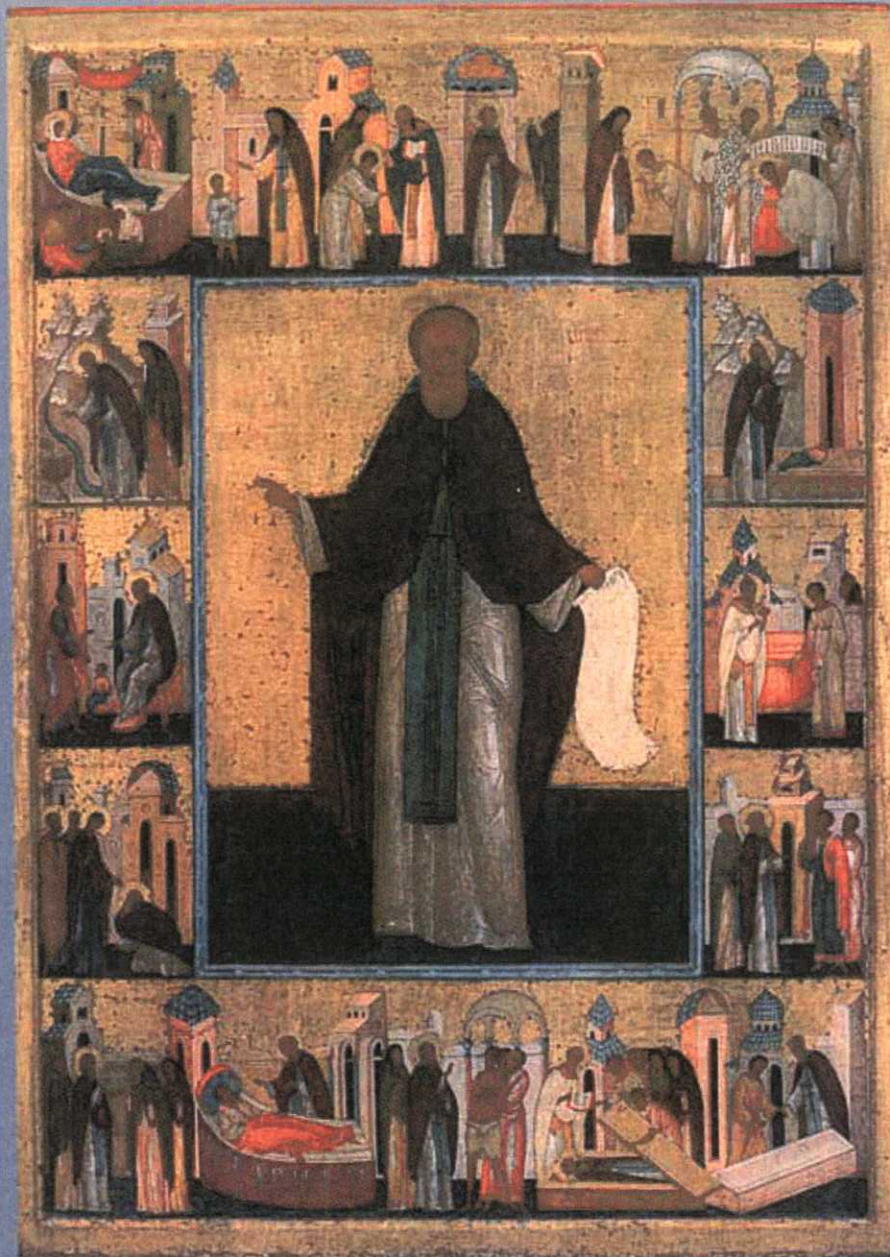


# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

## ПРИЛОЖЕНИЕ



2010

Грипп А / H1N1: уроки пандемии

Л.В.Колобухина<sup>1</sup>, Л.Н.Меркулова<sup>1</sup>, Н.А.Мальшев<sup>2</sup>, И.С.Кружкова<sup>1</sup>, М.Ю.Щелканов<sup>1</sup>, Е.И.Бурцева<sup>1</sup>,  
Е.И.Исаева<sup>1</sup>, В.В.Лаврищева<sup>1</sup>, М.В.Базарова<sup>2</sup>, Т.В.Арсеньева<sup>2</sup>, О.Е.Амброси<sup>2</sup>, О.А.Суточкинова<sup>3</sup>,  
А.Г.Чучалин<sup>3</sup>, Д.К.Львов<sup>1</sup>

## Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжелых осложнений

1 – НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16;

2 – Инфекционная клиническая больница № 1 ДЗ Москвы: 125367, Москва, Волоколамское ш., 63;

3 – ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

*L.V.Kolobukhina, L.N.Merkulova, N.A.Malyshev, I.S.Kruzhkova, M.Yu.Shchelkanov, E.I.Burtseva, E.I.Isayeva, V.V.Lavrishcheva, M.V.Bazarova, T.V.Arsenyeva, O.E.Ambrosi, O.A.Sutochnikova, A.G.Chuchalin, D.K.L'vov*

## A strategy of early antiviral therapy of influenza could prevent severe complications

### Summary

The article highlights epidemiologic and molecular-genetic items of the pandemic 2009 influenza virus A / H1N1. Clinical signs and symptoms of recent influenza course have been described stressing the key points distinguishing this disease from seasonal influenza. Populations of higher risk for severe course and life-threatening complications have been selected. Basic antiviral treatment of influenza using modern highly effective antiviral chemotherapy has been proposed.

**Key words:** influenza virus A / H1N1, clinical signs, cohorts at risk, antiviral therapy, Ingavirin®.

### Резюме

В статье освещены вопросы эпидемиологии и рассмотрены молекулярно-генетические свойства современного пандемического вируса гриппа А / H1N1. Описана клиническая картина пандемического гриппа и выделены ключевые моменты, отличающие его от сезонного гриппа. Представлены группы населения с повышенным риском развития тяжелых форм заболевания и осложнений, создающих угрозу жизни. Изложены принципы базисной противовирусной терапии гриппа на примере современных высокоэффективных противовирусных химиопрепаратов.

**Ключевые слова:** грипп А / H1N1, клиническая картина, группы риска, этиотропное лечение, Ингавирин®.

Появление вируса гриппа с новыми антигенными свойствами в неиммунной популяции, массовое заражение людей в разных регионах мира на фоне устойчивой передачи вируса от человека к человеку явились основанием для объявления Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в июне 2009 г. о начале новой пандемии гриппа.

В период с марта по январь 2010 г. вирус быстро распространился по многим странам и континентам, заболеваемость зарегистрирована более чем в 210 странах мира, заболели более 1,5 млн человек, умерли – около 18,5 тыс. (рис. 1).

Впервые вирус был выделен и идентифицирован в США и получил название "А / Калифорния / 04 / 09".

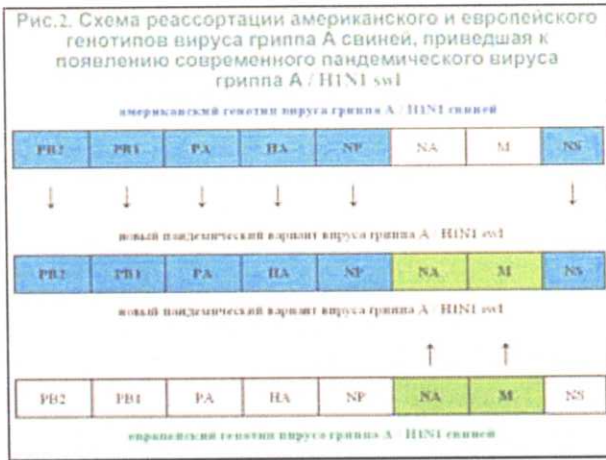
Генно-молекулярный анализ показал, что вирус является реассортантом 2 "свиных" вирусов американского и евро-азиатского кластеров.

Шесть сегментов – PB2, PB1, PA, HA, NP, NS – он приобрел от американского, а 2 – NA и M – от европейского, и также, как все вирусы гриппа А, имеет генетический материал от "птичьих" вирусов (рис. 2).

Инфекционный процесс при гриппе реализуется в результате прикрепления вируса к клеточному рецептору, детерминантой которого для всех вирусов гриппа является сигнальная кислота, присоединенная к

галактозе  $\alpha 2-3$ - или  $\alpha 2-6$ -связью, в зависимости от хозяйской принадлежности. Вирусы гриппа человека инфицируют эпителиальные клетки, выстилающие нижние раковины носовых ходов и содержащие  $\alpha 2-6$ -рецепторы, количество которых убывает в направлении бронхов и бронхиол, в то время как  $\alpha 2-3$ -рецепторы максимально выявляются в бронхиоларных и альвеолярных клетках. Новый пандемический вирус в ходе многолетней эволюции поменял рецепторную





ориентацию с  $\alpha 2-3$  на  $\alpha 2-6$  и получил возможность репродукции в верхних дыхательных путях и передачи от человека к человеку [1].

В НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского и опорных базах Центра экологии и эпидемиологии гриппа, расположенных на Дальнем Востоке, Урале, в Сибири и Европейской части России, выделено и изучено 314 штаммов, большинство из которых были изолированы в период с октября 2009 по январь 2010 г. (рис. 3). В этот же период было изолировано большинство штаммов из секционного материала умерших от гриппа, осложненного пневмонией.

В настоящее время получены доказательства о начале циркуляции среди населения мутантных вариантов вируса.

Выявлены аминокислотные замены аспарагиновой кислоты на глицин и аспарагин в рецептор-связывающем сайте 222 субъединицы гемагглютинина HA1 (рис. 4). По результатам исследований, проведенных в Институте вирусологии, из секционного

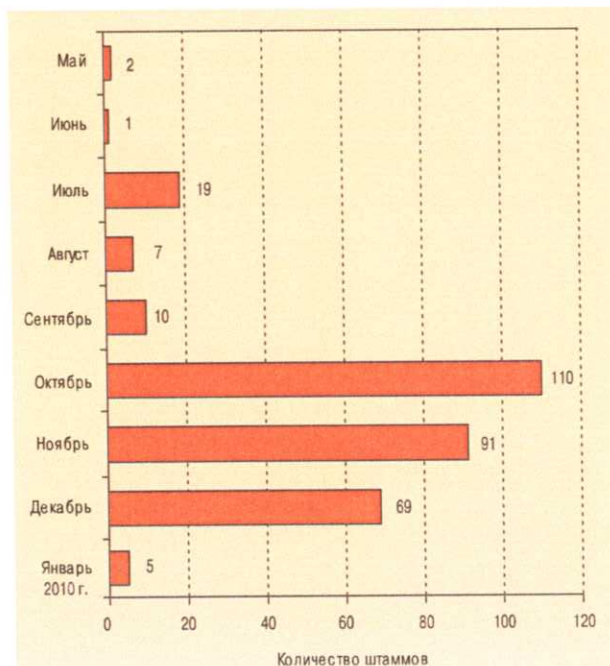


Рис. 3. Изоляция штаммов пандемического гриппа А / H1N1 sw1 в 2009 г. (по данным ЦЭЭВ и опорных баз)

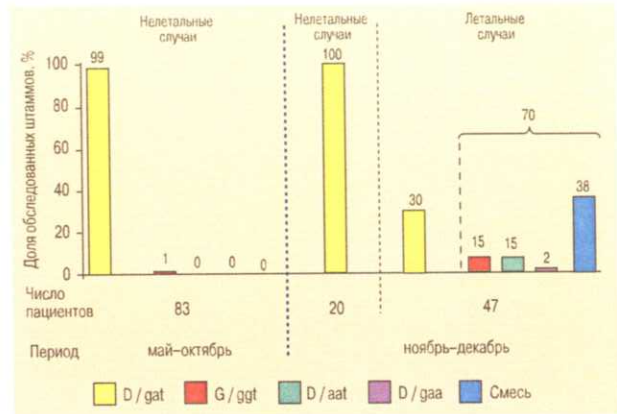


Рис. 4. Выявление аминокислотных замен в позиции 222 рецептор-связывающего сайта субъединицы HA1 у штаммов пандемического вируса гриппа А / H1N1 sw1, изолированных от пациентов с благоприятным и летальным исходами

материала от 18 умерших в 65 % случаев при секвенировании выявлено наличие мутантов пандемического вируса в легочной ткани. Важным является сообщение акад. Д.К.Львова в декабре 2009 г. об обнаружении вируса-мутанта в легких, сочетания мутанта и не мутанта — в трахее и бронхах и немутировавшего вируса — в носоглотке у больного, умершего от гриппа и фатальной пневмонии. Это, с нашей точки зрения, не позволяет исключить процесс мутации в организме тяжелых больных и имеет большое значение для понимания важности проведения этиотропного лечения гриппа высокоэффективными химиопрепаратами, прием которых в первые 36–48 ч позволяет минимизировать риск тяжелого и осложненного течения заболевания и способствует прерыванию циркуляции, возможно, уже мутировавшего и высоковирулентного вируса [2].

Изучение чувствительности изолированных вирусов к химиопрепаратам в клеточной линии и путем молекулярно-генетического анализа выявило резистентность к ремантадину и чувствительность к осельтамивиру, Арбидолу®, рибавирину и Ингавирину® [3].

Оценивая клиническую картину пандемического гриппа можно выделить ключевые моменты, отличающие его от сезонного гриппа. Основная заболеваемость регистрируется среди людей молодого и сред-

Рис. 5. Данные научной литературы по эффективности осельтамивира и занамивира при пандемическом гриппе А / H1N1 sw1

Препарат	Кол-во больных	Эффективность	Резистентность (данные ВОЗ)
Осельтамивир (Тамифлю®)	613	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сокращает длительность лихорадки</li> <li>Снижает вирусную нагрузку</li> <li>Предупреждает развитие тяжелого течения у пациентов в группе высокого риска</li> </ul>	267 / 20 000 (1,3 %)
Занамивир (Реленза®)	26	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хороший ответ на лечение у пациентов со средне-тяжелой формой гриппа</li> </ul>	не выявлена

Могут вызывать серьезные побочные эффекты!

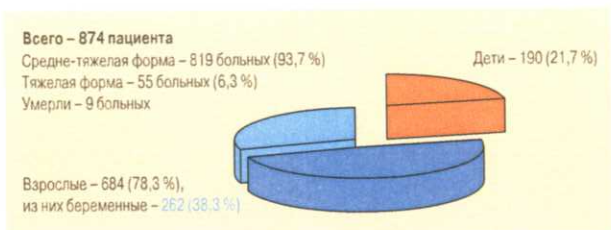


Рис. 6. Больные гриппом А / H1N1 sw1, госпитализированные в ИКБ № 1 г. Москвы (май–декабрь 2009 г.)

него возраста: 60% – были в возрасте от 18 до 20 лет. Лица пожилого возраста вовлечены в пандемию в меньшей степени, что обусловлено наличием вируснейтрализующих антител к пандемическому вирусу в титрах 1:40 и 1:80 у большей части лиц старше 60 лет [4].

Способность пандемического вируса инфицировать нижние дыхательные пути определяет развитие ранней (до 5-го дня болезни) тяжелой вирусной пневмонии с деструктивными и некротическими изменениями в легких, без признаков активности бактериальной инфекции. Но уже к 4–7-му дню болезни у 11,5% из 452 обследованных нами больных пневмонией при рентгенографическом исследовании определялись очаги деструкции, а бактериологическое исследование мокроты выявило рост *Staphylococcus aureus*.

Риск тяжелого и осложненного течения гриппа многократно возрастает у беременных женщин и у лиц с ожирением. Для пандемического гриппа характерным является быстрое (до 1 сут.) нарастание тяжести болезни: появление признаков дыхательной недостаточности (одышка, цианоз, снижение показателей насыщения крови кислородом), гипотонии, спутанности сознания и полиорганной недостаточности.

Известно, что на ранних этапах пандемии основными средствами борьбы с гриппом являются этиотропные препараты.

На основании накопленного опыта и результатов экспериментальных исследований по чувствительности нового вируса гриппа к противовирусным препаратам ВОЗ рекомендует для лечения гриппа, вызванного вирусом А / H1N1 sw1, у взрослых и детей ингибиторы нейраминидазы – осельтамивир (Тамифлю®) и занамивир (Реленза®). Результаты клинических исследований, представленных в немногочисленных научных публикациях, подтверждают их высокую эффективность (рис. 5). Занамивир является альтернативой в случае развития резистентности к осельтамивиру (до настоящего времени осельтамивир-резистентные штаммы чувствительны к занамивиру), а также препаратом 1-го выбора у беременных женщин. Клинические исследования по оценке безопасности применения ингибиторов нейраминидазы у беременных отсутствуют. Однако, учитывая, что беременные женщины входят в группу повышенного риска тяжелого течения гриппа и летальности в условиях новой пандемии (гораздо больше, чем при сезонных эпидемиях), ВОЗ рекомендует начи-

нать лечение занамивиром или осельтамивиrom как можно раньше, не дожидаясь результатов лабораторных исследований [5]. Занамивир не применяется у реанимационных больных и с осторожностью – в случае указаний в анамнезе на эпизоды бронхоспазма.

С 21 мая 2009 г., когда нами был диагностирован 1-й в Москве случай пандемического гриппа, по декабрь 2009 г. под нашим наблюдением находились 874 больных, поступивших в ИКБ № 1 ДЗ г. Москвы. Из них взрослые пациенты (684 человека) составляли 78,3%. В структуре больных беременные женщины, а их было 262, составили 38,3% (рис. 6). У большинства больных (93,7%) заболевание протекало в среднетяжелой форме, тяжелая форма имела место у 56 пациентов (6,3%), 9 из них умерли. Больные были в возрасте от 15 до 53 лет (средний возраст – 22,5 ± 5,3 года). Госпитализированные дети (190 человек) составили 21,7%. Детей в возрасте от 7 до 14 лет было 72,1%, вместе с тем значительно реже болели дети других возрастных групп: от 0 до 1 года – 3,3%, до 2 лет – 13,1%, от 3 до 6 лет – 11,5%.

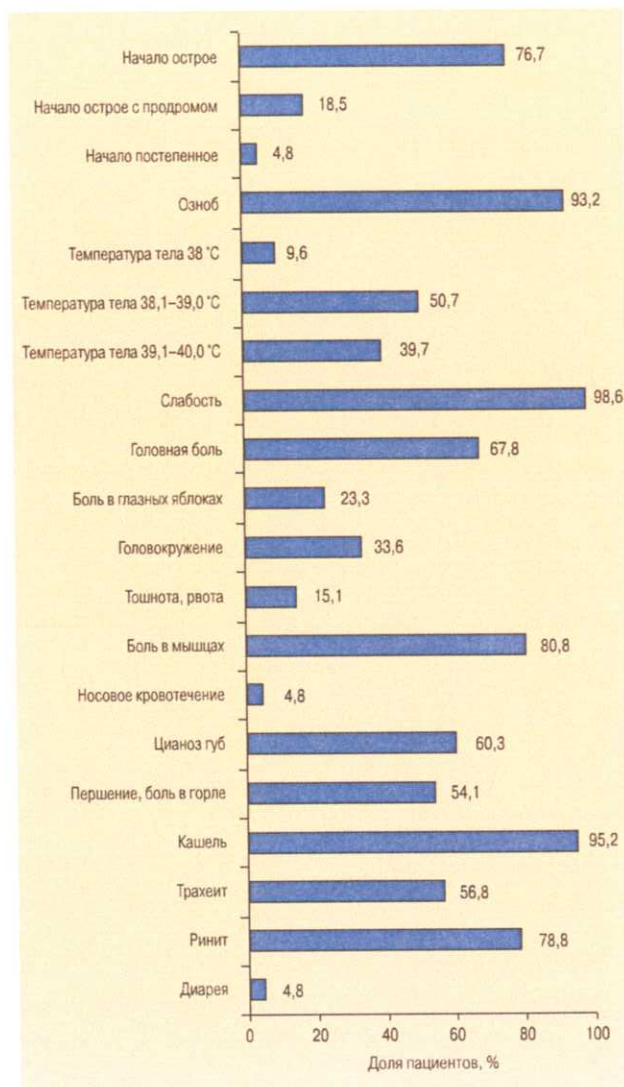


Рис. 7. Клиническая характеристика пандемического гриппа А / H1N1 sw1

Клиническая картина характеризовалась синдромами интоксикации, поражения дыхательных путей и развитием диареи (рис. 7). Инкубационный период чаще составлял 2–3 сут., но у части больных достигал 7 сут. Начало болезни — чаще острое (95,3 %) с коротким продромальным периодом (18,5 %), когда за 1–1,5 сут. до возникновения лихорадки появлялось недомогание и сухой кашель; однако у 4,7 % пациентов начало болезни было постепенным — манифестации гриппа в течение 2–3 дней предшествовал кашель с явлениями трахеита, слабость, субфебрильная температура.

Озноб предшествовал температуре, которая в 1-е сутки повышалась до 38 °С, а ее максимальные значения (39–40 °С) достигались на 2-е сутки. Пациенты с субфебрильной температурой составили 9,6 %, у 50,7 % больных температура тела была от 38,1 до 39,0 °С, а у 39,7 % — 39,1–40,0 °С.

С первых часов болезни, одновременно с симптомами интоксикации — головной болью (67,8 %), головнокружением (33,6 %), болью в суставах и мышцах (80,8 %), тошнотой и рвотой (15,1 %) — появлялся сухой кашель (95,2 %), болезненный из-за развития трахеита (56,8 %). Кашель становился продуктивным к концу 1-й нед., но при отсутствии адекватной противовирусной терапии его продолжительность могла составлять ≥ 3 нед. При аускультации в легких выслушивалось жесткое дыхание, нередко сухие хрипы. При рентгенографическом исследовании легких в первые 2 сут. болезни определялось усиление сосудисто-интерстициального рисунка и умеренное расширение корней легких (при длительном кашле эти изменения сохранялись на 2–3-й нед. болезни).

При осмотре больных отмечалась бледность кожных покровов, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив, цианоз губ, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки с цианотичным оттенком, отечность язычка и дужек, зернистость на мягком небе.

Со стороны сердечно-сосудистой системы определялась приглушенность тонов сердца, тахикардия. Показатели артериального давления у большинства больных имели тенденцию к снижению.

Дисфункция кишечника — отличительная особенность гриппа, вызванного новым пандемическим вирусом. По данным литературы, диарея развивалась у 25–65 % пациентов. Больных беспокоил дискомфорт в области живота, диарея (4,8 %) развивалась на 2-е и 3-и сут. от начала болезни. Характер стула — водянистый, без патологических примесей с частотой от 2 до 11 раз в сутки. Функция кишечника, как правило, нормализуется через 1–2 дня. Печень и селезенка не увеличены.

Таким образом, в клинической картине гриппа, вызванного новым пандемическим вирусом А / Н1N1 sw1 преобладали симптомы поражения дыхательных путей. Длительный кашель, возникающий уже в продромальном периоде трахеит, серозный характер мокроты, отсутствие признаков бактериальной суперинфекции свидетельствуют о глубоком поражении слизистой оболочки дыхательных путей



Рис. 8. Изучение эффективности Ингавирина® при пандемическом гриппе А / Н1N1 sw1

с вовлечением в патологический процесс мелких бронхов и бронхиол.

Актуальность вопросов лечения гриппа не нуждается в доказательствах. Новая пандемия XXI в. поставила вопрос о безопасном и эффективном лечении особенно остро, учитывая, что выбор высокоэффективных средств весьма ограничен.

Ингавирин® — новый отечественный противовирусный препарат, эффективность которого в доклинических исследованиях доказана в ведущих исследовательских центрах России. В наших ранних клинических исследованиях показана высокая эффективность Ингавирина® у взрослых больных гриппом [6]. Основанием для клинического применения Ингавирина® у больных гриппом, вызванным вирусом А / Н1N1 sw1, явилась его противовирусная активность в отношении этого возбудителя *in vitro* [7].

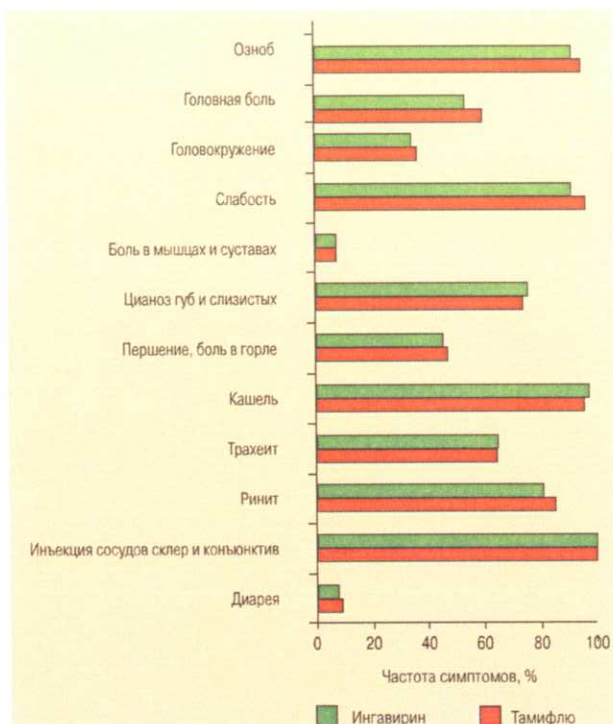
В исследования были включены 156 больных с лабораторно подтвержденным диагнозом грипп А / Н1N1 sw1, этиологическая роль которого была доказана с помощью реакции обратной транскрипции полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) и по результатам изоляции штаммов в культуре клеток MDCK, а также нарастанием специфических антител в парных сыворотках крови.

Было проведено открытое сравнительное исследование клинической эффективности Ингавирина® (1-я группа,  $n = 88$ ) в сравнении с осельтамивиром — известным высокоэффективным противогриппозным средством (2-я группа,  $n = 38$ ) (рис. 8). 30 больных не получали противовирусных препаратов (контрольная группа).

Длительность заболевания до начала лечения составила  $32,6 \pm 3,2$  ч. Ингавирин® назначали по 90 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 5 дней. Осельтамивир — по 75 мг внутрь 2 раза в сутки 5 дней. Симптоматическая терапия, которую получали пациенты обеих групп, исключала жаропонижающие препараты. Критериями эффективности являлись сроки нормализации температуры тела, продолжительность основных симптомов болезни, частота осложнений.

К моменту начала терапии обе группы были сопоставимы по основным клиническим симптомам и демографической характеристике (рис. 9).

Анализ полученных данных показал, что при лечении как Ингавирином®, так и осельтамивиром у большинства больных температура нормализова-



Показатель	Ингавирин, n = 85	Тамифлю, n = 37
Возраст, лет	23,5 ± 7,5	21,9 ± 4,7
Мужчины, n (%)	56 (65,9)	18 (48,6)
Женщины, n (%)	29 (34,1)	19 (51,4)
Длительность заболевания до начала лечения, ч	27,0 ± 1,2	31,8 ± 1,8
t° тела до начала лечения, °С	38,7 ± 0,1	38,6 ± 0,1

Рис. 9. Сравнительная характеристика наблюдаемых больных до лечения

лась в первые 24–36 ч от начала лечения, что сопровождалось улучшением самочувствия, уменьшением или исчезновением головной боли, головокружения и слабости (рис. 10). Через 36 ч лечения средняя температура тела была устойчиво нормальной у пациентов обеих групп. Средняя продолжительность лихорадочного периода при лечении Ингавирином® составила  $30,8 \pm 3,1$  ч, осельтамивиром —  $25,9 \pm 2,4$  ч ( $p < 0,16$ ), в то время как у больных не получавших противовирусную терапию —  $75,9 \pm 6,3$  ч.

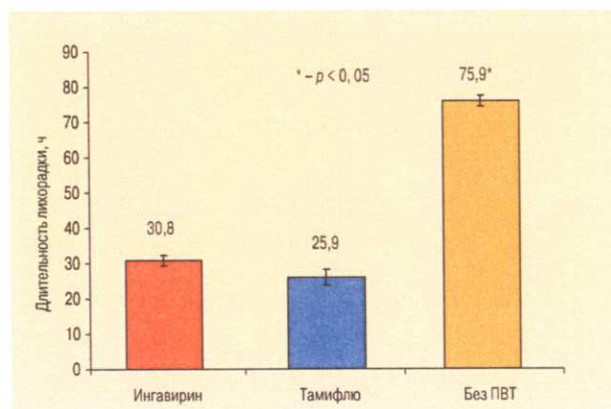


Рис. 10. Результаты применения Ингавирина® при лечении больных гриппом, вызванным вирусом пандемического гриппа А / H1N1 sw1: средняя продолжительность лихорадки

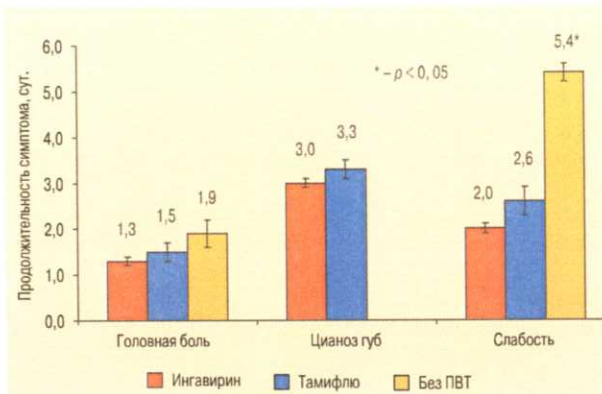


Рис. 11. Результаты применения Ингавирина® при лечении больных гриппом, вызванным вирусом пандемического гриппа А / H1N1 sw1: средняя продолжительность симптомов интоксикации

Средняя продолжительность головной боли в 1-й группе составила  $1,3 \pm 0,2$  сут., во 2-й —  $1,5 \pm 0,2$  сут.; цианоз губ —  $3,0 \pm 0,2$  и  $3,3 \pm 0,3$  сут. соответственно ( $p < 0,15$ ). Продолжительность головной боли и слабости у больных, не получавших противовирусные препараты, была достоверно больше (рис. 11).

Кашель при лечении Ингавирином® продолжался  $4,5 \pm 0,5$  сут., осельтамивиром —  $5,1 \pm 0,5$  сут.; продолжительность трахеита —  $2,1 \pm 0,3$  и  $2,5 \pm 0,3$  сут.; ринита —  $3,0 \pm 0,5$  и  $3,5 \pm 0,6$  сут. соответственно. Значительно дольше была продолжительность кашля и ринита ( $9,4 \pm 0,5$  и  $7,2 \pm 0,3$  сут. соответственно) в группе больных, не получавших противовирусной терапии (рис. 12)

Применение противовирусных препаратов в лечении гриппа в ранние сроки болезни значительно сокращало частоту развития бактериальной суперинфекции (рис. 13).

Анализ течения и исходов пандемического гриппа у больных, госпитализированных в ИКБ № 1 ДЗ г. Москвы показал, что во всех тяжелых и летальных случаях отсутствовала своевременная противовирусная терапия, либо применялись лекарственные средства с низкой эффективностью.

Итак, анализируя полученные данные можно сделать вывод о том, что клиническая эффективность лечения гриппа, вызванного вирусом А / H1N1 sw1,

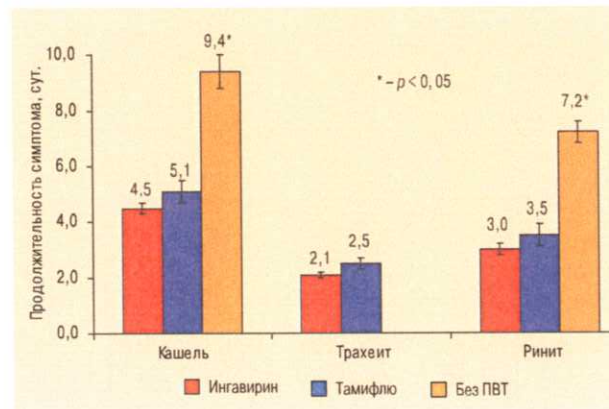


Рис. 12. Результаты применения Ингавирина® при лечении больных гриппом, вызванным вирусом пандемического гриппа А / H1N1 sw1: средняя продолжительность катаральных симптомов

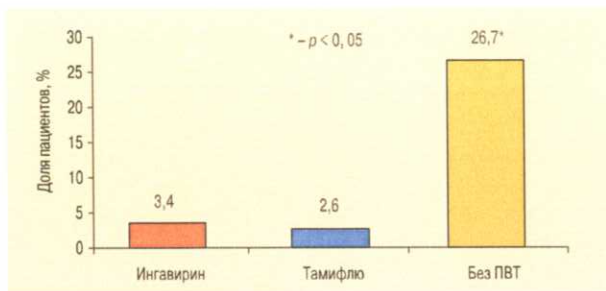


Рис. 13. Результаты применения Ингавирина® при лечении больных гриппом, вызванным вирусом пандемического гриппа А / H1N1 sw1: частота развития бактериальных осложнений на фоне лечения

во многом определялась своевременной проведенной базисной терапией противовирусными препаратами. Противовирусная терапия наиболее эффективна, если начата в течение 48 ч после появления первых симптомов гриппа, что позволяет уменьшить продолжительность периода лихорадки и симптомов интоксикации, катаральных симптомов, снизить частоту бактериальных осложнений и сократить продолжительность заболевания в целом.

## Литература

1. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Распространение нового пандемического вируса А (H1N1) в России. *Вопр. вирусол.* 2010; 3: 4–9.
2. Львов Д.К., Яшуков К.Б., Прилипов А.Г. и др. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и аспаргин в рецепторсвязывающем сайте гемагглютинина в вариантах пандемического вируса гриппа А / H1N1 от больных с летальным исходом и со среднетяжелой формой заболевания. *Вопр. вирусол.* 2010; 3: 15–18.
3. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ № 2452 от 24.05.2009) первого штамма А/H1V\*-Moscow/01/2009 (H1N1) sw1, подобного свиному вирусу А (H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в Москве. *Вопр. вирусол.* 2009; 5: 10–14.
4. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>
5. WHO Guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A (H1N1) 2009 and other influenza viruses. Revised February 2010, Part I, II Recommendations.
6. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых. *Тер. арх.* 2009; 81 (3): 51–54.
7. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Лыков М.В. и др. Изучение эффективности Ингавирина in vitro в отношении "мексиканского" пандемического подтипа H1N1 вируса гриппа А, штаммы А/California/04/2009 и А/California/07/2009//. *Антибиотики и химиотер.* 2009; 3–4: 15–17.

## Информация об авторах

Колобухина Людмила Васильевна – д. м. н., проф., руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского; тел.: (499) 942-46-19, доб. 439; e-mail: adorob@mail.ru  
 Меркулова Лилия Николаевна – к. м. н., ведущий науч. сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств ГУ НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского; тел.: (499) 942-46-19, доб. 439.  
 Малышев Николай Александрович – д. м. н., проф., глав. врач ИКБ №1 ДЗ г. Москвы, главный инфекционист ДЗ г. Москвы; тел.: (495) 490-14-14; e-mail: ikb\_1@mail.ru  
 Кружкова Ирина Сергеевна – клинический ординатор ГУ НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН; тел.: (499) 942-46-19, доб. 439.  
 Щелканов Михаил Юрьевич – д. б. н., ведущий науч. сотрудник, доцент ГУ НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского; тел.: (499) 190-76-66; факс: 190-28-66; e-mail: adorob@mail.ru  
 Бурцева Елена Ивановна – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа ГУ НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: elena-burtseva@yandex.ru  
 Исаева Елена Ивановна – к. м. н., ст. науч. сотрудник отдела общей вирусологии ГУ НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН; тел.: (499) 190-30-50; e-mail: immunol.lab@mail.ru  
 Лаврищева Валентина Владимировна – аспирант ГУ НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН; тел.: (499) 942-46-19, доб. 439.  
 Базарова Марина Викторовна – зам. глав. врача ИКБ №1 ДЗ г. Москвы по эпидемиологическим вопросам; тел.: (499) 193-35-11; e-mail: ikb\_1@mail.ru  
 Арсеньева Татьяна Владимировна – зав. рентгенологическим отделением ИКБ №1 ДЗ г. Москвы; тел.: (499) 193-65-46; e-mail: ikb\_1@mail.ru  
 Амброси Ольга Евгеньевна – врач-рентгенолог ИКБ №1 ДЗ г. Москвы; тел.: (499) 193-65-46  
 Суточникова Ольга Анатольевна – к. м. н., ст. науч. сотрудник лаборатории интенсивной терапии и легочной недостаточности ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: 8 (910) 443-40-17; e-mail: sutochnikova@valentapharm.com  
 Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России", тел.: (495) 465-52-64.  
 Львов Дмитрий Константинович – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ГУ НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского; тел.: (499) 190-28-74; e-mail: dk\_lvov@mail.ru

Поступила 23.07.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК [616.98:578.891]-085.281.8