2000. – Vol. 283, N 8. – P. 1016–1024.
192. Ison M.G., Influenza in hospitalized adults: gaining insight into a significant problem // J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 200. – P. 485–488.
193. Abdel-Ghafar A., Chotpitayasunondh T., Gao Z. et al. Update on avian influenza A(H1N1) virus infection in humans // N. Engl. J. Med. – 2008. Vol. 358. – P. 261–273.
194. Wattanagoon Y., Stepniewska K., Lindegardh N. et al. Pharmacokinetics of high-dose oseltamivir in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother // 2009, Mar. – Vol. 53, N 3. – P. 945–52.
195. Dutkowskia R., Smith J., Davies B.. Безопасность и фармакокинетика осельтамивира в стандартных и высоких дозах // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – №5. – С. 34–40.
196. He G., Massarella J., Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802 // Clin. Pharmacokinet. – 1999. – Vol. 37. – P. 471–484.
197. Housworth J., Langmuir A. Excess mortality from epidemic influenza, 1957-1966 // Am. J. – 1974. – Vol.100. P. 40–48.
198. Alling D., Dlackwelder W., Stuart-Harris C. A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968-1976 // Am. J. Epidemiol. – 1981. – Vol. 113. – P. 30–43.
199. Muthuri S.G., Venkatesan S., Myles P.R. et al. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an individual

- participant data meta-analysis // *Influenza and Other Respiratory Viruses*. – 2016, May. Vol. 10, N 3. – P. 192–204.
200. Shinjoh M, Takano Y, Takahashi T, Hasegawa N, Iwata S, Sugaya N. Postexposure prophylaxis for influenza in pediatric wards oseltamivir or zanamivir after rapid antigen detection // *Pediatr Infect Dis J*. – 2012, Nov. – Vol. 31, N 11. – P. 1119–23.
201. Takahashi T., Kataoka K., Fujii K., Chida J., Mizuno D., Fukui M. et al. Attenuation of inducible respiratory immune responses by oseltamivir treatment with infected with influenza A virus // *Microbes Infect*. – 2010. – Vol. 10, N 10. – P. 78–83.
202. Lackenby A., Besselaar T.G., Daniels R.S., et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and status of novel antivirals, 2016 – 2017 // *Antiviral res*. – 2018. – Vol. 157. – P. 38–46.
203. Burch J. et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systemic review and meta-analysis // *Lancet Infectious Diseases*. – 2009. – N 9. – P. 537–545.
204. Mishin V.P., Hyden F.G., Gubareva L.V. et al. Susceptibility of antiviral influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors // *Antimicrob. Agents Chemother*. – 2005. – N 49. – P. 4515–4520.
205. Wester A., Shetty A.K. Peramivir injection in the treatment of acute influenza: a review of the literature // *Infect/ Drug Resist*. – 2016, Aug 22. – Vol. 9. – P. 201–14.
206. Бурцева Е.И., Бреслав Н.В., Кириллова Е.С., и др. Ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа: эффективность в постпандемический период // *Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции*. – 2016. – Т. 44, №2. – С. 32–36.
207. Ishizuka H., Yoshida S., Okabe H. et al. Clinical pharmacokinetics of laninamivir, a novel long-acting neuraminidase inhibitor, after single and multiple

- inhaled doses of its prodrug, CS-8958, in healthy male volunteers // *J.Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 50, N 11. – P. 1319–29.
208. Yamashita M. Laninamivir and its prodrug, CS-8958: long acting neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza // *Antiviral Chemistry & Chemotherapy.* – 2010. – Vol. 21. – P. 71–84.
209. Sugaya N., Ohashi Y. Long acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54. – P. 2575–2582.
210. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г. Современная противовирусная терапия гриппа и ОРВИ // *РМЖ.* – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 211–215.
211. Сологуб Т.В. Грипп в современных условиях: противовирусная терапия прямого действия // *Медицинский совет.* – 2015. – №4. – С. 36–45.
212. Zoonotic influenza viruses: antigenic and genetic characteristics and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness // *Wkly Epidemiol Rec.* – 2016, Oct 16. – Vol. 91, N 42. – P. 485–99.
213. Бреслав Н.В., Шевченко Е.С. Абрамов Д.Д., и др. Эффективность применения антинейраминидазных химиопрепаратов во время пандемии гриппа и в постпандемический период // *Вопросы вирусологии.* – 2013. – Т. 58, № 1. – С. 28–32.
214. WHO. Flu News Europe. Weekly influenza overview Available from [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://flunewseurope.org>.
215. FDA approves new drug to treat influenza [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm624226.htm>
216. Frederick G. Hayden, Norio Sugaya, Nobuo Hirotsu et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents // *The New England Journal of Medicine.* – 2018, Sep 6. – Vol. 379, N 10. – P. 913–923.

217. Keskinen P., and Julkinen I. Regulation of IFN- $\alpha/\beta$ , 2',5'-oligoadenilate synthetase, and HLA gene expression in influenza A-infected human lung epithelial // *Journal of Immunology*. – 1997. – Vol. 158, N 5. – P. 2363–2375.
218. Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник. М.: Медицина, 1999. – 608 с.
219. Щегловитова О.Н., Орлова Т.Г., Кулиева А.М. Интерфероны, вырабатываемые лейкоцитами человека после индукции вирусом гриппа // *Вопросы вирусологии*. – 1989. – №4. – С. 463–465.
220. Cantell K. Why is interferon not in clinical use today? // In «Interferon» N-Y Academic Press. – 1979. – P. 2–7.
221. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. Л.Йегера. – М. – 1990. – Т. 3. – С. 528.
222. Кузнецов В.П. Человеческие интерфероны: биологические свойства, опыт профилактического и лечебного применения // *Острые респираторные заболевания у детей*. – М. – 1986. – С. 112.
223. Лисок Т.П., Шитикова Г.С., Галитатаров С.С., Добкин А.И. Сухинин В.П. Антивирусное действие реаферона на вирус гриппа в клеточных культурах. Сб. н. Тр.: Реаферон. – Ленинград. – 1988. – С. 84–92.
224. Кашин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунологическая активность // *Клинич. Лаб. Диагностика*. – 1998. – №11. – С. 21–32.
225. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. – М.: Медицина. – 1981. – С. 73–83.
226. Cirelli R., Herne K., Tying S. K. Interferons: An Overview of Their Pharmacology // *Clin Immunother*. – 1996. – №5. – P. 22–30.
227. Андреева Н.А. Распределение иммунокомпетентных клеток в органах иммунитета при введении вируса гриппа: Автореф. Дис. канд. биол. наук. Алма-Ата. – 1990.



228. Железнькова Г.Ф. Типы иммунного ответа при острых инфекционных заболеваниях // Журн. Микробиологии. – 2003. – №5. – С.114–120.
229. Heath R.W., Kjer-Nielsen L., Hoffman M. Avidity for Antigen Can Influence the Helper Dependence of CD8+ T Lymphocytes. *J. Immunol.* – 1993. – Vol. 151, N 4. – P. 5993–6001.
230. Sarawar S., Dohery P. Concurrent production of interleukin-2 interleukin-10, and gamma interferon in the regional lymph nodes of mice with influenza pneumonia // *Journal of Virology.* – 1994. – Vol. 68, N 9. – P. 3112–3119.
231. Мирамонова Н.А. Патогенетические особенности гриппа А(Н1N1)pdm09 у детей // Автореф. дис...док.мед.наук. Читаю – 2015. – С. 42.
232. Афанасьева О.И. Клиника, иммунопатогенез и противовирусная терапия современного гриппа у детей // Автореф. дис...док.мед.наук. СПб. – 2012. – С. 43.
233. Волощук Л.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Клинико-лабораторная характеристика гриппа 2009-2011 гг. в Санкт-Петербурге // *Инфекционные болезни.* – 2011. - №9(2) - С.3-10.
234. Волощук Л.В. Оценка эффективности включения цитокинсодержащих препаратов в терапию гриппа и гриппоподобных заболеваний // Автореф. канд.дисс. СПб. – 2012.
235. Исаков В.А. Клиникопатогенетические аспекты тяжелого гриппа // *Аллергология иммунология.* – 2002. – Т. 36 № 1. – С. 36–44.
236. Киселев О.И., Исаков В.А., Шаронов Б.П., Сухинин В.П. Патогенез тяжелых форм гриппа // *Вестник РАМН.* – 1994. – №9. – С. 2–6.
237. Sereneva T., Matikamen A., Kurimoto M., and Julkunen L. Influenza A virus-induced IFN- $\alpha/\beta$  and IL-19 synergistically enhance IFN- $\gamma$  gene expression in human T cells // *Journal of Immunology.* – 1998. – Vol. 160, N 12. – P. 6032–8.

238. Исаков В.А., Исаков Д.В., Алексеева Е.А.. Современные возможности терапии респираторных инфекций // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26, № 5. – С. 51–56.
239. Беляева Т.В., Исаков В.А., Рахманова А.Г. и др. Грипп А(Н1N1) Калифорния («свиной грипп»). Клиника, диагностика, этиология. Методические рекомендации для врачей. – Санкт-Петербург. – 2009.
240. Осидак Л.В., Дриевский В.П., Цибалова Л.М. и др. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей. – СПб. – ИнформМедю – 2010.
241. Исаков В.А., Беляева Т.В., Афанасьева О.П. Оптимизация противовирусной терапии гриппа у детей и взрослых // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 36–40.
242. Dunning J., Blankley S., Hoang L.T. et al. Progression of whole-blood transcriptional signatures from interferon-induced to neutrophil –associated patterns in severe influenza // Nature Immunol. – 2018. – Vol. 19, N 6. P. – 25–35.
243. Tough D.F. Influenza’s signature move // Nature Immunol. – 2018. – Vol. 19, N 6. – P. 18–20.
244. Исаков Д.В., Исаков В.А., Алексеева Е.А.. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике респираторных и герпесвирусных инфекций // Клиническая фармакология. – 2018. – Т. 27, № 5. – С. 76–84.
245. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике. Под ред. А.Г. Чучалина, Т.В. Сологуб. – СПб. – 2014. – С. 190.
246. Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А(Н1N1) для взрослых. (МЗиСР РФ №24-0/10/1-4053 от 30.06.09).
247. Горностаев Ю.А. Иммуномодулирующая терапия у пациентов с неспецифическими инфекционно-воспалительными процессами в легких // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 126 № 11. – С. 1–7.

248. Ершов Ф.И., Чижов Н.П. Лечение вирусных инфекций // Клиническая фармакология и терапия. – 1995. – № 4. – С. 75–78.
249. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. В кн. Иммуноterapia (под ред. Р.М. Хаитова и Р.И. Атауллаханова). – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – С. 80–98.
250. Исаков В.А., Исаков Д.В.. Иммуномодуляторы в терапии респираторных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – № 59. – С. 11–12.
251. Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммуноterapia респираторных заболеваний. – М. – 2004. – С. 33.
252. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф. и др. Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел® для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей младшего возраста // Эффективная фармакотерапия. – №1. – 2012. – С. 2–10.
253. Сологуб Т.В., Шульдяков А.А., Романцов М.Г. и др. Циклоферон как средство лечения и экстренной профилактики гриппа и ОРВИ (многоцентровое рандомизированное контрольно-сравнительное исследование) // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – № 54. – С. 7–8.
254. Караулов А. В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромида в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований // Инфектология. – 2019. – Т.11, № 4. – С. 31–41.
255. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кузьменко Л.В. и др. Опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний для лечения Ори у детей // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №11. – С. 12–20.
256. Варфаломеева М.И., Сетдикова Н.Х. Современные возможности иммуномодулирующей терапии в профилактике и лечении острых респираторных инфекций // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 63–9.

257. Меркулова Л.Н., Колобухина Л.В., Кистенева Л.Б. и др. Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – Т. 11, № 5. – С. 21–23.
258. Trinchieri G. Type I interferon: friend or foe? // J. Exp. Med. – 2010. – Vol. 207, N 10. – P. 2053–63.
259. Davidson S., Crotta S., McCabe T.M., Wack A. Pathogenic potential of interferon alpha in acute influenza infection // Nat. Commun. – 2014. – Vol. 5. – P. 3864.
260. Cao B., li X.-W., Mao Y. et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection in China // N. Engl. J. Med. – 2009. Vol. 361. – P. 2507-2517.
261. To K.K., Hung I. F., Li I.W. et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50. – P. 850–859.
262. Medzhitov R., Preston-Hurlbert P., Janeway C.A. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity // Nature. – 1997. – Vol. 388. – P. 394–397.
263. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity // Nat Rev Immunol. – 2001. – Vol. 1, N 2. – P. 135–45.
264. Khoo J.J., Forsler S., Mansell A., Toll-like receptors as interferon-regulated genes and their role in disease // J. Inteferon Cytokine Res. – 2011. – Vol. 31, N 1. – P. 13–25.
265. Miettinen M., Sareneva T., Julkunen I., Matikainen S. IFNs activate toll-like receptor gene expression in viral infections // Genes Immun. – 2001. – Vol. 2, N 6. – P. 349–355.
266. Plataniias L.C. Mechanisms of Tupe-1 and type-2-interferon-mediated signaling // Nat. Rev. Immunol. – 2005. – Vol. 5, N 5. – P. 375–386.

267. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В., Ершов Ф.И.. Стимуляция генов сигнальной трансдукции препаратами «Ридостин», «Циклоферон» и «Ингавирин» // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 26–34.
268. Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и др. Влияние препарата Ингавирин® (имидазоллэтанамида пентадиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т. 21, №4. – С. 196–205.
269. Levy D.E., Garcia-Sastre A. The virus battles: IFN induction of the antiviral state and mechanisms of viral evasion // Cytokine Growth Factor Rev. – 2001, Jun-Sep – 12 (2-30). – P. 143–156.
270. Zarubaev V., Garshinina A., Kalinina N. et al. Activity of Ingavirin (6-[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethylamino]-5-oxo-hexanoic Acid) Against Human Respiratory Viruses in in Vivo Experiments // Pharmaceuticals. – 2011. – Vol. 4, N 12. – P. 1518–1534.
271. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П., Небольсин В.Е. Эффективность Ингавирина® in vitro в отношении возбудителя аденовирусной инфекции // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – Т. 54, №7-8. – С. 16–18.
272. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых // Справочник поликлинического врача. – 2010. – №9. – С. 3–7.
273. Ершов Ф.И. Современная иммунопрофилактика и терапия гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 11. – С. 79–82.
274. Галегов Г.А., Андропова В.Л., Небольсин В.Е. Изучение противовирусной активности препарата Ингавирина® в отношении

- «сезонного» вируса гриппа А/Н1N1 в культуре клеток MDCK // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – 54. – С. 9–10.
275. Галегов Г.А., Андропова В.Л., Колобухина Л.В. Химиотерапия вирусных инфекций // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. академика РАН Д.К. Львова. – М.: МИА. – 2013. – С. 383–395.
276. Lcendy A., Hungnes O., Dudman S.G. et al. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A(H1N1) viruses in Europe // Eurosurveillance. – 2008. – 13. – Issue 5. – 8026.
277. Leneva I. et al. The mechanism of action of arbidol against influenza virus – selection and characterization of arbidol-resistant mutants // 12th International Congress of Virology. – Paris. – 2002. – 1077.
278. Иммуноферментный анализ. Пер. с англ. Под ред. Т. Нго и Г. Ленхоффа. - М.: Мир. – 1998. – 446 с.
279. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В. и др. Развитие эпидемии гриппа В в сезоне 2011-2012 гг. на отдельных территориях России. Итоги деятельности Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГБУ НИИ вирусологии им.Д.И. Ивановского Минздравсоцразвития России // Вопросы вирусологии. – 2013. – №2. – С. 15–20.
280. Критерии оценки тяжести течения гриппа. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-gripp-u-vzroslykh-utv-minzdravom/prilozhenie-g6/tablitsa-1/>
281. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Особенности эпидемии гриппа на отдельных территориях России в эпидемическом сезоне 2012-2013 гг. Доминирование штаммов вируса гриппа А (H1N1)pdm09 в странах Европы // Вопросы вирусологии. – 2014. – Т 59, № 2. – С. 5–10.
282. Львов Д.К., Бурцева Е.И. и др. Вирусологические, эпидемиологические, клинические, молекулярно-генетические особенности

- эпидемии гриппа 2015-2016 гг.: доминирование вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в России и странах Северного полушария // Вопросы вирусологии. – 2016. – Т.61, №4. – С. 159–165.
283. Komissarov A., Fadeev A., Petrov S., et al. Rapid spread of influenza A(H1N1)pdm09 viruses with a new set of specific mutations in the internal genes in the beginning of 2015/2016 epidemic season in Moscow and Saint-Peterburg (Russian Federation). “Influenza& Other Respiratory Viruses” // Accepted manuscript on-line. – 2016, March 19. – 04:50 AM.
284. WHO. Preliminary review of D222G amino acid substitution in hemagglutinin of pandemic influenza A (H1N1) 2009 viruses. WHO Report 28 December 2009. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_d222g/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_d222g/en/index.html)
285. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Кириллова Е.С. и др. Дрейфовая изменчивость вируса гриппа А(Н3N2): биологические, антигенные и генетические свойства в эпидемическом сезоне 2016-2017 гг. в России и странах Северного полушария // Вопросы вирусологии. – 2018. – Т.63, № 2. – С. 61–68.
286. Official website of FSBI «Research Institute of influenza» Ministry of Health of Russia. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.influenza.spb.ru> (in Russian).
287. Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. и др. Итоги эпидемического сезона 2016-2017 гг. результаты госпитального мониторинга в «ИКБ №1 ДЗМ» в период заболеваемости гриппом // Тезисы XV Научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антибактериальные средства». – 2017. – С. 32–33.
288. Морозова С.В. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики и лечения острых фарингальных инфекционно-воспалительных заболеваний // Лечащий врач. – 2010. – №3. – С. 72–74.

289. А.Г. Чучалин., А.И. Синопальников, Н.Е. Чернеховская. Пневмония. М. – 2002. – С. 218–236.
290. Синопальников А.И., О.В. Фесенко. Внебольничная пневмония у взрослых // В руководстве. Респираторная медицина. Под рук. А.Г. Чучалина. 2-е издание. – 2017. – Т. 2. – С. 29–67 .
291. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа // Российское Респираторное Общество. – 2013. – С. 1–19.
292. Rello J., Rodriguez A., Ibanez P. et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A(H1N1)v in Spain // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 13, N 5. – P. 148.
293. Puzllis S., Facchini M., Spagnolo D. et al. Transmission of Hemagglutinin D222G mutant strant of pandemic (H1N1)2009 virus // Emerg. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 16, N 5. – P. 863–865.
294. Kolosova N.P., Nikita D. Boldyrev N.D., Svyatchenko S.V. et al. An Investigation of Severe Influenza Cases in Russia during the 2022–2023 Epidemic Season and an Analysis of HA-D222G/N Polymorphism in Newly Emerged and Dominant Clade 6B.1A.5a.2a A(H1N1)pdm09 Viruses // Pathogens – 2024. – 13 (1).