



Д.И.ИВАНОВСКИЙ

# ВОПРОСЫ ВИРУСОЛОГИИ

PROBLEMS OF VIROLOGY

Приложение 1

2012

Специальный выпуск,  
посвящённый 120-й годовщине  
со дня открытия вирусов  
русским ученым Д. И. Ивановским



издательство  
"МЕДИЦИНА"

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Российская академия медицинских наук  
Отделение профилактической медицины  
Научный совет по вирусологии РАМН  
ФГБУ "НИИ вирусологии им. Ивановского" Минздрава России



# **Рождение и развитие вирусологии – история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций**

**Научные обзоры участников конференции, посвящённой 120-ой  
годовщине со дня открытия вирусов  
русским учёным Д.И. Ивановским**

**11 октября 2012 г.**

Под редакцией академика РАМН Д.К. Львова  
и члена-корреспондента РАМН Л.В. Урываева



**Дмитрий Иосифович Ивановский**

(1864 – 1920)

русский учёный – основатель вирусологии

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>Львов Д.К.</i> Рождение и развитие вирусологии – история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций . . . . .	5
<b>Жданов В.М.</b> , <i>Львов Д.К., Забережный А.Д.</i> Место вирусов в биосфере . . . . .	21
<i>Зверев В.В., Юминова Н.В.</i> Вакцинопрофилактика вирусных инфекций от Э.Дженнера до настоящего времени . . . . .	33
<i>Медуницын Н.В., Миронов А.Н.</i> Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцинации . . . . .	43
<i>Урываев Л.В., Альховский С.В., Самохвалов Е.И., Беляев А.М., Бурцева Е.И., Воркунова Г.К., Гребенникова Т.В., Гущина Е.А., Забережный А.Д., Иванова В.Т., Иванова М.В., Ионова К.С., Латышев О.Е., Манькин А.А., Носик Д.Н., Парасюк Н.А., Алипер Т.И., Зверев В.В., Львов Д.К.</i> Вирусы как объекты и инструменты нанобиотехнологий . . . . .	52
<i>Погодина В.В., Карань Л.С., Левина Л.С., Колясникова Н.М., Герасимов С.Г., Маленко Г.В.</i> 75-летие открытия вируса клещевого энцефалита. Сравнение ранних изолятов (1937–1945) и современных штаммов возбудителя . . . . .	66
<i>Дроздов С.Г., Иванова О.Е.</i> Полиомиелит . . . . .	76
<i>Дерябин Н.Г.</i> Гепатит С: современное состояние и перспективы . . . . .	91
<i>Урываев Л.В., Бобкова М.Р., Лаповок И.А.</i> ВИЧ-инфекция – вызов человечеству. Есть ли шансы победить? . . . . .	104
<i>Алипер Т.И., Забережный А.Д., Гребенникова Т.В.</i> Африканская чума свиней в Российской Федерации . . . . .	127
<i>Киселев О.И., Львов Д.К.</i> На пути предсказательного конструирования пандемических вирусов гриппа типа А . . . . .	137
<i>Каверин Н.В., Руднева И.А., Тимофеева Т.А., Игнатиева А.В.</i> Антигенная структура гематоглининина вируса гриппа А . . . . .	148
<i>Щелканов М.Ю., Львов Д.К.</i> Новый субтип вируса гриппа А от летучих мышей и новые задачи эколого-вирусологического мониторинга . . . . .	159
<i>Ершов Ф.И.</i> Современный арсенал противовирусных препаратов . . . . .	169
<i>Галегов Г.А., Андропова В.Л., Колобухина Л.В., Львов Н.Д.</i> Специфическая лекарственная терапия распространённых и социально-значимых вирусных инфекций человека . . . . .	180
<i>Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Прошина Е.С., Кириллов И.М., Крузькова И.С., Богданова В.С., Меркулова Л.Н., Федякина И.Т., Самохвалов Е.И., Вартанян Р.В., Бурцева Е.И., Лаврищева В.В., Аристова В.А., Маркова Н.В., Базарова М.В., Бойцов П.В., Маликов В.Е., Келли Е.И., Арсеньева Т.В., Амброси О.Е., Авдеев С.Н., Суточникова О.А., Малышев Н.А., Чучалин А.Г., Львов Д.К.</i> Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа А (H1N1) pdm09 . . . . .	189

## CONTENT

<i>Lvov D.K.</i> Birth and development of Virology – the history of emerging-reemerging viral infection investigations . . . . .	5
<b>Zhdanov V.M.</b> , <i>Lvov D.K., Zaberezhny A.D.</i> The place of viruses in the biosphere . . . . .	21
<i>Zverev V.V., Yuminova N.V.</i> Vaccines. Prevention of viral infections from E. Jenner to date . . . . .	33
<i>Medunitsyn N.V., Mironov A.N.</i> Vaccines. New approaches for the enhancement of vaccination efficiency and safety . . . . .	43
<i>Uryvaev L.V., Alkhovsky S.V., Samokhvalov E.I., Belyaev A.M., Burtzeva E.I., Vorkunova G.K., Grebennikova T.V., Gu-shina E.A., Zaberezhny A.D., Ivanova V.T., Ivanova M.V., Ionova K.S., Latyshchev O.E., Manykin A.A., Nosik D.N., Parasjuk N.A., Aliper T.I., Zverev V.V., Lvov D.K.</i> Viruses as objects and instruments in nanobiotechnology . . . . .	52
<i>Pogodina V.V., Karan L.S., Levina L.S., Kolyasnikova N.M., Gerasimov S.G., Malenko G.V.</i> 75-anniversary of the tick-borne encephalitis discovery. Comparison of historical (1937–1945) and modern strains of tick-borne encephalitis virus . . . . .	66
<i>Drozdoz S.G., Ivanova O.E.</i> Poliomyelitis . . . . .	76
<i>Deryabin P.G.</i> Hepatitis C: current state and prospects . . . . .	91
<i>Uryvaev L.V., Bobkova M.R., Lapovok I.A.</i> HIV-infection – a challenge to humanity. Are there reasons to be optimistic? . . . . .	104
<i>Aliper T.I., Zaberezhny A.D., Grebennikova T.V.</i> African swine fever in Russian Federation . . . . .	127
<i>Kiselev O.I., Lvov D.K.</i> On the way predictive design of pandemic influenza virus type A . . . . .	137
<i>Kaverin N.V., Rudneva I.A., Timofeeva T.A., Ignatieva A.V.</i> Antigenic structure of influenza A virus hemagglutinin . . . . .	148
<i>Shchelkanov M.Yu., Lvov D.K.</i> New subtype of influenza A virus from bats and new tasks for ecologo-virological monitoring . . . . .	159
<i>Ershov F.I.</i> Modern classes of antiviral drugs . . . . .	169
<i>Galegov G.A., Andronova V.L., Kolobukhina L.V., Lvov N.D.</i> Specific and effective drug therapy for widely distributed viral infections of humans . . . . .	180
<i>Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Yu., Proshina E.S., Kirillov I.M., Kruzhkova I.S., Bogdanova V.S., Merkulova L.N., Fedyakina I.T., Samokhvalov E.I., Vartanyan R.V., Burtseva E.I., Lavrishcheva V.V., Aristova V.A., Markova N.V., Bazarova M.V., Boitsov P.V., Malikov V.E., Kelly E.I., Arseneva T.V., Ambrosi O.E., Avdeev S.N., Sutochnikova J.A., Malyshev N.A., Chuchalin A.G., Lvov D.K.</i> Clinic and pathogenetic peculiarities and optimization of antiviral therapy of pandemic influenza A (H1N1) pdm09 . . . . .	189

13. *Graitcer S.B., Gubareva L., Kamimoto L., et al.* Characteristics of patients with oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009, United States, 2010-11 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – V. 17. – P. 255–257.
14. *Gubareva L.V., Trujillo A.A., Okomo-Adhiambo M., et al.* Comprehensive assessment of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus drug susceptibility in vitro // *Antivir. Ther.* – 2010. – V. 15. – P. 1151–1159.
15. *Hicks C., Gulick R.M.* Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor // *Clinical Infect. Dis.* – 2009. – V. 48. – P. 931–939.
16. *Kimberlin D.W., Whitley R.J.* Antiviral therapy of HSV-1 and -2 // In: *Human herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis* / Eds.: A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski, P.S. Moore, B. Roizman, R. Whitley, K. Yamanishi. – Cambridge: Cambridge University Press, 2007. – P. 1141-1160.
17. *Pawlotsky J.M.* New antiviral agents for Hepatitis C // *F1000 Biol. Rep.* – 2012. – V. 4. – N 5. – P. 1-7.
18. *Razonable R.R.* Antiviral drugs for viruses other than Human Immunodeficiency virus // *Mayo. Clin. Proc.* – 2011. – V. 86. – P. 1009–1026.
19. *Richmont D.D.* Antiviral drug resistance. – Chichester, 1996. – 218 p.
20. *Storms A.D., Gubareva L.V., Su S., et al.* Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus infections, United States, 2010-11 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2012. – V. 18. – P. 308–311.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

Колобухина Л.В.<sup>1</sup>, Щелканов М.Ю.<sup>1</sup>, Прошина Е.С.<sup>1</sup>, Кириллов И.М.<sup>1</sup>,  
 Кружкова И.С.<sup>1</sup>, Богданова В.С.<sup>1</sup>, Меркулова Л.Н.<sup>1</sup>, Федякина И.Т.<sup>1</sup>,  
 Самохвалов Е.И.<sup>1</sup>, Варганян Р.В.<sup>2</sup>, Бурцева Е.И.<sup>1</sup>, Лаврищева В.В.<sup>1</sup>, Аристова В.А.<sup>1</sup>,  
 Маркова Н.В.<sup>1</sup>, Базарова М.В.<sup>2</sup>, Бойцов П.В.<sup>2</sup>, Маликов В.Е.<sup>2</sup>, Келли Е.И.<sup>2</sup>,  
 Арсеньева Т.В.<sup>2</sup>, Амброси О.Е.<sup>2</sup>, Авдеев С.Н.<sup>3</sup>, Суточникова О.А.<sup>3</sup>, Малышев Н.А.<sup>2</sup>,  
 Чучалин А.Г.<sup>3</sup>, Львов Д.К.<sup>1</sup>

### Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа А (H1N1) pdm09

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Министерства здравоохранения РФ;

<sup>2</sup> Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы;

<sup>3</sup> ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА РФ

В работе представлены результаты проспективного открытого сравнительного клинического исследования эффективности Ингавирина® (n=184) и Тамифлю® (n=67) для лечения гриппа А (H1N1) pdm09, выполненного в период эпидемического подъёма заболеваемости 2010–2011 гг.. Полученные данные подтверждают необходимость раннего противовирусного лечения и свидетельствуют о том, что Ингавирин® является эффективным противовирусным средством для лечения гриппа А (H1N1) pdm09, не уступающим Тамифлю®.

Ключевые слова: грипп, грипп А (H1N1) pdm09, противовирусная терапия, Ингавирин, имидазолитанамид пентадиновой кислоты, Тамифлю, озельтамивир.

Kolobukhina L.V.<sup>1</sup>, Shchelkanov M.Yu.<sup>1</sup>, Proshina E.S.<sup>1</sup>, Kirillov I.M.<sup>1</sup>, Kruzhkova I.S.<sup>1</sup>, Bogdanova V.S.<sup>1</sup>, Merkulova L.N.<sup>1</sup>, Fedyakina I.T.<sup>1</sup>, Samokhvalov E.I.<sup>1</sup>, Vartanyan R.V.<sup>2</sup>, Burtseva E.I.<sup>1</sup>, Lavrishcheva V.V.<sup>1</sup>, Aristova V.A.<sup>1</sup>, Markova N.V.<sup>1</sup>, Bazarova M.V.<sup>2</sup>, Boitsov P.V.<sup>2</sup>, Malikov V.E.<sup>2</sup>, Kelly E.I.<sup>2</sup>, Arseneva T.V.<sup>2</sup>, Ambrosi O.E.<sup>2</sup>, Avdeev S.N.<sup>3</sup>, Sutochnikova J.A.<sup>3</sup>, Malyshev N.A.<sup>2</sup>, Chuchalin A.G.<sup>3</sup>, Lvov D.K.<sup>1</sup>

## Clinic and pathogenetic peculiarities and optimization of antiviral therapy of pandemic influenza A (H1N1) pdm09

<sup>1</sup> D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Russian Ministry of public health;

<sup>2</sup> Clinical infection hospital N 1, Healthcare Department of Moscow;

<sup>3</sup> Institute of Pulmonology, Russian Federal medico-biological agency

---

Results of prospective open comparing clinical investigation of Ingavirin<sup>®</sup> (n=184) and Tamiflu<sup>®</sup> (n=184) efficiency for influenza A (H1N1) pdm09 therapy performed during 2010–2011 epidemiological season are presented. Data obtained confirm the necessity of early stage antiviral treatment and testify that Ingavirin<sup>®</sup> is effective antiviral drug being comparable with Tamiflu<sup>®</sup>.

---

Ключевые слова: *influenza, influenza A (H1N1) pdm09, antiviral therapy, Ingavirin, imidazolyl ethanamide pentandioic acid, Tamiflu, oseltamivir.*

Пандемические штаммы вируса гриппа А (H1N1) pdm09 имеют широкий спектр рецепторной специфичности и обладают способностью взаимодействовать с клеточными рецепторами как  $\alpha 2-3$ -типа (что свойственно штаммам вируса гриппа А птиц), так и  $\alpha 2-6$ -типа (что характерно для эпидемических штаммов) [22, 23, 26]. Это позволяет вирусу поражать не только эпителиальные клетки слизистой верхних дыхательных путей, имеющие на внешней мембране  $\alpha 2-6$ -сиалозиды, но и альвеолярные эпителиоциты, содержащие  $\alpha 2-3$ -сиалозиды, и вызывать первичную вирусную пневмонию с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и тяжёлую острую дыхательную недостаточность (ОДН) [14–17, 19, 24].

Вирус гриппа А (H1N1) pdm09 чувствителен к Тамифлю<sup>®</sup>, Занамивиру<sup>®</sup>, Ингавирину<sup>®</sup> и Арбидолу<sup>®</sup>; устойчивость к препаратам адамантанового ряда – Ремантадину и Амантадину – связана с мутациями в 31-ом сайте вирусного белка М2 [13, 15, 17, 24].

Ингавирин<sup>®</sup> – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты – оригинальный отечественный препарат, противовирусное действие которого обусловлено нарушением олигомеризации белка NP вируса гриппа А и задержки его ядерно-цитоплазматического транспорта [20]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* была доказана противовирусная активность Ингавирина<sup>®</sup> в отношении вирусов гриппа А (H3N2) [9], А (H5N1) [11], А (H1N1) pdm09 [2, 3, 12, 21] и В [10]. Ранее нами была показана эффективность и безопасность Ингавирина<sup>®</sup> при гриппе у госпитальных больных в открытом рандомизированном плацебо-контролируемом сравнительном исследовании [4–8]. В 2008 г. Ингавирин<sup>®</sup> зарегистрирован в Российской Федерации в качестве противовирусного препарата для лечения гриппа у взрослых (РУ №ЛСР-006330/08).

Целью настоящей работы является анализ клинико-патогенетических особенностей пандемического гриппа А (H1N1) pdm09 и оценка эффективности Ингавирина<sup>®</sup> в сравнении с Тамифлю<sup>®</sup> в лечении взрослых больных.

## Материалы и методы.

**Пациенты.** В период эпидемического подъёма заболеваемости 2010–2011 гг., начиная с 47 нед., проводили мониторинг заболеваемости гриппом. С этой целью анализировали назальные смывы (методом ОТ-ПЦР) у госпитализированных пациентов в ИКБ № 1. Обследовано 3 096 человек с клиническими симптомами ОРВЗ.

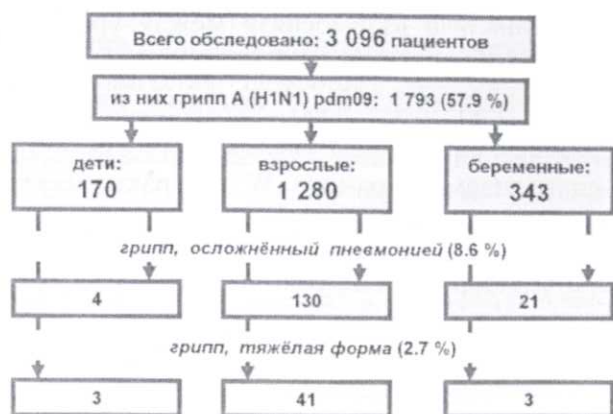


Рисунок 1. Характеристика больных гриппом А (H1N1) pdm09, госпитализированных в ИКБ № 1 в эпидсезоне 2010–2011 гг..

30 (63.8 %) из них потребовалось лечение в отделении реанимации. Умерли 9 человек (летальность 0.5 %; среди тяжёлых больных – 19.1 %).

В окончательный анализ эффективности противовирусной терапии включили 281 пациента со среднетяжёлой формой гриппа. В исследовании приняли участие невакцинированные от гриппа взрослые (18–60 лет) с выраженными симптомами болезни, температурой тела не менее 38°C и длительностью заболевания не более 48 ч. Рандомизацию пациентов на 2 группы по виду лечения осуществляли по мере их поступления в стационар. Больные I группы (n=184) получали Ингавирин® по 90 мг / сут. однократно в течение 5 сут.; II группы (n=67) – Тамифлю® по 75 мг дважды в сут. в течение 5 сут..

Оценка клинической эффективности противовирусных препаратов проводилась по срокам нормализации температуры, уменьшению интоксикации и катаральных симптомов, динамике вирусной нагрузки, а также частоте развития бактериальной инфекции. При оценке длительности симптомов конечной точкой считали отсутствие симптома болезни в течение 24 ч.

**Противовирусные химиопрепараты.** Ингавирин® (имидазолитетанамид пентандиовой кислоты) (ОАО «Валента Фарм», Россия); капсулы 90 мг. Тамифлю® (озельтамивир) («Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд», Швейцария); капсулы 75 мг.

**Дизайн клинического исследования эффективности противовирусных препаратов:** проспективное открытое сравнительное. Группу контроля не формировали по этическим соображениям. С целью сравнения групп по основным критериям эффективности были проанализированы истории болезни 30 пациентов, не получавших противовирусную терапию. Всем пациентам проводили симптоматическую терапию, исключая жаропонижающие средства. При температуре тела 39.0°C и выше для облегчения симптомов рекомендовали парацетамол 500 мг однократно, и этот факт фиксировали в индивидуальной регистрационной карте (ИРК).

Исследование проводили в соответствии с этическими нормами, предусмотренными Декларацией XVIII Всемирной медицинской ассамблеи (Хельсинки, июнь 1964 г.).

**Лабораторные методы исследований** – диагностика гриппа и дифференциальная диагностика гриппа А (H1N1) pdm09 методами ОТ-ПЦР в режиме реального времени, изоляция и идентификация вирусных штаммов – проводились по стандартным методикам [13–19].

Этиологическая роль пандемического гриппа А (H1N1) pdm09, была подтверждена у 1 793 (57.9 %) пациентов в возрасте от 3 мес. до 76 лет (рис. 1). Среди взрослых 98.0 % составляли лица до 50 лет, из них 79.4 % – от 20 до 39 лет. Из 1 616 взрослых больных мужчин было 549 (34.0 %), женщин – 1 067 (66.0 %), из которых беременных – 343 (32.1 %). Из 177 детей 139 (78.5 %) были в возрасте от 3 мес. до 6 лет. Пациенты госпитализировались в различные сроки от начала болезни: от нескольких часов до 12 сут. У 1 746 (97.4 %) пациентов заболевание протекало в среднетяжёлой форме, у 47 (2.6 %) – в тяжёлой, причём

*Изучение рецепторной специфичности изолированных штаммов* проводили по ранее описанной методике твёрдофазного сиалозидного анализа с использованием 9 синтетических сиалополигликанов: 3'-сиалил-лактоза (3'SL), 3'-сиалил-лактозамин (3'SLN), 6-Su-3'-сиалил-лактозамин (6-Su-3'SLN), сиалил-Левис-а (SLe<sup>a</sup>), сиалил-Левис-х (SLe<sup>x</sup>), сиалил-Левис-с (SLe<sup>c</sup>), 6'-сиалил-лактоза (6'SL), 6'-сиалил-лактозамин (6'SLN), 6-Su-6'-сиалил-лактозамин (6-Su-6'SLN) [13, 14, 17–19]. Для анализа взаимосвязи между уровнем рецепторной специфичности к  $\alpha$ 2-3/ $\alpha$ 2-6-сиалозидам и тяжестью заболевания, мы использовали ранее введённый [18] безразмерный параметр  $W_{3/6}$ , который является отношением среднего значения реактивности к неразветвленным  $\alpha$ 2-3-сиалозидам и среднего значения реактивности к неразветвленным  $\alpha$ 2-6-сиалозидам. Параметр  $W_{3/6}$  характеризует превышение  $\alpha$ 2-3- над  $\alpha$ 2-6-специфичностью: если  $W_{3/6} \ll 1$ , то доминирует  $\alpha$ 2-6-специфичность; если  $W_{3/6} \gg 1$ , то доминирует  $\alpha$ 2-3-специфичность; если  $W_{3/6} \approx 1$ , то имеет место смешанная рецепторная специфичность.

### Результаты и обсуждение.

В эпидсезоне 2010–2011 г. от пациентов, госпитализированных в ИКБ № 1, было изолировано 207 штаммов вируса гриппа А (H1N1) pdm09 [16], и для 41 из них были исследованы спектры рецепторной специфичности (CPC) [14, 18]. Способность пандемического вируса гриппа А инфицировать нижние дыхательные пути и вызывать развитие первичной тяжёлой вирусной пневмонии [1, 6, 22] связана с повышением специфичности к  $\alpha$ 2-3-сиалозидам и увеличением значения  $W_{3/6}$  [18]. Анализ взаимосвязи клинической формы заболевания с коэффициентом рецепторной специфичности  $W_{3/6}$  выявил положительную корреляцию между тяжёлым и/или осложнённым гриппом и величиной  $W_{3/6}$  (табл. 1): из 14 штаммов от пациентов с тяжёлой формой гриппа первичная вирусная пневмония была диагностирована в 10 (71,4 %) случаях (8 – летальных), для которых  $W_{3/6} \geq 1,5$ . Однако, у 2 (28,6 %) пациентов (1 – летальный) с тяжёлой формой гриппа, осложнённой вторичной вирусно-бактериальной пневмонией, развившейся после 7 сут. болезни, был определён  $W_{3/6} < 1,0$ . Кроме того, для штаммов, изолированных из секционного материала в эпидсезон 2010–2011 гг., выявлена зависимость между увеличением значения  $W_{3/6}$  и уменьшением продолжительности болезни: 6,3 сут. при  $W_{3/6} \geq 1,5$ ; 7,0 сут. при  $1,5 > W_{3/6} \geq 1,0$ ; 10,0 сут. при  $W_{3/6} < 1,0$ .

Таблица 1. Взаимосвязь коэффициента рецепторной специфичности  $W_{3/6}$  с клинической формой заболевания в эпидсезоне 2010–2011 гг.

Клиническая форма гриппа	Значения коэффициента рецепторной специфичности			ВСЕГО:
	$W_{3/6} < 1,0$	$1,0 \leq W_{3/6} < 1,5$	$1,5 \leq W_{3/6}$	
тяжёлая	2 (20,0 %)	2 (12,5 %)	10 (66,7 %)	14 (34,1 %)
среднетяжёлая, осложнённая бактериальной инфекцией	2 (20,0 %)	6 (37,5 %)	2 (13,3 %)	10 (24,4 %)
среднетяжёлая неосложнённая	6 (60,0 %)	8 (50,0 %)	3 (20,0 %)	17 (41,5 %)
<b>ИТОГО:</b>	<b>10</b> (100 %)	<b>16</b> (100 %)	<b>15</b> (100 %)	<b>41</b> (100 %)



Анализ летальных случаев выявил поздние сроки (4–14 сут.) госпитализации больных (72.2 %) и начала специфической противовирусной терапии (76.4 %). Больные поступали в отделение реанимации на  $6.6 \pm 3.0$  сут. с симптомами прогрессирующей ОДН и ОРДС, причиной которых во всех случаях являлась пневмония. При рентгенографии грудной клетки выявлялись двусторонние мультидолевые сливные лёгочные инфильтраты, в ряде случаев присутствовал плевральный выпот [17]. У всех умерших больных имелись признаки полиорганной недостаточности: острая почечная недостаточность, острый миоперикардит, тромбоэмболия лёгочной артерии, сепсис. Глубокая лейкопения ( $1.2 - 3.0 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$ ) и тромбоцитопения ( $65 - 110 \cdot 10^{12} \text{ л}^{-1}$ ), высокие значения лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, креатинина часто являлись маркерами неблагоприятного исхода заболевания. В группе умерших пациентов потребность в искусственной вентилиации лёгких (ИВЛ) составила 100 %, продолжительность которой находилась в интервале от нескольких часов до 12 сут. (в среднем, 4.9 сут.). При проведении ИВЛ использовали принцип протективной вентилиации лёгких (малых объёмов), при которой  $P_{\text{PLAT}}$  не превышало 35 см. вод. ст. Летальный исход наступал на 1–2 сут. ИВЛ у 55.5 %, на 3–5 сут. – у 22.2 %, на 7–14 сут. – у 23.3 %. Основной причиной смерти являлась лёгочно-сердечная недостаточность, и важно подчеркнуть, что присоединение бактериальной инфекции не являлось определяющей в патогенезе заболевания.

Основным фактором, отягчающим течение гриппа А (H1N1) pdm09, являлись сопутствующие заболевания, среди которых преобладали болезни сердца и сосудов (46.1 %), сахарный диабет (19.7 %), хроническая обструктивная болезнь лёгких и бронхиальная астма (14.5 %), хронический алкоголизм (13.2 %) и метаболический синдром (48.7 %).

При исследовании аутопсийного материала макроскопически отмечалась картина геморрагического трахеобронхита с метаплазией эпителия, причём процесс носил тотальный характер. Имели место гиперплазия пульпы селезёнки, геморрагический панкреатит и катарально-геморрагический энтероколит. При гистологическом исследовании материалов от больных, умерших до 10 сут. болезни, по контуру альвеол выявлялись гиалиновые мембраны, после 16 сут. – плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия с исходом в интерстициальный фиброз лёгких.

В клинической картине неосложнённого гриппа доминировали симптомы интоксикации и поражения дыхательных путей. Начало болезни острое, однако у части пациентов уже за 1.0–1.5 сут. отмечали недомогание, першение в горле, покашливание. Повышение температуры сопровождалось ознобом (96.5 %), максимальные её значения регистрировали, как правило, к концу первых суток болезни:  $38.0 - 38.9 \text{ }^\circ\text{C}$  – у 66.7 %;  $39.0 - 40.0 \text{ }^\circ\text{C}$  – у 33.3 %. Головная боль (82.5 %) локализовалась в лобно-височной области и часто сопровождалась головокружением (63.2 %). Ведущими симптомами являлись слабость (100 %), цианоз губ и слизистой оболочки мягкого нёба ротоглотки (100 %), ломота (82.5 %), у части больных наблюдалась тошнота (40.4 %), рвота (19.3 %). Диарея в первые двое суток отмечена у 5 % среднетяжёлых и 10 % – тяжёлых больных. Бронхитический синдром, характерный для пандемического гриппа [1, 7, 22], проявлялся болезненным из-за трахеита (77.2 %) непродуктивным кашлем (96.5 %), который был длительным – до 2–3 нед.

Актуальность выбора эффективных противовирусных препаратов для лечения гриппа подчёркивается отсутствием у пандемического варианта вируса чувствительности к известным производным адамантанового ряда – Римантадину и Амантадину – что связано с наличием мутации S31N в вирусном белке М2, формирующем протонные каналы, функционирование которых необходимо для слияния липидных мембран вириона и эндосомы.

Противовирусную терапию больные со среднетяжёлой формой гриппа получали, начиная с 1-го дня госпитализации ( $2.6 \pm 1.1$  сут. от начала болезни) (90.8 %): 53.8 % – Тамифлю<sup>®</sup>, 32.1 % – Ингавирин<sup>®</sup>, 14.1 % – Арбидол<sup>®</sup> (в том числе в комбинации с Кагоцелом<sup>®</sup> – 1.0 %).

Среди тяжёлых пациентов, поступивших в ОАР (отделение анестезиологии и реанимации), отмечено позднее (на 3-10 сут. болезни;  $6.6 \pm 3.0$  сут.) начало противовирусной терапии. Все пациенты получали Тамифлю® в комбинации с Ингавирином® в двойных суточных дозах. Среди умерших в 76.0 % случаев противовирусные препараты были назначены после 4 сут. болезни; в то же время, в группе выживших лечение в первые 72 ч от начала болезни получили 55.5 % пациентов.

Оптимальным сроком, при котором можно получить клинический эффект от противовирусной терапии, по мнению большинства исследователей, является первые 48 ч болезни – время экспоненциального возрастания вирусной нагрузки до начала элиминации вируса под действием иммунного ответа [5, 7, 8, 22, 27–30].

В нашем исследовании мы провели анализ клинической эффективности Ингавирина® в сравнении с Тамифлю® у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний, госпитализированных в первые 48 ч болезни. Демографические и клинические параметры анализировали в каждой из групп, в которые пациенты с лабораторно подтверждённым диагнозом были рандомизированы в первые сутки пребывания в стационаре. Существенные различия между группами отсутствовали (табл. 2).

Таблица 2. Демографическая и клиническая характеристика больных гриппом А (H1N1) pdm09, включённых в исследование, до начала противовирусной терапии.

Клинические симптомы	Исследуемые группы		
	I группа Ингавирин® (n = 184)	II группа Тамифлю® (n = 67)	III группа без ПВТ (n = 30)
Средний возраст	25.4 ± 8.8 (18 – 60)	23.4 ± 6.0 (18 – 54)	22.5 ± 5.2 (15 – 33)
Мужчин	127 (69.0 %)	47 (70.1 %)	13 (43.3 %)
Женщин	57 (31.0 %)	20 (29.9 %)	17 (56.7 %)
Длительность заболевания до начала лечения (ч)	26.5 ± 10.1 (6 – 48)	31.2 ± 10.4 (12 – 48)	> 48*
Средняя температура тела при поступлении (°C)	38.8 ± 0.6	38.7 ± 0.5	38.3 ± 0.8*
Головная боль	149 (81.0 %)	49 (73.1 %)	21 (70.0 %)
Головокружение	121 (65.8 %)	41 (61.2 %)	19 (63.3 %)
Боли в мышцах	169 (91.8 %)	63 (94.0 %)	23 (76.7 %)
Тошнота / рвота	43 (23.4 %)	19 (28.4 %)	7 (23.3 %)
Слабость	184 (100 %)	66 (98.5 %)	30 (100 %)
Цианоз слизистой ротоглотки и губ	180 (97.8 %)	65 (97.0 %)	30 (100 %)
Кашель	181 (98.4 %)	64 (95.5 %)	30 (100 %)
Трахеит	145 (78.8 %)	49 (73.1 %)	21 (70.0 %)
Ринит	160 (87.0 %)	60 (89.6 %)	26 (86.7 %)

\* Больные не получали противовирусную терапию

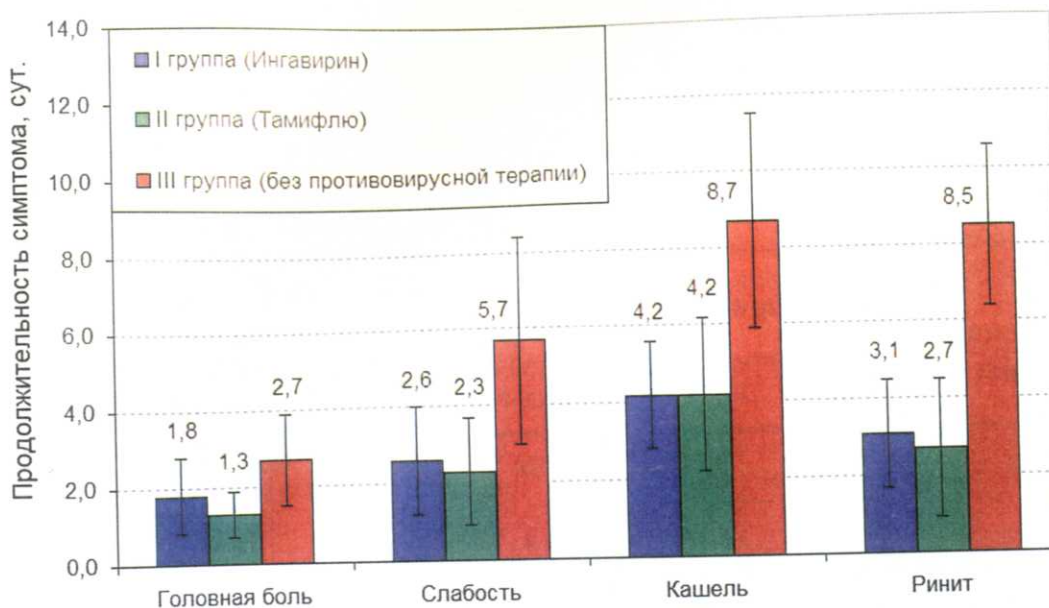


Рисунок 2. Средняя продолжительность клинических симптомов гриппа А (H1N1) pdm09 в зависимости от вида лечения в эпидсезоне 2010–2011 гг..

При лечении Ингавирином<sup>®</sup> и Тамифлю<sup>®</sup> у большинства больных температура нормализовалась в первые 24–36 ч от начала лечения (табл. 3). Средняя продолжительность лихорадочного периода составила в группе Ингавирина<sup>®</sup>  $30.0 \pm 16.1$  ч, Тамифлю<sup>®</sup> –  $28.1 \pm 20.5$  ч, тогда как у больных, не получавших противовирусную терапию –  $92.7 \pm 28.0$  ч. Средняя продолжительность головной боли в группе Ингавирина<sup>®</sup> –  $1.8 \pm 1.0$  сут., Тамифлю<sup>®</sup> –  $1.3 \pm 0.6$  сут.; цианоза губ –  $3.0 \pm 0.8$  сут. и  $3.2 \pm 1.2$  сут., слабости –  $2.6 \pm 1.4$  сут. и  $2.3 \pm 1.4$  сут., соответственно. Продолжительность головной боли и слабости у больных без противовирусной терапии была достоверно больше (рис. 2). Кашель при лечении Ингавирином<sup>®</sup> продолжался  $4.2 \pm 1.4$  сут., Тамифлю<sup>®</sup> –  $4.2 \pm 2.0$  сут.; продолжительность трахеита –  $2.3 \pm 1.1$  сут. и  $2.0 \pm 1.0$  сут., соответственно. Значительно дольше была продолжительность кашля и ринита у больных без противовирусной терапии (рис. 2). При лечении гриппа Ингавирином<sup>®</sup> и Тамифлю<sup>®</sup> частота вторичных бактериальных осложнений (бронхит, пневмония, лакунарная ангина, синусит)<sup>1</sup> была на порядок меньше, чем в группе пациентов, не получавших противовирусную терапию (рис. 3). Приём капсул Ингавирина<sup>®</sup> и Тамифлю<sup>®</sup> не вызывал побочного действия и переносился пациентами хорошо.

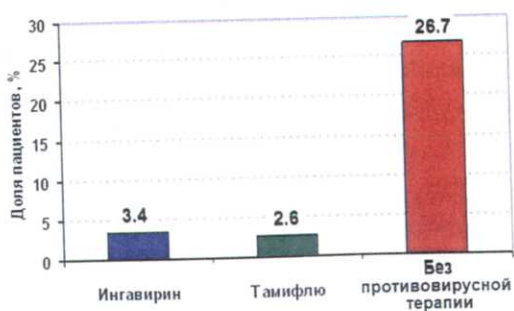


Рисунок 3. Частота развития бактериальных осложнений на фоне лечения больных гриппом А (H1N1) эпидсезоне 2010–2011 гг..

Влияние Ингавирина<sup>®</sup> и Тамифлю<sup>®</sup> на элиминацию вируса гриппа анализировали у 33 пациентов, у которых исходно (до лечения) в назальных смывах был обнаружен вирус гриппа А (H1N1) pdm09: динамика вирусной нагрузки в назальных смывах исследовалась ежедневно в течение 5 сут. путём определения инфекционного титра методом биопробы на модели клеточной линии MDCK и с помощью количественного варианта ОТ-ПЦР. Согласно полученным данным, Ингавирин<sup>®</sup> и Тамифлю<sup>®</sup> с практически одинаковой эффективностью элиминировали вирус из назальных смывов

<sup>1</sup> Верификация осложнений отражает реальную медицинскую практику.

пациентов в течение первых двух суток лечения, и, начиная с третьих суток лечения, вирус не изолировался методом биопробы. Оба препарата снижали количество копий вирусной РНК в назальных смывах пациентов практически до уровня чувствительности метода к концу третьих суток лечения [25].

Таблица 3. Сроки нормализации температуры у пациентов при различных видах лечения в эпидсезоне 2010–2011 гг..

Сроки нормализации температуры	Ингавирин®		Тамифлю®		Без противовирусной терапии	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
1.0–1.5 сут.	147	79.9	58	86.6	2	6.7
2.0 сут.	27	14.7	4	6.0	3	10.0
3.0 сут.	9	4.9	2	3.0	8	26.7
4.0 сут.	1	0.5	3	4.5	7	23.3
5.0 сут.	0	0.0	0	0.0	10	33.3
<b>Итого:</b>	<b>184</b>	<b>100</b>	<b>67</b>	<b>100</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Результаты исследования свидетельствуют о том, что Ингавирин® является эффективным противовирусным средством для лечения гриппа А (H1N1) pdm09, не уступающим Тамифлю®. Лечение, начатое в первые 24–48 ч, позволяет сократить длительность периода лихорадки, уменьшить интоксикацию и выраженность бронхитического синдрома (что выражалось в достоверном уменьшении продолжительности кашля). Частота бактериальной суперинфекции при противовирусной терапии была достоверно ниже. Таким образом, наше исследование подтверждает необходимость раннего противовирусного лечения, а полученные данные согласуются с результатами рандомизированных контролируемых исследований. Результаты анализа эффективности Ингавирина® подчёркивают целесообразность дальнейших исследований клинической эффективности Ингавирина® при лечении гриппа, в том числе – у детей и у лиц в старших возрастных группах, имеющих сопутствующие заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом гриппа А / H1N1 // Пульмонология. – 2010. – Приложение 1. – С. 32–46.
2. Зарубаев В.В., Гаришина 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 химиотерапия. – 2010. – Т. 55. – № 5–6. – С. 24–31.
3. Зарубаев В.В., Беляевская С.В., Сироткин А.К. и др. Влияние Ингавирина® на ультраструктуру и инфекционность вируса гриппа in vitro и in vivo // Вопросы вирусологии. – 2011. – Т. 56. – № 5. – С. 21–25.
4. Колобухина Л.В., Мальшиев Н.А., Меркулова Л.Н. и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом // РМЖ. – 2008. – Т. 16. – № 22. – С. 1502–1506.

5. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А. и др. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе, как профилактика тяжелых осложнений // Пульмонология. – 2010. – Приложение 1. – С. 9–14.
6. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Эффективность ингавирина<sup>®</sup> в лечении гриппа у взрослых // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81. – № 3. – С. 51–54.
7. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжёлых форм заболевания // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83. – № 9. – С. 48–53.
8. Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Меркулова Л.Н. и др. Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии // Вестник РАМН. – 2011. – № 5. – С. 35–40.
9. Логина С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. и др. Изучение лечебной эффективности нового отечественного препарата Ингавирин<sup>®</sup> в отношении возбудителя вируса гриппа А (H3N2) // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – Т. 53. – С. 7–8.
10. Логина С.Я., Борисевич С.В., Семёнова И.А. и др. Изучение эффективности Ингавирина<sup>®</sup> in vitro в отношении возбудителя гриппа В // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – Т. 54. – С. 7–8.
11. Логина С.Я., Борисевич С.В., Шкляева О.М. Изучение профилактической и терапевтической эффективности нового отечественного химиопрепарата Ингавирин<sup>®</sup> в отношении возбудителя гриппа А (Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т. 55. – С. 7–8.
12. Логина С.Я., Борисевич С.В., Щукина В.Н. и др. Изучение противовирусной активности Ингавирина<sup>®</sup> в отношении возбудителя "мексиканского" пандемического гриппа А/H1N1/2009 in vitro и in vivo // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т. 55. – № 11–12. – С. 17–21.
13. 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 А/Moscow/01/2009 (H1N1) swl, подобного свиному вирусу А (H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве // Вопросы вирусологии. – 2009. – Т. 54. – № 6. – С. 10–14.
14. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Возможная связь детальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А/H1N1 swl в рецептор-связывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинина // Вопросы вирусологии. – 2010. – Т. 55. – № 4. – С. 4–9.
15. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа А (H1N1) v в России // Вопросы вирусологии. – 2010. – Т. 55. – № 3. – С. 4–9.
16. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Особенности социркуляции вирусов гриппа в постпандемический период 2010–2011 гг. по итогам деятельности Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Иванковского» Минздравсоцразвития России // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57. – № 1. – С. 20–28.
17. Львов Д.К., Малышев Н.А., Колобухина Л.В. и др. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А/H1N1 swl: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. – М.: Департамент здравоохранения г. Москвы. 2009. – 18 с.
18. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В. и др. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09, изолированных в 2009–2011 гг., структурой рецептор-связывающего сайта и вероятностью развития детальной первичной вирусной пневмонии // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57. – № 1. – С. 14–20.
19. Львов Д.К., Яикулов К.Б., Прилипов А.Г. и др. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и глутаминовую кислоту в рецептор-связывающем сайте гемагглютинина в штамме пандемического вируса гриппа H1N1 от больных с детальным исходом и со среднетяжёлой формой заболевания // Вопросы вирусологии. – 2010. – Т. 55. – № 3. – С. 15–18.

20. Семёнова Н.П., Прокудина Е.Н., Львов Д.К., Небольсин В.Е. Влияние противовирусного препарата Ингавирин® на внутриклеточные преобразования и импорт в ядро нуклеокапсидного белка вируса гриппа А // Вопросы вирусологии. – 2010. – Т. 55. – № 5. – С. 17–20.
21. Шикина Л.Н., Небольсин В.Е., Кабанов А.С. и др. Эффективность Ингавирина® in vitro и in vivo в отношении штаммов пандемического вируса гриппа А (H1N1/09) v // ЖМЭИ. – 2011. – № 2. – С. 93–96.
22. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Грипп: история, клиника, патогенез // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 33–38.
23. Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Генотипическая структура рода Influenza A virus // Вестник РАМН. – 2011. – № 5. – С. 19–23.
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. – Т. 55. – № 3. – С. 10–15.
25. Щелканов М.Ю., Федякина И.Т., Самохвалов Е.И. и др. Динамика вирусной нагрузки у больных гриппом А (H1N1) pdm09 при лечении противовирусными препаратами // Вопросы вирусологии. – 2012. – В печати.
26. Щелканов М.Ю., Федякина И.Т., Прошина Е.С. и др. Таксономическая структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы // Вестник РАМН. – 2011. – № 5. – С. 12–19.
27. Blau D.M., Denison A.M., Bhatnagar J., et al. Fatal infectious diseases during pandemic (H1N1) 2009 outbreak // Emerg. Infect. Dis. – 2011. – V. 17. – № 11. – P. 2069–2070.
28. Harper S.A., Bradley J.S., Englund J.A., et al. Seasonal influenza in adults and children – diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Disease Society of America // Clin. Infect. Dis. – 2009. – V. 48. – P. 1003–1032.
29. Ison M.G. Influenza in hospitalized adults: gaining insight into a significant problem // J. Infect. Dis. – 2009. – V. 200. – P. 485–488.
30. McGeer A., Green K.A., Plevneshi A., et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada // Clin. Infect. Dis. – 2007. – V. 45. – N 12. – P. 1568–1575.
31. WHO. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance // [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_management\\_h1n1.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf).