

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

*Ежемесячный научно-теоретический журнал*

ОСНОВАН В 1946 г.

Главный редактор М. А. ПАЛЬЦЕВ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

К. В. АНОХИН, А. И. АРЧАКОВ, С. Э. АВETИСОВ, А. А. БАРАНОВ, Н. Н. БЕЛУШКИНА  
(отв. секретарь), Т. Т. БЕРЕЗОВ, А. Л. ГИНЗБУРГ, М. И. ДАВЫДОВ, С. Л. ДЗЕМЕШКЕВИЧ,  
А. Д. ДУРНЕВ, Д. В. ЗАЛЕТАЕВ, Н. Ф. ИЗМЕРОВ, В. И. КИСЕЛЕВ, Г. А. МЕЛЬНИЧЕНКО,  
Е. Л. НАСОНОВ, Н. Р. ПАЛЕЕВ, В. Н. РАКИТСКИЙ, В. Г. САВЧЕНКО, С. Б. СЕРЕДЕНИН,  
Г. А. СОФРОНОВ, А. М. СТОЧИК (зам. гл. редактора), А. Н. СТРИЖАКОВ, С. К. СУДАКОВ,  
З. А. СУСЛИНА, В. А. ТРУФАКИН, В. А. ТУТЕЛЬЯН, И. Б. УШАКОВ, Р. М. ХАИТОВ,  
Н. Н. ЯХНО (зам. гл. редактора)

Научные редакторы: В. И. КАНДРОР, О. Н. ЮДЕНИЧ

**5**

**2011**



СОДЕРЖАНИЕ

К 80-летию академика РАМН  
Дмитрия Константиновича Львова

Дмитрий Константинович Львов (к 80-летию со дня рождения) . . . . .	3
Львов Д. К. Новые и возвращающиеся инфекции Северной Евразии — глобальные последствия	5
Шелканов М. Ю., Федякина И. Т., Прошина Е. С., Львов Д. Н., Пономаренко Р. А., Чумаков В. М., Бурцева Е. И., Галкина И. В., Львов Д. К. Таксономическая структура <i>Orthomyxoviridae</i> : современное состояние и ближайшие перспективы . . . . .	12
Шелканов М. Ю., Львов Д. К. Генотипическая структура рода <i>Influenza A virus</i> . . . . .	19
Бурцева Е. И., Иванова В. Т., Беляев А. Л., Шевченко Е. С., Оскерко Т. А., Феодоритова Е. Л., Колобухина Л. В., Прилипов А. Г., Шелканов М. Ю. Вклад НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского в надзор за циркуляцией вирусов гриппа при эпидемиях и пандемии 2009 г. в России . . . . .	24
Гребенникова Т. В., Забережный А. Д., Алипер Т. И. Молекулярная диагностика гриппа . . . . .	28
Колобухина Л. В., Шелканов М. Ю., Меркулова Л. Н., Базарова М. В., Бурцева Е. И., Самохвалов Е. И., Альховский С. В., Прилипов А. Г., Федякина И. Т., Прошина Е. С., Аристова В. А., Морозова Т. Н., Суточникова О. А., Пономаренко Р. А., Малышев Н. А., Маслов А. М., Чучалин А. Г. Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии . . . . .	35
Колобухина Л. В., Львов С. Д. Арбовирусы серогруппы Калифорнийского энцефалита в России и их значение в инфекционной патологии	41
Поглазов А. Б., Шляпникова О. В., Прилипов А. Г. Характеристика нового генотипа вируса Хатанга . . . . .	45
Альховский С. В. Рекомбинантные моноклональные антитела для терапии и профилактики вирусных инфекций . . . . .	49

Юбилей

Анатолий Болеславович Смудевич (к 80-летию со дня рождения) . . . . .	53
Юрий Михайлович Филатов (к 80-летию со дня рождения)	55
Вячеслав Алексеевич Шкурूपий (к 70-летию со дня рождения)	56

CONTENTS

On the occasion of the 80th birthday anniversary of  
Dmitry Konstantinovich Lvov, member of Russian  
Academy of Medical Sciences

Dmitry Konstantinovich Lvov (on the occasion of his 80th birthday anniversary)	3
Lvov D. K. Emerging and reemerging infections of Northern Eurasia: global implications	5
Shchelkanov M. Yu., Fedyakina I. T., Proshina E. S., Lvov D. N., Ponomarenko R. A., Chumakov V. M., Burtseva E. I., Galkina I. V., Lvov D. K. Taxonomic structure of <i>Orthomyxoviridae</i> : current views and immediate prospects	12
Shchelkanov M. Yu., Lvov D. K. Genotypic structure of the genus <i>Influenza A virus</i>	19
Burtseva E. I., Ivanova V. T., Belyaev A. L., Shevchenko E. S., Oskerko T. A., Feodoritova E. L., Kolobukhina L. V., Prilipov A. G., Shchelkanov M. Yu. Contribution of D I Ivanovsky Research Institute of Virology to monitoring influenza viruses during epidemics and 2009 pandemic in Russia	24
Grebennikova T. V., Zaberezhny A. D., Aliper T. A. Molecular diagnostics of influenza	28
Kolobukhina L. V., Shchelkanov M. Yu., Merkulova L. N., Bazarova M. V., Burtseva E. I., Samokhvalov E. I., Alkhovskiy S. V., Prilipov A. G., Fedyakina I. T., Proshina E. S., Aristova V. A., Morozova T. N., Sutochnikova O. A., Ponomarenko R. A., Malyshev N. A., Maslov A. M., Chuchalin A. G. Etiotropic therapy of influenza: lessons from the last pandemic	35
Kolobukhina L. V., Lvov S. D. Arboviruses of the California encephalitis serogroup in Russia and their contribution to infectious pathology	41
Poglazov A. B., Shlyapnikova O. V., Prilipov A. G. Characteristic of the new Khatanga virus genotype	45
Alkhovskiy S. V. Recombinant monoclonal antibodies for the treatment and prevention of viral infections	49

Jubilees

Anatoly Boleslavovich Smulevich (on the occasion of his 80th birthday anniversary)	53
Yury Mikhailovich Filatov (on the occasion of his 80th birthday anniversary)	55
Vyacheslav Alekseevich Shkurupy (on the occasion of his 70th birthday anniversary)	56

**Журнал "Вестник Российской академии медицинских наук" представлен в следующих международных информационно-справочных изданиях:**  
Index Medicus; Current Work in the History of Medicine; Science Citation Index; Biological Abstracts; Chemical Abstracts; Index to Dental Literature; Ulrich's International Periodicals Directory

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

УДК 615.281.8.03:616.921.5-06:616.24-0021.036.8

Л. В. Колобухина<sup>1</sup>, М. Ю. Щелканов<sup>1</sup>, Л. Н. Меркулова<sup>1</sup>, М. В. Базарова<sup>2</sup>, Е. И. Бурцева<sup>1</sup>, Е. И. Самохвалов<sup>1</sup>,  
С. В. Альховский<sup>1</sup>, А. Г. Прилипов<sup>1</sup>, И. Т. Федякина<sup>1</sup>, Е. С. Прошина<sup>1</sup>, В. А. Аристова<sup>1</sup>, Т. Н. Морозова<sup>1</sup>,  
О. А. Суточкинова<sup>3</sup>, Р. А. Пономаренко<sup>4</sup>, Н. А. Мальшев<sup>2</sup>, А. М. Маслов<sup>4</sup>, А. Г. Чучалин<sup>3</sup>

### ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ГРИППА: УРОКИ ПОСЛЕДНЕЙ ПАНДЕМИИ

<sup>1</sup>ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздравсоцразвития РФ; <sup>2</sup>ИКБ № 1 Департамента здравоохранения Москвы;  
<sup>3</sup>ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА РФ, Москва; <sup>4</sup>ГУЗ "Чукотская окружная больница", Чукотский АО, г. Анадырь

<sup>1</sup>123098 Москва, ул. Гамалеи, 16; e-mail: info@virology.ru. <sup>2</sup>125367 Москва, Волоколамское ш., 63; e-mail: ikbl@mosgorzdrav.ru.  
<sup>3</sup>105077 Москва, ул. 11-я Парковая, 32; e-mail: umto@fmba.ru. <sup>4</sup>689000 Чукотский АО, г. Анадырь, ул. Ленина, 1; e-mail: hospital@anadyr.ru

В работе представлен анализ опыта, полученного отечественными специалистами в процессе развития последней пандемии гриппа А(H1N1)swl в области клинических исследований и этиотропной терапии этого заболевания. Описан механизм развития тяжелых первичных вирусных пневмоний в результате мутаций в рецепторсвязывающем сайте гемагглютинина, что повышает специфичность к  $\alpha 2'-3'$ -сиалозидам и пневмотропность вируса. Представлены данные об эффективности ингавирина® — нового отечественного препарата — для терапии гриппа.

Ключевые слова: *грипп, рецепторная специфичность, пневмония, терапия гриппа, ингавирин®.*

L.V. Kolobukhina<sup>1</sup>, M.Yu. Shchelkanov<sup>1</sup>, L.N. Merkulova<sup>1</sup>,  
M.V. Bazarova<sup>2</sup>, E.I. Burtseva<sup>1</sup>, E.I. Samokhvalov<sup>1</sup>, S.V. Alkhovskiy<sup>1</sup>,  
A.G. Prilipov<sup>1</sup>, I.T. Fedyakina<sup>1</sup>, E.S. Proshina<sup>1</sup>, V.A. Aristova<sup>1</sup>,  
T.N. Morozova<sup>1</sup>, O.A. Sutochnikova<sup>3</sup>, R.A. Ponomarenko<sup>4</sup>,  
N.A. Malyshev<sup>2</sup>, A.M. Maslov<sup>4</sup>, A.G. Chuchalin<sup>3</sup>

### ETIOTROPIC THERAPY OF INFLUENZA: LESSONS FROM THE LAST PANDEMIC

<sup>1</sup>D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Moscow; <sup>2</sup>Infectious Clinical Hospital N 1, Moscow; <sup>3</sup>Institute of Pulmonology, Moscow;  
<sup>4</sup>Chukotka Regional Hospital, Anadyr

Analysis of the experience gained during the last pandemic of 'swine' influenza A (H1N1) swl is presented with reference to clinical studies and etiotropic therapy. The mechanism of development of severe pneumonia as a result of mutations at the binding site of hemagglutinin receptor enhancing  $\alpha 2'-3'$ -sialoside specificity and pneumotropism of the virus is described. The data on the efficiency of Ingavirin®, a new Russian antiviral for the treatment of influenza, are reported.

Key words: *influenza, receptor specificity, pneumonia, therapy of influenza, ingavirin®.*

Среди многочисленных проявлений экологической пластичности вирусов гриппа А (*Orthomyxoviridae*, *Influenza A virus*) основное внимание исследователей привлекают два из них: 1) приобретение вирусом эпидемического потенциала в процессе преодоления межвидового барьера (что позволяет новым вариантам вируса, против которых у людей отсутствует коллективный иммунитет, вызывать обширные эпидемии и пандемии) [1–8] и 2) приобретение вирусом резистентности к используемым в медицине химиопрепаратам (что резко снижает эффективность борьбы с эпидемиями и пандемиями гриппа на начальном этапе их развития — до формирования коллективного иммунитета в результате вакцинных мероприятий и естественной иммунизации населения) [1–4, 9–13]. Оба этих феномена в полной мере проявились в ходе последней пандемии "свиного" гриппа А(H1N1)swl (2009–2010 гг.) [3, 4, 14–18].

Рецепторная специфичность вирусов гриппа А является важнейшим элементом их адаптации к воз-

душно-капельному пути передачи в человеческой популяции.

Связывание с рецептором и адсорбция вируса на поверхности клетки-мишени начинается с взаимодействия субъединицы HA1 с остатком сиаловой, или N-ацетилнейраминовой, кислоты (Neu5Ac — N-acetylneuraminic acid). С фундаментальной и практической точки зрения чрезвычайно важно, что штаммы вирусов гриппа А, адаптированные к циркуляции среди птиц, специфичны к полисахаридам, терминированным Neu5Ac $\alpha 2-3$ Gal-дисахаридом ( $\alpha 2-3$ -сиалозидам), а эпидемические штаммы — к полисахаридам, терминированным Neu5Ac $\alpha 2-6$ Gal-дисахаридом ( $\alpha 2-6$ -сиалозидам) [19–22].

Поверхность эпителиальных клеток верхних отделов дыхательного тракта человека обогащена  $\alpha 2-6$ -сиалозидами [17, 23], поэтому специфичные к ним вирусные штаммы в большом количестве содержатся в частичках слюны, распространяемых в воздухе при разговоре, чиханье или кашле.

Эпителий нижних отделов дыхательного тракта человека помимо  $\alpha 2-6$  содержит  $\alpha 2-3$ -сиалозиды [17, 23]. Когда эпидемические варианты вирусов гриппа А (обычно специфичные к  $\alpha 2-6$ -сиалозидам) приобретают повышенную специфичность к  $\alpha 2-3$ -сиалозидам, у них резко возрастает пневмотропность и способность вызывать тяжелые первичные вирусные пневмонии. В частности, заражение людей вариантами HPAI/H5N1<sup>1</sup>, имеющих  $\alpha 2-3$ -сиалозидную специфичность, в большинстве случаев протекает в форме тяжелых пневмоний с летальностью около 60%<sup>2</sup> [24, 25]. Ретроспективные исследования вариантов вируса гриппа А(H1N1), вызвавших печально знаменитую "испанку" в 1918–1919 гг., выявили у них расширенную рецепторную специфичность и к  $\alpha 2-6$ - и  $\alpha 2-3$ -сиалозидам [26, 27]. Это является следствием проникновения пандемического вируса от птиц в человеческую популяцию в период 1915–1918 гг. [28, 29]. Это же наряду с отсутствием этиотропной терапии гриппа<sup>3</sup> и антибиотиков для лечения вторичных бактериозов стало причиной тяжелых по-

<sup>1</sup>HPAI — highly pathogenic avian influenza — высоковирулентный вирус гриппа А птиц.

<sup>2</sup>По данным ВОЗ, на 19.11.10 в 15 странах мира были зарегистрированы 508 лабораторно подтвержденных случаев заболевания людей, этиологически связанных с HPAI/H5N1, из которых 302 (59,4%) закончились летально.

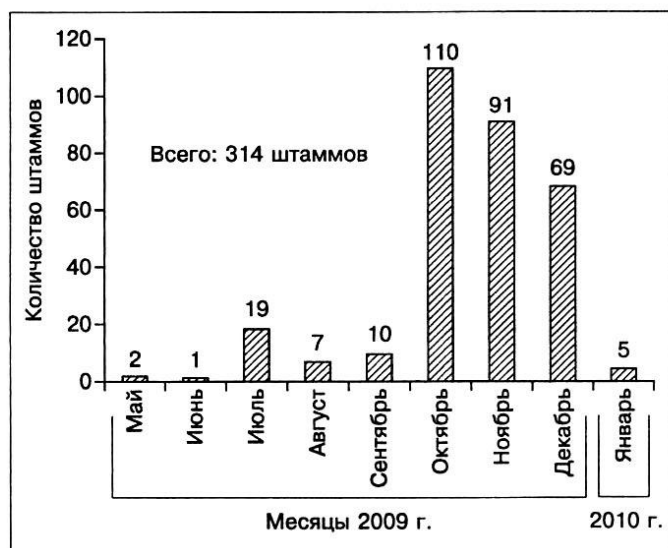


Рис. 1. Изоляция штаммов пандемического гриппа А(Н1N1)swl с мая 2009 г. по январь 2010 г. в ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздравсоцразвития РФ и опорных базах его Центра экологии и эпидемиологии гриппа.

ражений легких в процессе развития пандемии "испанки" [30, 31].

**Пандемия "свиного" гриппа А(Н1N1)swl** (swine-like) была официально объявлена ВОЗ 11.06.09. В период с марта по январь 2010 г. вирус быстро распространился по многим странам и континентам, заболеваемость зарегистрирована более чем в 210 странах, заболели около 2 млн человек, умерли около 19 тыс. [www.who.org]. Прототипным пандемическим штаммом стал А/California/04/2009 (Н1N1)swl (ID CDC 2009712047; депонент в ГКВ РФ<sup>4</sup> № 2446). Первый российский пандемический штамм А/IV-Moscow/01/2009 (Н1N1)swl был изолирован сотрудниками ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского 24.05.09 (депонент в ГКВ РФ № 2452) [3]. Впоследствии в институте и опорных базах Центра экологии и эпидемиологии гриппа, расположенных на Дальнем Востоке, в Сибири, на Урале и в Европейской части России, в период с октября 2009 по январь 2010 г. были выделены и изучены 314 штаммов вируса гриппа А(Н1N1)swl (рис. 1).

Молекулярно-генетический анализ показал, что пандемический штамм является реассортантом двух генотипов вируса гриппа А(Н1N1), адаптированных к свиньям: американского и евразийского (рис. 2) [3, 4]. Было установлено, что пандемические штаммы вируса гриппа А(Н1N1)swl обладают широким спектром рецепторной специфичности, однако в начале пандемического процесса преоб-

ладала α2—6-сиалозидная специфичность [3, 17, 32, 33].

**Клиническая картина пандемического гриппа А(Н1N1)swl** имела ряд существенных отличий от сезонного гриппа. Основная заболеваемость регистрировалась среди людей молодого и среднего возраста: 60% пациентов были в возрасте 18—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 [15; www.cdc.gov/hlnl/flu/].

С 21.05.09 (когда нами был диагностирован первый в Москве случай пандемического гриппа) по декабрь 2009 г. под нашим наблюдением находились 874 больных, поступивших в ИКБ № 1 Москвы. Из них взрослых было 684 (78,3%) человека, беременных женщин — 262 (30,0%). Больные были в возрасте 15—53 лет ( $22,5 \pm 5,3$  года). Госпитализированные дети (190 человек) составили 21,7%; из них в возрасте 7—14 лет — 72,1%. Значительно реже болели дети в других возрастных группах: 0—1 год — 3,3%; 1—2 года — 13,1%; 3—6 лет — 11,5%. У большинства пациентов (93,7%) заболевание протекало в среднетяжелой форме; тяжелая форма имела место у 56 (6,4%) больных, 9 из которых умерли. Анализ течения и исходов пандемического гриппа показал, что во всех тяжелых и летальных случаях отсутствовала своевременная противовирусная терапия либо применялись лекарственные средства с низкой эффективностью.

Клиническая картина [3, 4, 14—18] характеризовалась синдромами интоксикации, поражения дыхательных путей и развитием диареи (рис. 3). Инкубационный период чаще составлял 2—3 сут, иногда удлиняясь до 7 сут. Начало болезни острое (95,3%) с коротким продромальным периодом (18,5%), когда за 1—1,5 сут до возникновения лихорадки появлялись недомогание и сухой кашель; у 4,7% пациентов начало болезни было постепенным — манифестации гриппа предшествовали кашель с явлениями трахеита, слабость, субфебрильная температура.

Озноб предшествовал температуре, которая в 1-е сутки повышалась до 38,0°C, а максимальных значений (39,0—40,0°C) достигала на 2-е сутки. Пациенты с субфебрильной температурой составили 9,6%; у 50,7% больных температура тела достигала 38,1—39,0°C, у 39,7% — 39,1—40,0°C.

С первых часов болезни одновременно с симптомами интоксикации — головной болью (67,8%), головокружением (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 недели, но при отсутствии адекватной противовирусной терапии его продолжительность могла составлять 3 нед и больше. В легких прослушивалось жесткое дыхание, нередко сухие хрипы. При рентгенографическом исследовании легких в первые 2 сут болезни определялись усиление сосудисто-интерстициального рисунка и умеренное расширение корней (при длительном кашле эти изменения сохранялись на 2-й и 3-й неделях болезни). При осмотре больных от-

<sup>3</sup>Вирус гриппа А был впервые изолирован от свиней в 1931 г. американским вирусологом R. Shope (1901—1966). Этиологическая роль вируса гриппа А в развитии ОРЗ у людей была установлена в 1933 г. группой английских исследователей.

<sup>4</sup>ГКВ РФ — Государственная коллекция вирусов Российской Федерации при ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздравсоцразвития Российской Федерации.

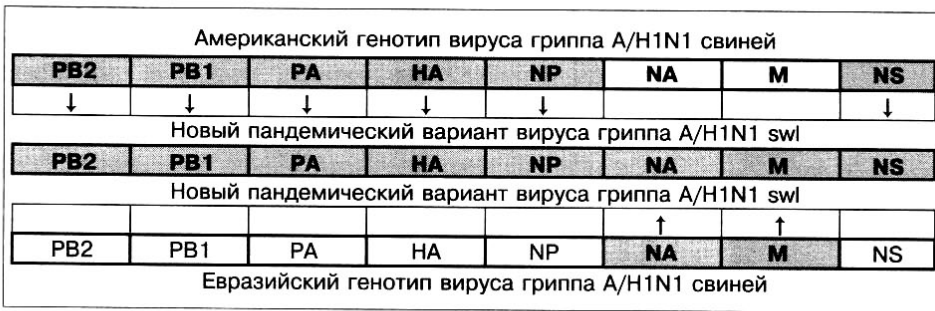


Рис. 2. Схема реассортации американского и европейского генотипов вируса гриппа А свиней, приведшая к появлению современного пандемического вируса гриппа А/H1N1 swl.

мечались 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 определялись приглушенность тонов сердца, тахикардия. Артериальное давление у большинства больных имело тенденцию к снижению. Дисфункция кишечника — отличительная особенность гриппа А(H1N1)swl. По данным литературы, диарея развивается у 25–65% пациентов. Больных беспокоил дискомфорт в области живота; диарея (4,8%) развивалась на 2-е и 3-и сутки от начала болезни. Стул водянистый без патологических примесей с частотой 2–11 раз/сут. Функция кишечника, как правило, нормализовалась через 1–2 дня. Печень и селезенка не увеличены.

Таким образом, в клинической картине гриппа, вызванного новым пандемическим вирусом А/H1N1swl, 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 с вовлечением в процесс мелких бронхов и бронхиол с первых дней заболевания.

**Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А/H1N1swl** в рецепторсвязывающем сайте HA1 определяется особенностями организма: эпителий верхних отделов дыхательного тракта обогащен α2'-6'-сиалозидами, а нижних — α2'-3'-сиалозидами [17, 23], что повышает пневмотропность штаммов с повышенной специфичностью к α2'-3'-сиалозидам и осложняет течение инфекции пневмонией.

Доля летальных пневмоний значительно увеличилась к ноябрю—декабрю 2009 г. Это коррелировало с появлением замен в 222-й позиции HA1 в пределах рецепторсвязывающего сайта:

D222N, D222G, D222E, D222 (смесь замен). Первые данные о находках таких мутантов в России приведены в работе сотрудников НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского [16]. В работе Д. К. Львова и соавт. [17] представлены результаты секвенирования 150 положительных в ОТ-ПЦР в режиме реального времени образцов, в том числе 58 секционных материалов от пациентов (из них 10 — беременные женщины), скончавшихся от летальной пневмонии в основном в ноябре—декабре 2009 г. без

прижизненного этиологического диагноза, а следовательно, без ранней этиотропной терапии. В 70% первичных материалов от умерших больных выявлено наличие в легочной ткани умерших пациентов вариантов пандемического гриппа А/H1N1swl. Показано, что эти замены связаны с нарастанием аффинности к α2'-3'-сиалозидам [17, 34]. Аналогичные замены регистрируются и в других странах мира [32, 33, 35, 36].

Возрастание специфичности пандемического вируса гриппа А(H1N1)swl к α2'-3'-сиалозидам и появление у него способности репродуцироваться в нижних отделах дыхательного тракта определяло развитие тяжелых ранних (до 5-го дня болезни) вирусных пневмоний с деструктивными и некротическими изменениями в легких, без признаков активности бактериальной инфекции. Но уже к 4–7-му дню у 11,5% из 452 больных пневмонией при рентгенографическом исследовании определялись очаги деструкции (рис. 4). На более поздних сроках бактериологические исследования мокроты выявляли рост *Staphylococcus aureus*.

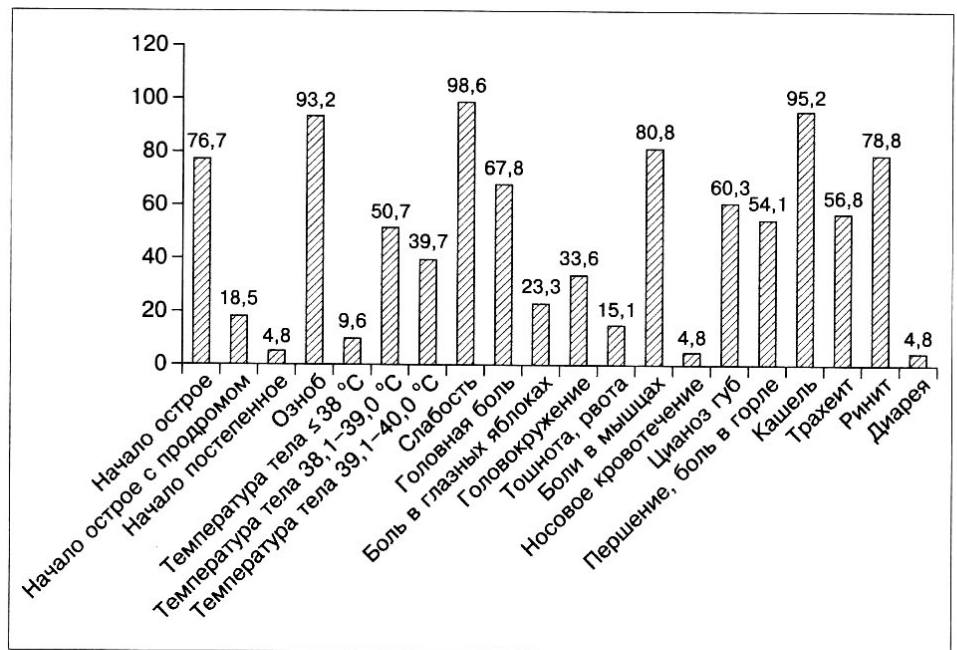


Рис. 3. Частота клинических симптомов у больных с неосложненной формой гриппа А(H1N1)swl.

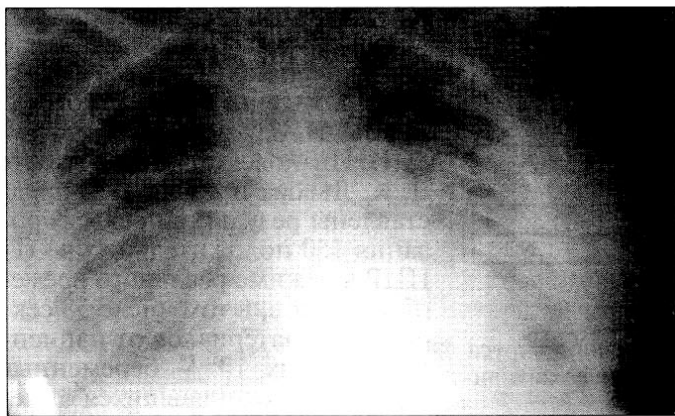


Рис. 4. Больная К., 27 лет, грипп А(Н1N1)sw1, 5-е сутки заболевания. Рентгенограмма органов грудной клетки. Респираторный дистресс-синдром.

Детальный анализ клинических симптомов позволил выделить основные факторы риска тяжелого течения гриппа, вызванного пандемическим вирусом, к которым следует отнести прежде всего появление приступообразного непродуктивного кашля в первые дни болезни, что может свидетельствовать о развитии бронхиолита (в группе высокого риска молодые люди в возрасте до 30 лет, беременные, пациенты с избыточной массой тела и сопутствующими заболеваниями). Приступ кашля сопровождался цианозом лица, одышкой, гипоксией, что нередко предвещало быстрое развитие острой дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома.

На наш взгляд, ранняя диагностика и правильная оценка состояния больного позволяют провести этиотропную терапию высокоэффективными противовирусными препаратами и своевременно начать респираторную поддержку.

**Химиотерапия пандемического гриппа А(Н1N1)sw1** проводилась с учетом его резистентности к ремантадину/амантадину, установленной как молекулярно-генетическими методами (обнаружена мутация S31N в белке М2), так и прямыми экспериментами *in vitro* [3, 34]. Вместе с тем пандемические штаммы чувствительны к озельтамивиру, занамивиру, рибавирину, ингавирину® и арбидолу® [3, 34].

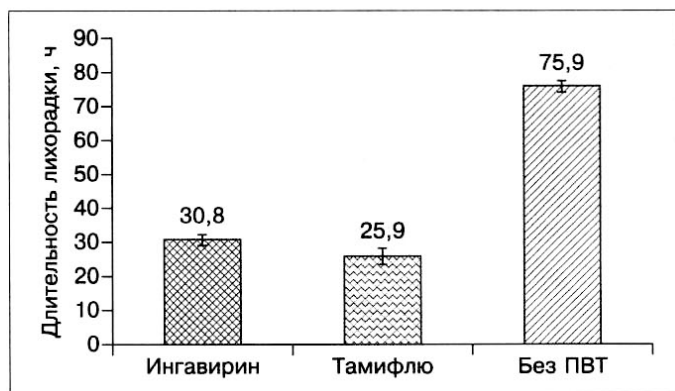


Рис. 5. Средняя продолжительность лихорадки при лечении ингавирином.



Рис. 6. Средняя продолжительность симптомов интоксикации при лечении ингавирином.

ВОЗ рекомендует для лечения пандемического гриппа А(Н1N1)sw1 у взрослых и детей ингибиторы нейраминидазы озельтамивир (тамифлю®) и занамивир (реленза®). Занамивир является альтернативой в случае развития резистентности к озельтамивиру (до настоящего времени не выявлены штаммы, резистентные к занамивиру), а также препаратом первого выбора у беременных женщин. Клинические оценки безопасности ингибиторов нейраминидазы у беременных отсутствуют. Однако, учитывая, что беременные женщины входят в группу повышенного риска по тяжелому течению гриппа и летальности в условиях пандемии (гораздо больше, чем при сезонных эпидемиях), ВОЗ рекомендует начинать лечение занамивиром или озельтамивиром как можно раньше, не дожидаясь результатов лабораторных исследований [37]. Занамивир не применяется у реанимационных больных, и с осторожностью применяется в случае указаний в анамнезе на эпизоды бронхоспазма.

Пандемия "свиного" гриппа в начале XXI века поставила вопрос безопасного и эффективного лечения особенно остро, поскольку наиболее доступный препарат ремантадин оказался неэффективен, озельтамивир (тамифлю®) и занамивир (реленза®) малодоступны большинству населения в связи с

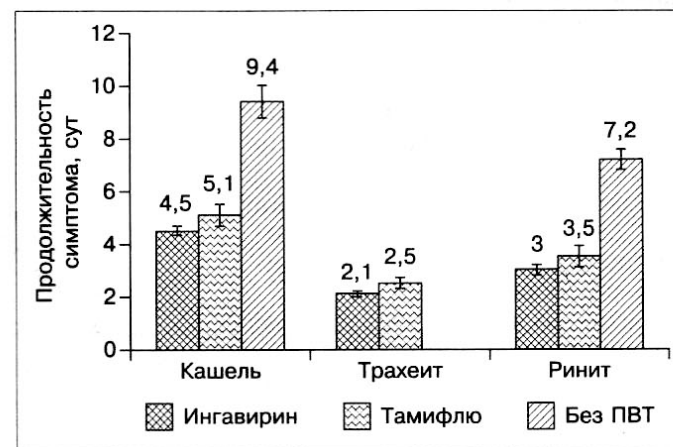


Рис. 7. Средняя продолжительность катаральных симптомов при лечении ингавирином.

высокой стоимостью, рибавирин в связи с его токсичностью применяется лишь по жизненным показаниям, и выбор высокоэффективных средств оказался 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 [38, 39]. Основанием для клинического применения ингавирина® у больных гриппом, вызванным вирусом пандемического гриппа А(Н1N1)swl, явилась его противовирусная активность в отношении этого возбудителя *in vitro* [40] и *in vivo* у лабораторных мышей [41—43].

В исследования включены 156 больных с лабораторно подтвержденным диагнозом гриппа А/Н1N1swl, этиологическая роль которого была доказана с помощью ОТ-ПЦР и по результатам изоляции штаммов в культуре клеток MDCK, а также нарастанием специфических антител в парных сыворотках крови. Проведено открытое сравнительное исследование клинической эффективности ингавирина® ( $n = 88$ ) в сравнении с озельтамивиром ( $n = 38$ ). 30 больных не получали противовирусных препаратов. Длительность заболевания до начала лечения составила  $32,6 \pm 3,2$  ч. Ингавирин® назначали по 90 мг per os 1 раз/сут в течение 5 дней, озельтамивир — по 75 мг per os 2 раза/сут в течение 5 дней. Симптоматическая терапия, которую получали пациенты обеих групп, исключала жаропонижающие препараты. Критериями эффективности являлись сроки нормализации температуры тела, продолжительность основных симптомов, частота осложнений. К моменту начала терапии обе группы были сопоставимы по основным клиническим симптомам и демографическим характеристикам.

При лечении как ингавирином®, так и озельтамивиром у большинства больных температура нормализовалась в первые 24—36 ч от начала лечения, что сопровождалось улучшением самочувствия, уменьшением или исчезновением головной боли, головокружения и слабости. Через 36 ч лечения средняя температура тела была стойко нормальной у пациентов обеих групп. Средняя продолжительность лихорадочного периода при лечении ингавирином® составила  $30,8 \pm 3,1$  ч, озельтамивиром —  $25,9 \pm 2,4$  ч ( $p < 0,16$ ), тогда как у больных, не получавших противовирусной терапии (ПВТ), —  $75,9 \pm 6,3$  ч (рис. 5). Средняя продолжительность головной боли в группе ингавирина® составила  $1,3 \pm 0,2$  сут, озельтамивира —  $1,5 \pm 0,2$  сут; цианоза 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 противовирусных препаратов, была достоверно больше (рис. 6). Кашель при лечении ингавирином® продолжался  $4,5 \pm 0,5$  сут, озельтамивиром —  $5,1 \pm 0,5$  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 со-

ответственно) в группе больных без ПВТ (рис. 7). Применение противовирусных препаратов в ранние сроки болезни значительно сокращало частоту развития бактериальной суперинфекции.

Таким образом, эффективность лечения гриппа А(Н1N1)swl во многом определяется стартовой противовирусной терапией, которая позволяет уменьшить продолжительность лихорадки, симптомов интоксикации и катаральных симптомов, а также минимизировать вероятность развития осложнений и риск смерти.

Эффективностью ингавирина® — нового отечественного препарата — сопоставима с эффективностью озельтамивира — препарата, рекомендованного ВОЗ для лечения гриппа. Применение ингавирина® в первые 48 ч болезни приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, интоксикации и катаральных симптомов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Львов Д. К. Значение вновь возникающих инфекций в биобезопасности. *Вопр. вирусол.* 2002; 5: 4—7.
2. Львов Д. К. Экология вирусов. В кн.: Львов Д. К. (ред.). *Медицинская вирусология: Руководство.* М.: МИА; 2008. 101—118.
3. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Прилипов А. Г. и др. Изоляция 24.05.09 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ № 2452 от 24.05.09) первого штамма А/Moscow/01/2009 (H1N1)swl, подобного свиному вирусу А(Н1N1) от первого выявленного 21.05.09 больного в Москве. *Вопр. вирусол.* 2009; 54(5): 10—14.
4. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А/Н1N1swl: клиника, диагностика, лечение: Метод. рекомендации / Львов Д. К., Малышев Н. А., Колобухина Л. В. и др. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы; 2009.
5. Каверин Н. В., Львов Д. К. Ортомиксовирусы (Orthomyxoviridae). В кн.: Львов Д. К. (ред.). *Медицинская вирусология: Руководство.* М.: МИА; 2008. 176—183.
6. Покровский В. И., Киселев О. И. Грипп птиц: основы патогенности и вклад в эволюцию пандемических вирусов. В кн.: Покровский В. И. (ред.). *Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф.* СПб.: Росток; 2006; 15—60.
7. Щелканов М. Ю., Федякина И. Т., Прошина Е. С. и др. Таксономическая структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы. *Вестн. РАМН* 2011; 5: 8. Щелканов М. Ю., Львов Д. К. Генотипическая структура рода Influenza A virus. *Вестн. РАМН* 2011; 5: 9. Бурцева Е. И. Специфическая профилактика гриппа в условиях современного эпидемического процесса: Дис. ... д-ра мед. наук. М.: ГУ НИИВ РАМН; 2005.
10. Гендон Ю. З. Вакцины и химиопрепараты для профилактики гриппа. *Вопр. вирусол.* 2007; 1: 4—10
11. Киселев О. И., Деева Э. Г., Слита А. В., Платонов В. Г. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРЗ. Дизайн препаратов на основе полимерных носителей. СПб.: Время; 2000.
12. Ротанов М. Контроль чувствительности штаммов вируса гриппа А к противовирусным лекарственным средствам: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: ГОУ ВПО РУДН; 2008.
13. Hay A. J., Gregory V., Douglas A. R., Lin Y. P. The evolution of human influenza viruses. *Philos. Trans. Roy. Soc. Lond. B: Biol. Sci.* 2001; 356(1416): 1861—1870.
14. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Щелканов М. Ю. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа А(Н1N1)v в России. *Вопр. вирусол.* 2010; 55(3): 4—9.
15. Щелканов М. Ю., Львов Д. Н., Федякина И. Т. и др. Динамика распространения пандемического гриппа А/Н1N1swl на Дальнем Востоке в 2009 г. *Вопр. вирусол.* 2010; 55(3): 10—15.
16. Львов Д. К., Яшуклов К. Б., Прилипов А. Г. и др. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и аспарагин в рецепторсвязывающем сайте гемагглютинина в вариантах пандемического вируса гриппа А/Н1N1swl от больных с летальным исходом и со среднетя-

- желой формой заболевания. *Вопр. вирусол.* 2010; 55(3): 15–18.
17. *Львов Д. К., Бурцева Е. И., Прилипов А. Г.* и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А/Н1N1swl в рецепторсвязывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинина. *Вопр. вирусол.* 2010; 55(4): 4–9.
  18. *Чучалин А. Г.* Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты). *Пульмонология* 2010; Прил. 1: 3–8.
  19. *Гамбарян А. С.* Три рецептора вируса гриппа. В кн.: *Медицинская вирусология.* М.: ИПВЭ РАМН; 2007; т. 24: 245–254.
  20. *Гамбарян А. С., Маринина В. П., Солодарь Т. А.* и др. Различная рецепторная специфичность вирусов гриппа уток и кур и ее отражение в составе сialозидов на хозяйских клетках и муцинах. *Вопр. вирусол.* 2006; 51(4): 24–32.
  21. *Gambaryan A. S., Tuzikov A. B., Pazyulina G. V.* et al. H5N1 chicken influenza viruses display a high binding affinity for the Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4(6-HSO $_3$ )GlcNAc receptor. *Virology* 2004; 326(2): 310–316.
  22. *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 (3, Suppl.): 1164–1168.
  23. *Nicholls J. M., Bourne A. J., Chen H.* et al. Sialic acid receptor detection in the human respiratory tract: evidence for widespread distribution of potential binding sites for human and avian influenza viruses. *Respir. Res.* 2007; 8(73): 1–10.
  24. *Gao R., Dong L., Dong J.* et al. A systematic molecular pathology study of a laboratory confirmed H5N1 human case. *PLoS One* 2010; 5(10): e13315.
  25. *Piwpankaew Y., Monteerarat Y., Suptawiwat O.* et al. Distribution of viral RNA, sialic acid receptor, and pathology in H5N1 avian influenza patients. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* 2010; 118(11): 895–902.
  26. *Glaser L., Stevens J., Zamarin D.* et al. A single amino acid substitution in 1918 influenza virus hemagglutinin changes receptor binding specificity. *J. Virol.* 2005; 79(17): 11533–11536.
  27. *Stevens J., Blixt O., Glaser L.* et al. Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities. *J. Mol. Biol.* 2006; 355(5): 1143–1155.
  28. *Taubenberger J. K.* The origin and virulence of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Proc. Am. Philos. Soc.* 2006; 150(1): 86–112.
  29. *Tumpey T. M., Basler C. F., Aguilar P. V.* et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310(5745): 77–80.
  30. *Садов А. А.* Эпидемический грипп. Л.; 1927.
  31. *Lederberg J.* Infectious diseases as an evolutionary paradigm. *Emerg. Infect. Dis.* 1997; 3(4): 1–9.
  32. *Xu L., Bao L., Lv Q.* et al. A single-amino-acid substitution in the HA protein changes the replication and pathogenicity of the 2009 pandemic A (H1N1) influenza viruses in vitro and in vivo. *Virol. J.* 2010; 7(1): 325.
  33. *Ye J., Sorrell E. M., Cai Y.* et al. Variations in the hemagglutinin of the 2009 N1N1 pandemic virus: potential for strains with altered virulence phenotype? *PLoS Pathog.* 2010; 6(10): e1001145.
  34. *Lvov D. K.* Molecular ecology of influenza and other emerging viruses in Northern Eurasia: global consequences. In: *Materials of International conference "Emerging influenza viruses (H5N1, H1N1)"* (15–16 February, 2010, Marburg, Germany). Marburg: Koch–Mechnikov Forum; 2010. 23.
  35. *Kilander A., Rykkvin R., Dudman S. G., Hungnes O.* 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; 15(9): 19498.
  36. WHO Report. Preliminary review of D222G amino acid substitution in haemagglutinin of pandemic influenza A (H1N1) 2009 viruses. 28 December 2009. [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/hlnl\\_d222g/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/hlnl_d222g/en/index.html).
  37. WHO Guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A (H1N1) 2009 and other influenza viruses revised February 2010 Part I, II recommendations. 2010.
  38. *Колобухина Л. В., Малышев Н. А., Меркулова Л. Н.* и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом. *Рус. мед. журн.* 2008; 16(22): 1502–1506.
  39. *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.
  40. *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.
  41. *Зарубаев В. В., Гаршина А. В., Калинина Н. А.* и др. Протективная активность препарата Ингавирин® при экспериментальной летальной гриппозной инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа А(H1N1)v, у белых мышей. *Антибиотики и химиотер.* 2010; 55(5–6): 24–31.
  42. *Шишкина Л. Н., Небольсин В. Е., Скарнович М. О.* и др. Изучение эффективности ингавирина® in vivo в отношении штаммов пандемического вируса гриппа А(H1N1/09)v. *Антибиотики и химиотер.* 2010; 55(5–6): 32–35.
  43. *Zarubaev V., Nebolsin V., Garshinina A.* et al. Anti-viral activity of Ingavirin (Imidazolyl Ethanamide Pentandioic Acid) against lethal Influenza infection caused by pandemic strain A/California/07/09 (H1N1)v in white mice. *Materials of 23-th ICAR. Antivir. Res.* 2010; 86: 110.

Поступила 30.11.10

**Л. В. Колобухина** — зав. лаб. респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств, д-р мед. наук, проф.; **М. Ю. Щелканов** — вед. науч. сотр. лаб. экологии вирусов, канд. биол. наук, доц.; **Л. Н. Меркулова** — вед. науч. сотр. лаб. респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств; **М. В. Базарова** — зам. гл. врача по эпидвопросам, канд. мед. наук; **Е. И. Бурцева** — зав. лаб. этиологии и эпидемиологии гриппа, д-р мед. наук; **Е. И. Самохвалов** — вед. науч. сотр. лаб. экологии вирусов, канд. биол. наук; **С. В. Альховский** — зав. лаб. биотехнологии, канд. биол. наук; **А. Г. Прилипов** — руководитель лаб. молекулярной генетики, канд. биол. наук; **И. Т. Федякина** — вед. науч. сотр. лаб. экологии вирусов, канд. биол. наук; **Е. С. Прошина** — науч. сотр. лаб. экологии вирусов; **В. А. Аристова** — вед. науч. сотр. лаб. экологии вирусов, канд. биол. наук; **Т. Н. Морозова** — ст. науч. сотр. лаб. экологии вирусов, канд. биол. наук; **О. А. Суточникова** — канд. мед. наук; **Р. А. Пономаренко** — зав. патолого-анатомическим отд-нием; **Н. А. Малышев** — гл. врач больницы, гл. инфекционист Департамента здравоохранения Москвы, д-р мед. наук, проф.; **А. М. Маслов** — гл. врач больницы; **А. Г. Чучалин** — дир. ин-та, д-р мед. наук, проф., акад. РАМН.