

ISSN 0040-3660



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



9.2011

ПАНДЕМИЧЕСКИЙ ГРИПП В РОССИИ: ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ОТСУТСТВИЕ РАННЕЙ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Л. В. Колобухина¹, Л. Н. Меркулова¹, М. Ю. Шелканов¹, Е. И. Бурцева¹, В. В. Лаврищева¹,
Е. И. Самохвалов¹, С. В. Альховский¹, А. Г. Прилипов¹, Е. С. Прошина¹, С. Н. Авдеев², О. А. Суточникова²,
М. В. Базарова², Е. И. Келли², Н. Д. Церукалова², И. А. Бланк², О. М. Шестакова², О. Н. Коливашко²,
Т. В. Арсенева², О. Е. Амброси², А. А. Шульдяков², А. Ф. Попов², А. И. Симакова², Н. А. Малышев²,
А. Г. Чучалин³, Д. К. Львов¹

¹ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздравсоцразвития РФ, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 16; ²ИКБ № 1 Департамента здравоохранения Москвы, 125267, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63; ³ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА РФ, 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; ⁴ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112; ⁵ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава, 690990, Владивосток, ул. Острякова, д. 2

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность ингавирина при лечении гриппа, вызванного пандемическим вирусом гриппа А (H1N1)sw1, у госпитализированных пациентов по сравнению с осельтамивиром.

Материалы и методы. В открытом сравнительном многоцентровом исследовании приняли участие 194 пациента с лабораторно подтвержденным диагнозом гриппа в возрасте 18–60 лет с выраженными клиническими симптомами, температурой тела не менее 38 °С и продолжительностью болезни не более 48 ч. Пациенты были рандомизированы на 2 группы по виду лечения: ингавирином в дозе 90 мг 1 раз в сутки (n = 152) и осельтамивиром в суточной дозе 150 мг на 2 приема (n = 42). Продолжительность курса этиотропной терапии составила 5 сут.

Результаты. При лечении ингавирином и осельтамивиром, начатом в первые 27,0 ± 10,0 и 31,9 ± 10,4 ч болезни соответственно, у большинства больных температура тела нормализовалась в первые 24–36 ч от начала лечения. Средняя продолжительность периода лихорадки при лечении ингавирином составила 35,1 ± 14,5 ч, осельтамивиром — 26,3 ± 13,0 ч (p < 0,817). Прием противовирусных препаратов достоверно сокращал продолжительность интоксикации (головная боль, слабость) и катаральных симптомов (кашель, трахеит, ринит), уменьшал частоту развития осложнений по сравнению с аналогичными показателями в группе пациентов (n = 30), не получивших противовирусные средства.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о безопасности и эффективности ингавирина при неосложненном гриппе, вызванном пандемическим вирусом гриппа А (H1N1)sw1, у госпитализированных пациентов. Ранняя этиотропная терапия является главной тактикой лечения гриппозной инфекции, позволяющей существенно уменьшить риск развития тяжелых форм болезни и снизить летальность.

Ключевые слова: грипп, пандемия, ингавирин, осельтамивир, эффективность лечения

PANDEMIC FLU IN RUSSIA: SPECIAL FEATURES OF A CLINICAL COURSE AND THE ABSENCE OF EARLY ETIOTROPIC THERAPY AS A RISK FACTOR OF SEVERE FORMS OF THE DISEASE

L.V. Kolobukhina¹, L.N. Merkulova¹, M.Yu. Shelkanov¹, E.I. Burtseva¹, V.V. Lavrisheva¹,
E.I. Samokhvalov¹, S.V. Alkhovskiy¹, A.G. Prilipov¹, E.S. Proshina¹, S.N. Avdeev²,
O.A. Sutochnikova², M.V. Bazarova², E.I. Kelli², N.D. Tserukalova², I.A. Blank²,
O.M. Shestakova², O.N. Kolivashko², T.V. Arseneva², O.E. Ambrosi², A.A. Shuldyakov²,
A.F. Popov², A.I. Simakova², N.A. Malyshev², A.G. Chuchalin³, D.K. Lvov¹

¹D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Moscow; ²Infectious hospital N 1, Moscow;

³Research Institute of Pulmonology, Moscow; ⁴V.I. Razumovsky State Medical University, Saratov; ⁵State Medical University, Vladivostok

Aim. To assess efficacy and safety of ingavirin in the treatment of the flu caused by pandemic virus of flu A (H1N1) sw1 in hospitalized patients compared with oseltamivir.

Material and methods. A population-based comparative multicenter trial included 194 patients with verified diagnosis of the flu aged 18–60 years with marked clinical symptoms, body temperature over 38 °C and duration of the disease 48 hours maximum. The patients were randomized into 2 groups: group 1 (n = 152) received ingavirin (90 mg once a day), group 2 received oseltamivir (n = 42) in a dose 150 mg twice a day. Duration of the course was 5 days.

Results. Ingavirin and oseltamivir normalized body temperature within treatment hours 24–36 if therapy was initiated in the first disease hours 27.0 ± 10.0 and 31.9 ± 10.4. Mean duration of the fever for ingavirin was 35.1 ± 14.5 hours, for oseltamivir — 26.3 ± 13.0 hours (p < 0.817). The antiviral medicines significantly reduced duration of intoxication (head ache, weakness), catarrhal symptoms (cough, tracheitis, rhinitis), rate of complication vs patients untreated with antiviral drugs (n = 30).

Conclusion. The results of the treatment show safety and efficacy of ingavirin in uncomplicated flu caused by pandemic virus of flu A (H1N1) sw1 in inpatients. Early etiotropic therapy is a basic treatment policy able to reduce the number of severe complications and lethality.

Key words: flu, pandemic, ingavirin, oseltamivir, treatment efficacy

ОТ-ПЦР — обратная транскрипция с последующей полимеразной цепной реакцией

РТГА — реакция торможения геммагглютинации;

CDC — Center for the Disease Control (Центр по контролю за заболеваниями, США)

НА1 — первая субъединица геммагглютинина

МДСК — Madin-Darby canine kidney cell line (клеточная линия почки собаки)

ТРСК — трипсин

sw1 — swine-like ("свиноподобный", т. е. свиного происхождения)

Пандемия, вызванная вирусом гриппа A(H1N1)sw1 (т. е. 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 [1]. Анализ эпидемиологической ситуации по пандемическому гриппу в мире показал, что в 2009 г. были зарегистрированы две волны заболеваемости: в период пика первой волны (вторая половина июля — первая половина августа 2009 г.) еженедельно регистрировалось от 25 до 30 тыс. лабораторно подтвержденных случаев заболевания, после чего отмечалось снижение заболеваемости с еженедельной регистрацией до 2,5 тыс. случаев. Начиная с октября 2009 г. вновь отмечался рост заболеваемости — до 29 тыс. лабораторно подтвержденных случаев еженедельно. Всего по официальной информации, представленной ВОЗ, ECDC, CDC, число летальных случаев от пандемического гриппа (лабораторно подтвержденных) в мире составляет более 17,4 тыс. Наиболее пострадавшими регионами являются Американский (более 8,1 тыс. случаев смерти) и Европейский (более 4,6 тыс. случаев смерти) с хорошо налаженной лабораторной службой [2].

Согласно данным CDC (Centers for Disease Control and Prevention) на конец января 2010 г. в США насчитывалось около 57 млн человек, переболевших гриппом A/H1N1, среди них за сезон пандемии гриппа были госпитализированы от 183 до 378 тыс. больных и умерли от 8330 до 17 160 больных [3].

Начало эпидемического подъема гриппа в России зарегистрировано в октябре 2009 г. По данным лабораторного мониторинга с третьей декады октября, пандемический грипп занял лидирующие позиции, составив к концу месяца в этиологической структуре обследованных больных 22,3%. В ноябре эпидемия гриппа продолжала развиваться и регистрировалась на всей территории России. Пик заболеваемости пришелся на 47—49-ю недели 2009 г. (вторая и третья декады ноября), когда превышение пороговых уровней заболеваемости было зарегистрировано практически во всех субъектах Российской Федерации. В ноябре удельный вес вируса A/H1N1/09 в этиологической структуре обследованных больных гриппом и ОРВИ достиг 30,4%, и его циркуляция отмечалась во всех регионах страны. Средняя длительность эпидемиологического неблагополучия в субъектах Российской Федерации составила 7—9 нед. По данным официальной статистики (форма государственного статистического наблюдения № 1), за период эпидемии (октябрь—декабрь 2009 г.) в России переболели гриппом и ОРВИ (суммарно) 13,26 млн человек, что на 5,82 млн больше, чем за аналогичный период прошлого сезона, когда эпидемия гриппа не была зарегистрирована. Таким образом, за время эпидемии (октябрь—декабрь 2009 г.) по стране гриппом переболели 4,09% от общей численности населения. В общей структуре лабораторно подтвержденных случаев гриппа A/H1N1/09 в Российской Федерации на долю взрослого населения приходится 60,5% случаев, при этом наибольшее число заболевших взрослых зарегистрировано в возрасте 18—39 лет (44,2% от всех лабораторно подтвержденных случаев) [2].

Молекулярно-генетический анализ показал, что новый пандемический вирус является реассортантом двух вирусов гриппа A (H1N1), адаптированных к свиньям: американского и европейского генотипов [4—6]. Было установлено, что пандемические штаммы вируса гриппа A (H1N1)sw1 обладают широким спектром рецепторной специфичности, однако в начале пандемического процесса преобладала $\alpha 2$ -6-сиалозидазная специфичность [5, 7—9]. Рецепторная специфичность вирусов гриппа A является важнейшим элементом их адаптации к воздушно-капельному пути передачи в человеческой популяции. Связывание с рецептором и адсорбция вируса на поверхности клетки-мишени начинаются с взаимодействия субъединицы HA1 с остатком сиаловой, или N-ацетилнейраминной, кислоты (Neu5Ac-N-acetylneuraminic acid). С фундаментальной и практической точки зрения, чрезвычайно важно, что штаммы вирусов гриппа A, адаптированные к циркуляции среди птиц, специфичны к полисахаридам, терминированным Neu5Ac $\alpha 2$ -3Gal1-дисахаридом ($\alpha 2$ -3-сиалозидам), а эпидемические штаммы — к полисахаридам, терминированным Neu5Ac $\alpha 2$ -6Gal1-дисахаридом ($\alpha 2$ -6-сиалозидам) [10—13].

Поверхность эпителиальных клеток верхних отделов дыхательного тракта человека обогащена $\alpha 2$ -6-сиалозидами, эпителий нижних отделов дыхательного тракта человека, помимо $\alpha 2$ -6-, содержит $\alpha 2$ -3-сиалозиды [7, 14]. Когда в результате появления специфических мутаций эпидемические варианты вирусов гриппа A (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/H5N1¹, имеющими $\alpha 2$ -3-сиалозидную специфичность, в большинстве случаев протекает в форме тяжелых пневмоний с летальностью около 60 %² [15, 16].

Контактная информация:

Колобухина Людмила Васильевна — рук. лаб. респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Иванова Минздрава России, тел.: 8-499-190-28-74

Ретроспективные исследования вариантов вируса гриппа A(H1N1), вызвавших печально знаменитую "испанку" в 1918—1919 гг., выявили у них расширенную рецепторную специфичность к $\alpha 2$ -6-, и к $\alpha 2$ -3-сиалозидам [17, 18]. Это является следствием проникновения пандемического вируса от птиц в человеческую популяцию в период 1915—1918 гг. Расширенная рецепторная специфичность наряду с отсутствием этиотропной терапии гриппа³ и антибиотиков для лечения бактериальной суперинфекции стала причиной тяжелых поражений легких в процессе развития пандемии "испанки" [19, 20].

В мае 2009 г. сотрудниками ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Иванова Минздрава России РФ был выявлен первый в России случай пандемического гриппа и 24.05.09 выделен первый отечественный штамм A/IV-Moscow/01/2009 (H1N1)sw1 (депонент в ГКВ РФ № 2452) [5].

Рост заболеваемости в октябре—ноябре 2009 г. сопровождался увеличением числа тяжелых форм гриппа и летальности [21—24]. Молекулярно-генетический мониторинг циркулирующих штаммов позволил выявить связь мутаций в рецептор-связывающем сайте 222 первой субъединицы гемагглютинина (HA1) (D222G, D222N, D222E) с возрастанием рецепторной специфичности к $\alpha 2$ -3-сиалозидам и способностью поражать нижние дыхательные пути [21, 22]. Аналогичные мутанты были изолированы и в других странах [25, 26].

Основная заболеваемость регистрировалась среди людей молодого и среднего возраста с наиболее высокими показателями среди лиц моложе 20 лет [1, 2, 4, 24, 27, 28]. Люди пожилого возраста вовлекались в эпидемический процесс в меньшей степени, что обусловлено наличием перекрестных вируснейтрализующих антител против ранее циркулировавших в человеческой популяции вирусов гриппа A(H1N1) [24, 28]. Характерной особенностью пандемии 2009 г. явилось возрастное распределение летальности: 90% умерших больных были моложе 65 лет, в то время как при эпидемическом гриппе 90% всех летальных случаев приходится на лиц старше 65 лет [6, 27].

В Центре экологии и эпидемиологии гриппа с Референс-центром по диагностике гриппа при ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Иванова Минздрава России РФ и его опорных базах, расположенных на Дальнем Востоке, в Сибири, Урале и европейской части России, в период с октября 2009 г. по январь 2010 г. были выделены и изучены 314 штаммов вируса гриппа A(H1N1)sw1 [5, 7, 21, 22, 24], в частности, определена чувствительность к коммерческим противовирусным химиопрепаратам. Пандемические штаммы вируса гриппа A(H1N1)sw1 исходно содержат молекулярные маркеры резистентности к ремантадину, однако чувствительны к тамифлю и релензе, а также к отечественным противовирусным препаратам ингавирину и арбидолу [5].

На основании накопленного опыта и результатов экспериментальных исследований по чувствительности нового вируса гриппа к противогриппозным препаратам ВОЗ рекомендует для лечения гриппа, вызванного вирусом гриппа A(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 [29—31]. Занамивир является альтернативой в случае развития резистентности к осельтамивиру (до настоящего времени резистентные к осельтамивиру штаммы чувствительны к занамивиру), а также препаратом выбора у беременных [30, 31]. Однако клинические исследования по оценке безопасности применения ингибиторов нейраминидазы у беременных отсутствуют. Вместе с тем учитывая, что беременные входят в группу повышенного риска тяжелого течения гриппа и смерти в условиях новой пандемии (гораздо больше, чем при сезонных эпидемиях), ВОЗ рекомендует начинать лечение занамивиrom или осельтамивиrom как можно раньше, не дожидаясь результатов лабораторных исследований [31]. Занамивир не применяется у реанимационных больных, а также не рекомендуется людям, страдающим аллергией и бронхиальной астмой.

Ингавирин является новым оригинальным отечественным противовирусным препаратом, эффективность которого в доклинических исследованиях доказана в ведущих научных центрах России. Предполагается, что антивирусная активность ингавирина реализуется на этапе ядерной фазы репродукции вируса гриппа. Показано, что в присутствии этого препарата наруша-

¹HPAI — highly pathogenic avian influenza — высокопатогенный вирус гриппа A птиц.

²По 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 [1].

³Вирус гриппа A был впервые изолирован от свиней в 1931 г. американским вирусологом Ричардом Эдвином Шоупом (Shope) (1901—1966). Этиологическая роль вируса гриппа A в развитии ОРЗ у людей была установлена в 1933 г. группой английских исследователей: Вильсоном Смитом (Smith) (1897—1965), Кристофером Говардом Эндрюсом (Andrewes) (1896—1987) и Патриком Плейфайром Лейдлоу (Andrewes) (1881—1940).

ется процесс перехода незрелых форм вирусного белка NP в конформационно зрелые олигомеры, и как следствие — процессы ядерного импорта/экспорта [32], необходимого для репродукции вируса.

Ранее проведенные клинические исследования в эпидемическом сезоне 2007–2008 гг., характеризующиеся одновременной циркуляцией вирусов гриппа А(H1N1), А(H3N2) и В, показали, что ингавирин уменьшает продолжительность периода лихорадки, интоксикации, катаральных симптомов и сокращает риск развития осложнений у больных гриппом [33, 34].

В период с мая по декабрь 2009 г. наблюдали 874 больных, госпитализированных в ИКБ № 1 Москвы. Взрослых пациентов было 684 (78,3%), беременных — 262 (38,3%). Возраст больных колебался от 15 до 53 лет ($22,5 \pm 3,3$), 89,5% были моложе 30 лет. Среди детей ($n = 190$; 21,7% от общего числа госпитализированных), преобладали лица в возрасте от 7 до 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 819 (93,7%) пациентов заболевание протекало в среднетяжелой форме, тяжелая форма отмечена у 56 (6,4%) пациентов, из которых 9 умерли. Инкубационный период чаще составлял 2–3 сут, удлиняясь у отдельных больных до 7 сут. В 95,3% случаев начало болезни было острым, 18,5% больных отмечали продромальный период, когда за 1,0–1,5 сут до возникновения лихорадки появлялись недомогание и сухой кашель; у 4,7% пациентов начало болезни было постепенным — манифестации симптомов гриппа в течение 1–2 сут предшествовал кашель, нередко с явлениями трахеита. Температура тела достигала максимальных значений на 1–2-е сутки: у 50,7% — $38,1–39,0$ °С; у 39,7% — $39,1–40,0$ °С. Пациенты с субфебрильной температурой составили 9,6%.

Клиническая картина пандемического гриппа имела ряд существенных особенностей, отличных от таковых эпидемического гриппа: практически у всех пациентов 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 непродуктивный кашель (95,2%), болезненный из-за развития трахеита (56,8%), сохранявшийся в течение нескольких недель. У отдельных пациентов имелись признаки бронхиальной гиперреактивности и поражения нижних дыхательных путей (мелких бронхов и бронхиол).

При осмотре больных отмечались бледность кожных покровов, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив, цианоз губ, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки с отеком языка и дужек, зернистость на мягком небе. У 60,3% пациентов определялся цианоз губ и слизистой оболочки мягкого неба. Этот симптом развивается вследствие нарушения микроциркуляции и часто встречается при гриппе даже при умеренно выраженной интоксикации. При аускультации в легких выслушивалось жесткое дыхание, нередко сухие хрипы. При рентгенографическом исследовании легких в первые 2 сут болезни определялись усиление сосудисто-интерстициального рисунка и умеренное расширение корней легких (при длительном кашле эти изменения сохранялись на второй и третьей неделях болезни). При исследовании сердечно-сосудистой системы определялись приглушенность тонов сердца, тахикардия и снижение систолического и диастолического АД. Показатели АД у большинства больных имели тенденцию к снижению.

Дисфункция кишечника — отличительная особенность гриппа А(H1N1)sw1 (по данным зарубежной научной литературы, диарея развивалась у 25–65% пациентов). Больных беспокоили 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 в сутки, но без признаков дегидратации.

В настоящей работе представлены результаты проведенного в России в 2009 г. многоцентрового исследования по оценке эффективности ингавирин при лечении гриппа, вызванного пандемическим вирусом гриппа А(H1N1)sw1. Основанием для клинического применения ингавирин у больных пандемическим гриппом явилась его противовирусная активность в отношении этого возбудителя *in vitro* [35].

Материалы и методы

Пациенты. В исследовании участвовали 194 госпитализированных пациента в возрасте 18–60 лет: 117 (60,3%) мужчин и 77 (29,7%) женщин. Критериями включения пациентов в исследование являлись лабораторное подтверждение гриппозной инфекции, выраженные симптомы болезни, температура тела не менее 38,0 °С и продолжительность заболевания до начала лечения не более 48 ч. Лица моложе 18 лет, беременные и пациенты с осложненной формой болезни исключались из исследования.

Пациенты ($n = 194$) были распределены в группы по виду лечения: в 1-й группе ($n = 152$) получали ингавирин в дозе 90 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней; во 2-й группе ($n = 42$) — осельтамивир по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Группу плацебо-контроля при пандемическом гриппе у госпитализированных больных не формировали по этическим соображениям. Однако под нашим наблюдением находились 30 пациентов, не получивших противовирусную терапию вследствие поздних сроков поступления в стационар (более 48 ч от момента начала болезни), у которых мы имели возможность оценить продолжи-

Демографическая и клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	Ингавирин ($n = 152$)	Осельтамивир ($n = 42$)
Возраст, годы	$24,0 \pm 9,2$ (18–60)	$22,3 \pm 4,4$ (18–33)
Мужчины	95 (62,5%)	22 (52,4%)
Женщины	57 (37,5%)	20 (47,6%)
Длительность заболевания до начала лечения, ч	$27,0 \pm 10,0$	$31,9 \pm 10,4$
Частота клинических симптомов:		
температура тела, °С:		
≥ 39,1	52 (34,2%)	8 (19,0%)
38–39	100 (65,8%)	34 (81,0%)
головная боль	123 (80,9%)	28 (66,7%)
слабость	152 (100%)	41 (97,6%)
кашель	149 (98,0%)	40 (95,2%)
трахеит	122 (80,3%)	28 (66,7%)
ринит	135 (88,8%)	36 (85,7%)

тельность некоторых симптомов заболевания. Пациенты в сравнимых группах получали симптоматические средства, исключая жаропонижающие препараты. Парацетамол или другие нестероидные противовоспалительные средства допускались для снятия симптомов, но не рекомендовались для повторного применения (прием этих препаратов фиксировался исследователем в индивидуальной карте).

Лабораторные методы. Исследовали образцы назальных смывов и парные сыворотки крови пациентов. В локальной вирусологической лаборатории с помощью метода обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией (ОТ-ПЦР) подтверждали диагноз гриппа.

Серологический метод диагностики заключался в определении специфических антител против антигенов вируса гриппа А различных подтипов и гриппа В в реакции торможения гемагглютинации (РТГА). Диагностическим считали четырехкратное увеличение титра антител в сыворотке крови, взятой у пациента в период реконвалесценции.

Дополнительным методом диагностики являлась изоляция вируса гриппа из назальных смывов методом биопробы на модели культуры клеток MDCK с добавлением ТРСК-трипсина (2 мкг/мл) и развивающихся куриных эмбрионов. Идентификацию и типирование вирусных изолятов проводили с помощью РТГА с панелью диагностических сывороток (ФГУ "НИИ гриппа" РАМН, Санкт-Петербург) против эталонных штаммов вируса гриппа А: эпидемического — A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), B/Florida/4/2006, B/Malaysia/2506/2004 (из диагностического набора ВОЗ) — и пандемического — A/Moscow-IV/01/2009 (H1N1)sw1 (полученный в ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздравсоцразвития РФ [5]) и A/Iowa/15/30 (HswN1) [36].

РНК вирусов гриппа А(H1N1)sw1 выявляли с помощью тест-систем "Influenza viruses A/B" и "Influenza virus A/H1-swine" ("АмплиСенс", Москва); ОТ-ПЦР в реальном времени для выявления специфической РНК вируса гриппа А(H1N1)sw1 (CDC, Атланта, США).

У всех пациентов, включенных в исследование, диагноз гриппа был подтвержден с помощью ОТ-ПЦР (100%), РТГА (64,4%) и изоляции вируса (25,1%).

Критериями эффективности ингавирин считали сроки нормализации температуры тела, продолжительность основных симптомов гриппа — головной боли, головокружения, слабости, кашля, трахеита, ринита — и уменьшение их интенсивности, а также частоту бактериальной суперинфекции, развившейся на фоне противовирусной терапии. Конечной точкой при оценке длительности симптомов считали отсутствие симптома болезни в течение 24 ч.

По демографическим данным, частоте клинических симптомов и срокам начала противовирусной терапии, сравниваемые группы были сопоставимы (см. таблицу).

Статистические методы. Значения измеряемых случайных величин представляли в форме $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — дисперсия оцениваемые по данной выборке. Достоверность различий средних значений оценивали с помощью t -теста Стьюдента: достоверным считалось различие с вероятностью альтернативной гипотезы $p < 0,05$ [37].

Результаты и обсуждение

Результаты этиотропного лечения противовирусными препаратами больных неосложненным гриппом свидетельствуют об уменьшении продолжительности периода лихорадки, интоксикации, катаральных симптомов и профилактике бактериальных осложнений. Так, анализ сроков нормализации температуры тела показал, что через 24 ч лечения она снизилась и оставалась стойко нормальной у 58 (38,2%) из 152 пациентов, при-

ингавирин, и у 17 (40,5%) из 42, принимавших осельтамивир ($p < 0,817$); через 36 ч — у 109 (71,7%) и 30 (71,4%) пациентов соответственно ($p < 0,970$). В отношении средних значений максимальной суточной температуры тела в динамике лечения ингавирин и осельтамивир достоверных различий также не установлено (рис. 1). Продолжительность периода ли-

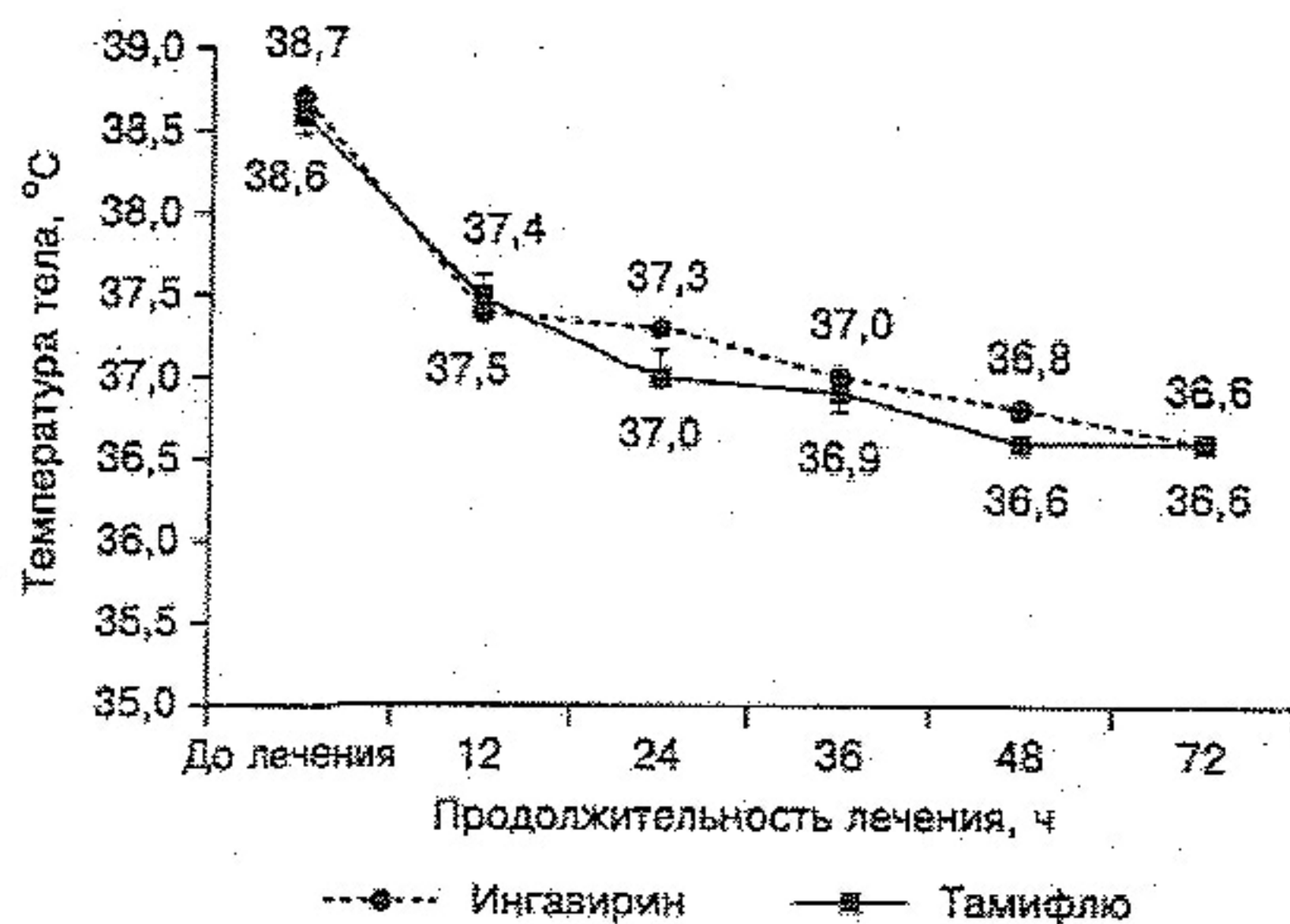


Рис. 1. Средние максимальные значения температуры тела в динамике лечения.

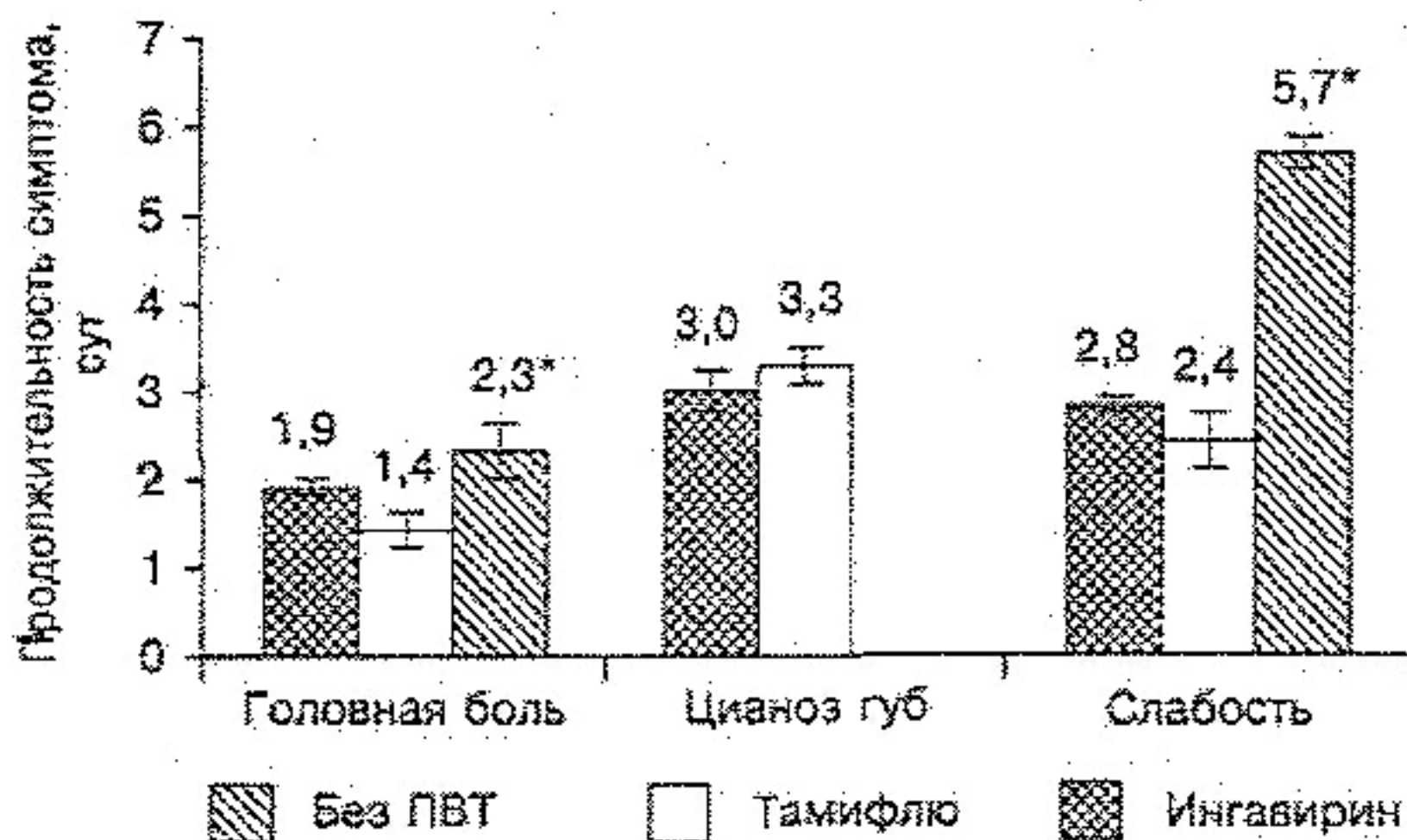


Рис. 2. Средняя продолжительность симптомов интоксикации. Здесь и на рис. 3 * — достоверность различий с группой пациентов, не получавших противовирусную терапию.

хорадки в группе пациентов, получавших ингавирин, составила $35,1 \pm 14,5$ ч, осельтамивир — $26,3 \pm 13,0$ ч ($p < 5 \cdot 10^{-3}$); у пациентов, не получавших противовирусные средства, — $92,7 \pm 28,0$ ч ($p_{\text{инт.}} < 5 \cdot 10^{-5}$ и $p_{\text{ос.}} < 5 \cdot 10^{-3}$ для ингавирин и осельтамивира соответственно).

Длительность головной боли у больных при лечении ингавирин составила $1,9 \pm 1,0$ сут, осельтамивиром — $1,4 \pm 0,6$ сут ($p < 8 \cdot 10^{-3}$), слабости — $2,8 \pm 1,4$ и $2,4 \pm 1,6$ сут ($p < 0,146$) соответственно. У пациентов, не получавших этиотропные препараты, продолжительность головной боли и слабости была больше — $2,3 \pm 1,1$ сут ($p_{\text{инт.}} < 0,071$; $p_{\text{ос.}} < 2 \cdot 10^{-3}$) и $5,7 \pm 2,7$ сут ($p_{\text{инт.}} < 7 \cdot 10^{-3}$; $p_{\text{ос.}} < 2 \cdot 10^{-3}$) соответственно (рис. 2).

В группах пациентов, получавших ингавирин и осельтамивир, продолжительность кашля ($4,3 \pm 1,3$ и $4,7 \pm 2,2$ сут; $p < 0,267$), трахеита ($2,3 \pm 1,1$ и $2,1 \pm 1,0$ сут; $p < 0,268$) и ринита ($3,1 \pm 1,4$ и $3,0 \pm 2,1$ сут; $p < 0,774$) были сопоставимы. В то же время у лиц, не получавших противовирусные препараты, средняя продолжительность кашля ($8,7 \pm 2,8$; $p_{\text{инт.}} < 3 \cdot 10^{-3}$; $p_{\text{ос.}} < 2 \cdot 10^{-3}$), трахеита ($7,4 \pm 3,1$; $p_{\text{инт.}} < 2 \cdot 10^{-3}$; $p_{\text{ос.}} < 5 \cdot 10^{-3}$) и ринита ($8,5 \pm 2,1$; $p_{\text{инт.}} < 2 \cdot 10^{-3}$; $p_{\text{ос.}} < 2 \cdot 10^{-3}$) была статистически значимо больше (рис. 3).

Противовирусная терапия у пациентов в обеих группах минимизировала риск развития бактериальных инфекций (острый бронхит, острый тонзиллит, острый синусит): из 152 пациентов, получавших ингавирин, осложнения зарегистрированы у 4 (2,6%), а при лечении осельтамивиром — у 1 (2,4%; $p < 0,941$). Из 30 больных, не получавших этиотропное противовирусное лечение, у 8 (26,7%) диагностированы вторичные инфекции ($p_{\text{инт.}} < 0,004$; $p_{\text{ос.}} < 0,006$).

Заключение

Грипп, вызванный пандемическим вирусом A(H1N1)sw1, имеет ряд клинических особенностей. Тяжелые формы гриппа, характеризующиеся прогрессирующим течением инфекции, поражением нижних отделов дыхательных путей с развитием дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-

синдрома, ранних пневмоний и деструктивных процессов в легких связывают с усилением $\alpha 2$ -рецепторной специфичности вируса. Тактика ведения пациентов с гриппом направлена на снижение риска развития тяжелых осложнений. Проведенные исследования показывают, что наибольший эффект противовирусной терапии достигается при назначении ее в первые 48 ч от момента появления симптомов гриппа.

Анализ результатов простого сравнительного исследования эффективности ингавирин при гриппе, вызванном пандемическим вирусом гриппа A(H1N1)sw1, свидетельствует о положительном клиническом эффекте препарата, выражающемся в достоверном сокращении периода лихорадки, продолжительности интоксикации, катаральных симптомов и профилактики осложнений по сравнению с аналогичными показателями в группе пациентов, не получавших противовирусные средства. У пациентов, принимавших осельтамивир, средняя продолжительность лихорадки была статистически значимо меньше, чем в группе пациентов, принимавших ингавирин. Однако в отношении продолжительности других симптомов — цианоза губ и слизистых оболочек, слабости, продолжительности кашля, трахеита и ринита — достоверных различий не отмечено.

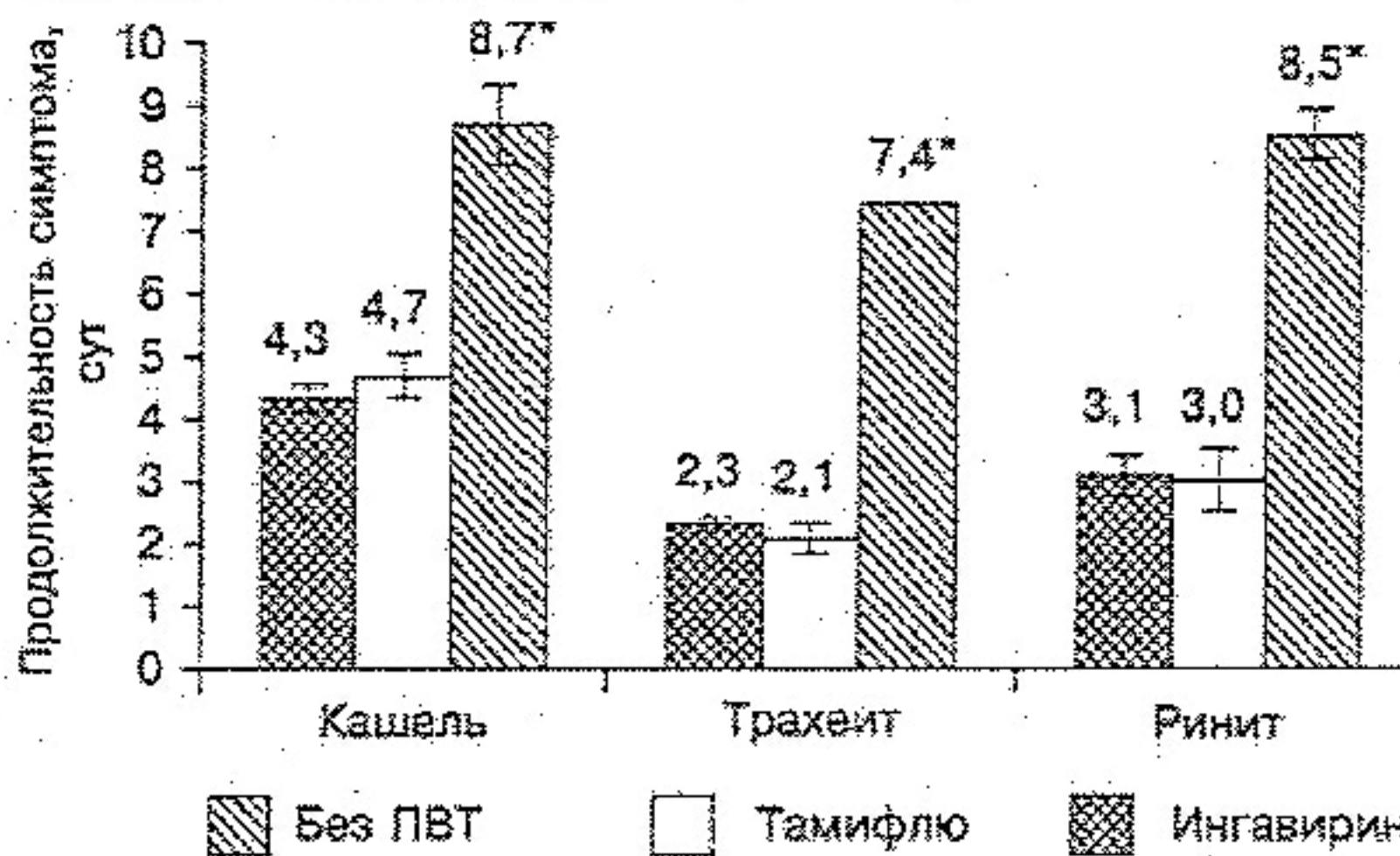


Рис. 3. Средняя продолжительность катаральных симптомов.

Положительный клинический эффект и сокращение частоты развития бактериальных осложнений у больных гриппом, получавших противовирусные препараты, позволяют считать проведение ранней этиотропной терапии противовирусными препаратами основным фактором профилактики и снижения риска развития тяжелых форм заболевания и летальных исходов. Несомненно, актуальна оценка эффективности ингавирин у пациентов с факторами риска тяжелого течения заболевания (дети, люди старше 65 лет с сопутствующими хроническими заболеваниями), а также у пациентов с тяжелой формой гриппа в более высоких дозах и в комбинации с препаратами, имеющими иной механизм противовирусного действия.

Накопленные к настоящему времени данные по клинической эффективности ингавирин являются основанием для выбора этого препарата при лечении больных гриппом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт ВОЗ: www.who.int.
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Письмо № 01/5578-10-32 "Об итогах пандемии гриппа A/H1N1/09 в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2009—2010 гг. и прогнозе на эпидсезон 2010—2011 гг." от 13.04.2010. М.: 2010.
3. Update: Influenza activity — United States, august 30, 2009—january 9, 2010. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2010; 59 (02): 38—43.
4. Официальный сайт CDC: www.cdc.gov.
5. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Прилипов А. Г. и др. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ N 2452 от 24.05.2009) первого штамма A/Moscow/01/2009 (H1N1)sw1, подобного свиному вирусу A(H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве. Вопр. вирусол. 2009; 54 (5): 10—14.
6. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом A/H1N1 sw1: клиника, диагностика, лечение: Метод. рекомендации / Львов Д. К., Мальцев Н. А., Колобухина Л. В. и др. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2009.
7. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Прилипов А. Г. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа A/H1N1 sw1 в рецептор-связывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинаина. Вопр. вирусол. 2010; 55 (4): 4—9.
8. 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.
9. Ye J., Sorrell E. M., Cai Y. et al. Variations in the hemagglutinin of the 2009 H1N1 pandemic virus: potential for strains with altered virulence phenotype? PLoS Pathog. 2010; 6 (10):

10. Гамбарян А. С. Три рецептора вируса гриппа. В кн.: Медицинская вирусология. М.: ИПВЭ РАМН; 2007; т. XXIV: 245—254.
11. Гамбарян А. С., Марштина В. П., Солодарь Т. А. и др. Различная рецепторная специфичность вирусов гриппа уток и кур и ее отражение в составе сиалозидов на хозяйских клетках и муцинах. *Вопр. вирусол.* 2006; 51 (4): 24—32.
12. Gambaryan A. S., Tuzikov A. B., Pazyulina G. V. et al. H5N1 chicken influenza viruses display a high binding affinity for the Neu5Ac α 2-3Gal β 1-4(6-HSO $_3$)GlcNAc receptor. *Virology* 2004; 326 (2): 310—316.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Pivpankaew 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.
17. 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.
18. 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.
19. Садов А. А. Эпидемический грипп. Л.; 1927.
20. Lederberg J. Infectious diseases as an evolutionary paradigm. *Emerg. Infect. Dis.* 1997; 3 (4): 1—9.
21. Львов Д. К., Яшуклов К. Б., Прилипов А. Г. и др. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицине и аспарагине в рецептор-связывающем сайте геммагглютинина в вариантах пандемического вируса гриппа А H1N1 sw1 от больных с летальным исходом и со среднетяжелой формой заболевания. *Вопр. вирусол.* 2010; 55 (3): 15—18.
22. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Прилипов А. Г. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А/H1N1 sw1 в рецептор-связывающем сайте субъединицы HA1 геммагглютинина. *Вопр. вирусол.* 2010; 55 (4): 4—9.
23. Чучалин А. Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты). *Пульмонология* 2010; (Прил.: Грипп А/H1N1: уроки пандемии): 3—8.
24. Щелканов М. Ю., Львов Д. Н., Федякина И. Т. и др. Динамика распространения пандемического гриппа А/H1N1 sw1 на Дальнем Востоке в 2009 г. *Вопросы вирусологии.* 2010; 55 (3): 10—15.
27. Bartlett J. G. 2009 H1N1 influenza — just the facts: clinical features and epidemiology. <http://www.medscape.com/resource/influenza>. Posted: 09/25/2009.
28. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Щелканов М. Ю. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа А(H1N1)v в России. *Вопр. вирусол.* 2010; 55 (3): 4—9.
29. Chang T. T., Sun M. F., Chen H. Y. et al. Screening from the world's largest TCM database against H1N1 virus. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2011; 28 (5): 773—786.
30. Yates L., Pierce M., Stephens S. et al. Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant. *Health Technol. Assess.* 2010; 14 (34): 109—182.
31. WHO. Guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses revised february 2010 Part I, II. Recommendations. Geneva, 2010.
32. Львов Д. К., Прокудина Е. Н., Семенова Н. П., Небольсин В. Е. Влияние противовирусного препарата Ингавирин® на внутриклеточные преобразования и импорт в ядро нуклеокапсидного белка вируса гриппа А. *Вопр. вирусол.* 2010; 55 (5): 17—20.
33. 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.
34. 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.
35. 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; 54 (3—4): 15—17.
36. Shope R. E. Swine influenza: III. Filtration experiments and etiology. *J. Exp. Med.* 1931; 54: 373—385.
37. Айвазян С. А., Мхитарян В. С. Теория вероятностей и прикладная статистика. М.: Мир; 2001.

Получила 06.04.11