

Грипп-2016: клинко-эпидемиологические особенности и современные возможности эффективной терапии (по данным ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»)

Л.В.Колобухина¹, Е.И.Бурцева¹, И.С.Кружкова¹, Л.Н.Меркулова¹, Р.В.Вартанян¹, Л.Б.Кистенева¹, Е.С.Кириллова¹, С.В.Трушак¹, А.Г.Росаткевич¹, К.Г.Краснослободцев¹, Е.А.Мукашева¹, П.В.Бойцов², Е.И.Келли², О.Е.Амброси², Т.В.Арсенева², М.В.Базарова², А.В.Девяткин², О.А.Суточникова³

1 – Институт вирусологии имени Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России: 123098, Москва, ул. Гамалеи 16;

2 – ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»: 125367, Москва, Волоколамское ш., 63;

3 – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Актуальность. В период подъема заболеваемости в сезоне 2015–2016 гг. в рамках эпидемиологического надзора за циркуляцией вирусов гриппа в Российской Федерации Центром экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России (Москва) на базе ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ») осуществлялся госпитальный мониторинг в условиях специализированного стационара, целью которого являлось определение количественного и качественного распределения штаммов вирусов гриппа А и В среди госпитализированных пациентов, в т. ч. с тяжелой формой заболевания, а также анализ частоты осложнений и эффективности противовирусной терапии. **Материалы и методы.** В период подъема заболеваемости гриппом в ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» госпитализированы пациенты с клиническим диагнозом острая респираторная вирусная инфекция. Детекция вирусов гриппа проводилась методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Вирусы гриппа были изолированы из назальных смывов и секционного материала на перевиваемой клеточной линии почки собаки (MDCK). Лабораторная диагностика включала клинический и биохимический анализ крови, анализ газового состава крови, анализ мочи, рентгенологическое исследование органов грудной клетки. **Результаты.** В январе–феврале 2016 г. доля больных, госпитализированных в ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» с лабораторно подтвержденным гриппом А(Н1N1)pdm09, составила 91,3 %, А(Н3N2) – 5,7 %, В – 1,2 %. Обследованы пациенты ($n = 1\,491$) – взрослые ($n = 375$), дети ($n = 546$) и беременные ($n = 570$) на разных сроках. Доля положительных на грипп проб в целом составила 35,2 %. Среди взрослых положительными на грипп были 30,1 % проб, среди детей – 33,7 %, среди беременных – 39,8 %. В возрастной структуре преобладали (76,1 %) пациенты в возрасте от 15 до 50 лет. В детской популяции наиболее вовлеченными в эпидемию оказались дети в возрасте 3–6 лет. Преобладали среднетяжелые формы гриппа с высокой частотой госпитализаций, сравнимой с сезоном 2009–2010 гг. Доля пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, увеличилась в сравнении с эпидемическим сезоном 2014–2015 гг. Двустороннее поражение легких зарегистрировано у 48,4 % больных. Высокий уровень летальности (46,4 %) в отделении реанимации и интенсивной терапии связан с запоздалым началом противовирусной терапии и поздней госпитализацией. **Заключение.** Высокая заболеваемость, увеличение числа осложнений и неблагоприятных исходов определена доминированием вируса гриппа А(Н1N1)pdm09. Факторами, увеличивающими риск развития осложнений и летальных исходов, являются позднее обращение за медицинской помощью, отсутствие своевременной противовирусной терапии, сопутствующие заболевания.

Ключевые слова: эпидемический сезон 2015–2016 гг., грипп А(Н1N1)pdm09, клиническая картина, этиотропное лечение, Ингавирин.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-444-452

2016 Influenza epidemics: clinical and epidemiological features and current abilities for effective treatment (according to data from the Clinical Infectious Diseases Hospital No. 1, Moscow)

L.V.Kolobukhina¹, E.I.Burtseva¹, I.S.Kruzhkova¹, L.N.Merkulova¹, R.V.Vartanyan¹, L.B.Kisteneva¹, E.S.Kirillova¹, S.V.Trushakova¹, A.G.Rosatkevich¹, K.G.Krasnoslobodtsev¹, E.A.Mukasheva¹, P.V.Boytsov², E.I.Kelli², O.E.Ambrosi², T.V.Arseneva², M.V.Bazarova², A.V.Devyatkin², O.A.Sutochnikova³

1 – D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia: 16, Gamalei str., Moscow, 123098, Russia;

2 – State Clinical Infectious Diseases Hospital No.1, Moscow Healthcare Department: 63, Volokolamskoe av., Moscow, 125367, Russia;

3 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

The aim of this study was to monitor in-hospital influenza virus infection during 2015 – 2016 epidemic flu season. **Methods.** Influenza virus was searched in patients hospitalized to a clinical infectious diseases hospital with acute respiratory viral infection during 2015 – 2016 influenza seasonal growth period using real-time RT-PCR method. Influenza virus was isolated from nasal swabs and autopsy material using canine kidney cell line.

Other laboratory methods used included complete blood count, blood chemistry, blood gas analysis, urinalysis, and chest X-ray examination. *Results.* We examined 1,491 patients (375 adults, 546 children, 570 pregnant women with early gestational age). The proportion of hospitalized patients with confirmed A(H1N1)pdm09 influenza in January – February, 2016, was 91.3%. A(H3N2) influenza virus was diagnosed in 5.7%, influenza B virus was isolated in 1.2% of patients. Totally, influenza virus was detected in 35.2% of samples, of which 30.1% of samples were obtained from adults, 33.7% of samples were obtained from children, and 39.8% of samples were obtained from pregnant women. The prevalent patient's age was 15 to 50 years (76.1%) in adults and 3 to 6 years in children. Moderate course of influenza with a high rate of hospital admission was seen more often and was similar to that of 2009 – 2010 epidemic season. Proportion of patients with flu complicated by pneumonia was higher than that in 2014 – 2015 epidemic season. Bilateral lung injury was diagnosed in 48.4% of patients. High mortality in ICU (46.4%) was due to delayed start of antiviral treatment and late admission to a hospital. *Conclusion.* In 2015 – 2016 epidemic flu season, higher morbidity, complications and poor outcomes were related to predominant infection of A(H1N1)pdm09 influenza virus. Risk factors of complications and death were delayed care seeking, lack of modern antiviral medications and comorbidity.

Key words: 2015 – 2016 epidemic flu season, A(H1N1)pdm09 influenza virus, clinical signs, etiologic therapy, Ingavirin.

Особенности каждого эпидемического сезона определяются активностью того или иного штамма вируса гриппа. Появившись в 2009 г., пандемический вирус A(H1N1)pdm09 все последующие сезоны циркулировал в человеческой популяции одновременно с сезонными штаммами с разной долей активности [1, 2]. По данным Европейского отделения Всемирной организации здравоохранения, Центра экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России (Москва) и ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, в сезоне 2015–2016 гг. подъем заболеваемости начался в середине декабря 2015 г., быстро нарастал и был обусловлен вирусом A(H1N1)pdm09 [3–5]. Максимальное

число госпитализированных пациентов зарегистрировано в середине января 2016 г.

В рамках эпидемиологического надзора за циркуляцией вирусов гриппа в Российской Федерации, осуществляемого ЦЭЭГ (руководитель – академик РАН Д.К.Львов) Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России ежегодно проводится госпитальный мониторинг на базе ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ»), целью которого является определение количественного и качественного распределения штаммов вирусов гриппа А и В среди госпитализированных пациентов, в т. ч. с тяжелой формой заболевания, а также анализ



Центр экологии и эпидемиологии гриппа, Национальный центр по гриппу, сотрудничающий с ВОЗ, Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России

Руководитель – академик РАН Д.К.Львов

- **Сбор информации от опорных баз и анализ:**
 - заболеваемости гриппом/ОРВИ;
 - данных лабораторных исследований и др.;
 - этиологической структуры гриппа/ОРВИ в динамике на территориях;
 - изменчивости возбудителей гриппа на территориях.
- **Пополнение коллекции вирусов гриппа.**
- **Изучение экологических связей вирусов гриппа человека и животных.**
- **Разработка научных основ стратегии и тактики профилактики гриппозной инфекции, методических материалов и рекомендаций по вопросам эпидемиологии и профилактики гриппа.**
- **Представление обобщенных материалов учреждениям системы здравоохранения, международным организациям, включая ВОЗ и ее центры.**

Рис. 1. Цели и задачи ЦЭЭГ Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России

Figure 1. Aims and tasks of D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia

частоты осложнений и эффективности противовирусной терапии [6, 7] (рис. 1).

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, госпитализированные в ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» в период подъема заболеваемости гриппом с декабря 2015 г. по март 2016 г.

Лабораторная диагностика включала детекцию вирусов гриппа методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ ПЦР) в режиме реального времени с использованием универсальных праймеров и зондов, специфических для гена М-белка вируса гриппа А, гена NP и гена Н1 вируса гриппа А(Н1N1)v (*Applied Biosystem*, США, № PN 444124OC) и (Ампли-Сенс *Influenzavirus* А(Н1)-swine-FL, ИнтерЛабСервис, Россия). Изоляция вирусов гриппа проводилась из назальных смывов и секционного материала на перевиваемой клеточной линии почки собаки (MDCK) с добавлением ТРСК-трипсина (2 мкг / мл) и аллантоисной жидкости 9–11-дневных развивающихся куриных эмбрионов по общепринятым методикам [8].

Результаты и обсуждение

В январе–феврале 2016 г. доля пациентов, госпитализированных в ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» с лабораторно подтвержденным гриппом А(Н1N1)pdm09, составила 93,1 %, А(Н3N2) – 5,7 %, В – 1,2 %. В марте 2016 г. заболеваемость снизилась, изменилось долевое участие детектируемых вирусов гриппа: грипп В регистрировался у 71,4 % детей и 22,2 % взрослых; А(Н1N1)pdm09 – у 28,6 % детей и 77,8 % взрослых;

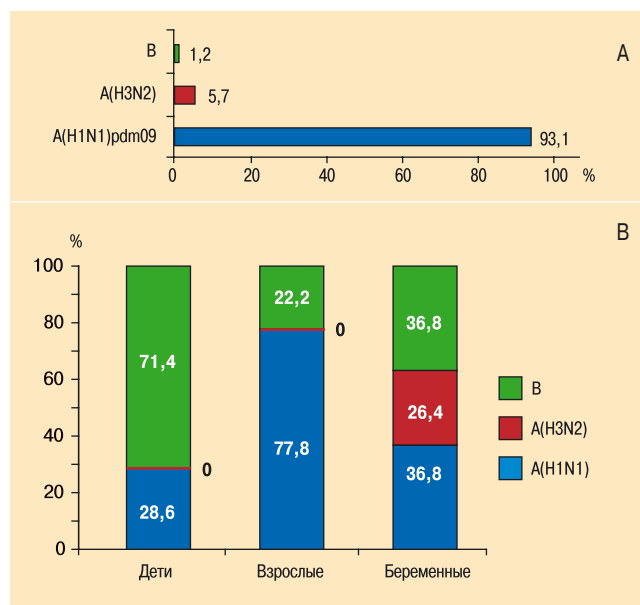


Рис. 2: А – доля эпидемических штаммов вирусов гриппа, изолированных у пациентов ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» в январе–феврале 2016 г.; В – долевое участие штаммов вирусов гриппа в этиологии заболевания в марте 2016 г.
Figure 2. A, proportion of epidemic strains if influenza virus isolated from inpatients in January to February, 2016; B, proportion of influenza virus strains isolated in March, 2016

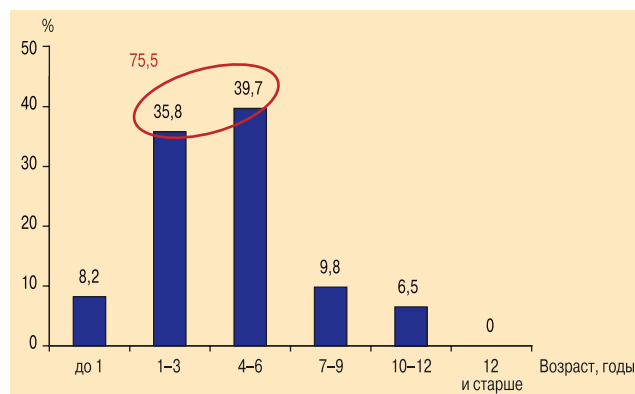


Рис. 3. Возрастная структура детей с лабораторно подтвержденным гриппом, госпитализированных в ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг.

Figure 3. Age of hospitalized children with confirmed flu during 2015 – 2016 epidemics

у беременных доля А(Н1N1)pdm09 составила 36,8 %, А(Н3N2) – 26,4 %, В – 36,8 % (рис. 2).

В ходе госпитального мониторинга в январе – марте 2016 г. обследованы пациенты ($n = 1491$): взрослые ($n = 375$), дети ($n = 546$) и беременные ($n = 570$) на разных сроках (52,6 % – II и III триместры). Доля положительных на грипп проб в целом составила 35,2 %. У взрослых положительными на грипп были 30,1 % проб, у детей – 33,7 %, у беременных – 39,8 %; эта тенденция сохраняется с 2009 г.

В возрастной структуре преобладали (76,1 %) пациенты в возрасте 15–50 лет, в отличие от предыдущих сезонов значительно увеличилось число заболевших лиц старше 50 лет; 75,5 % детей с подтвержденным гриппом были 3–6 лет, что явилось отличительной особенностью по сравнению с предыдущими эпидемическими сезонами. В клинику не поступил ни один ребенок старше 12 лет с подтвержденным гриппом, что, вероятно, связано со своевременной вакцинацией (рис. 3).

Среди клинических особенностей гриппа средней тяжести течения в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. следует отметить увеличение числа пациентов с субфебрильной температурой и менее выраженной интоксикацией; кашель и трахеит являлись наиболее частыми симптомами (см. таблицу).

Пневмония – серьезное осложнение гриппозной инфекции – может быть вызвана непосредственно вирусом или сочетанной вирусной и бактериальной инфекцией и в ряде случаев заканчивается гибелью больного [9]. Признаками прогрессирования заболевания являются: нарастание температуры тела или сохранение высокой лихорадки > 3 дней, появление одышки в покое или при физической нагрузке, цианоз, кровянистая или окрашенная кровью мокрота, боли в груди при дыхании и кашле, артериальная гипотония, изменение психического статуса [10]. В сезоне 2015–2016 гг. в ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» доля пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, увеличилась в сравнении с эпидемическим сезоном 2014–2015 гг. и составила: у взрослых – 27,4 %, у детей – 7,6 %, у беременных – 4,4 %. Двустороннее поражение легких зарегистрировано у 48,4 % больных (рис. 4).

Таблица
Клинические особенности гриппа A(H1N1)pdm09, доминирующего в эпидемических сезонах 2009–2016 гг.
Table
Clinical features of A(H1N1)pdm09 influenza virus infection prevalent in 2009 – 2016 epidemic seasons

Симптом	Доля пациентов с симптомом, %			
	2009–2010 гг.	2010–2011 гг.	2012–2013 гг.	2015–2016 гг.
Острое начало	76,7	100,0	100,0	100,0
Озноб	93,2	96,5	98,3	81,6
Температура тела, °С:				
37,5–38,0	9,6	0	0	18,2
38,1–40,0	90,4	100,0	100,0	81,8
Головная боль	67,8	82,5	61,2	81,6
Головокружение	33,6	63,2	42,1	54,1
Слабость	98,6	100,0	81,0	100,0
Тошнота / рвота	15,1	40,4 / 19,3	10,7	27,6
Цианоз губ и слизистых	60,3	97,9	89,3	90,8
Кашель	95,2	96,5	85,3	90,8
Трахеит	56,8	77,2	82,6	63,2
Ринит	78,8	87,5	81,8	90,8
Диарея	4,8	5,0	0,8	27,6

Показаниями для экстренной госпитализации/перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) являются: тахипноэ > 30 в минуту, гипоксемия (сатурация артериальной крови кислородом (SpO₂) < 90 %), систолическое артериальное давление (АД) < 90 мм рт. ст., наличие очаговых изменений на рентгенограмме грудной клетки, другая органная недостаточность [11]. В ОРИТ ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» госпитализированы/переведены 28 больных в возрасте от 22 до 77 лет. Умерли 13 человек, в т. ч. 1 ребенок. Высокий показатель летальности (46,4 %) связан с запоздалым началом противовирусной терапии и поздней госпитализацией – все пациенты поступили в ОРИТ на 7–10-й день болезни. В возрастной структуре умерших преобладали лица старше 50 лет (65,4 %); в > 92,3 % случаев отмечены сопутствующие заболевания: 50 % – ожирение, 15,4 % – сахарный диабет в сочетании с ожирением, 11,5 % – алкоголизм, 11,5 % – сердечно-сосудистые заболевания, 7,7 % – болезни почек, 3,8 % – саркоидоз. Результаты аутопсий умерших больных гриппом A(H1N1)pdm09 свидетельствуют о том, что морфологической особенностью, как

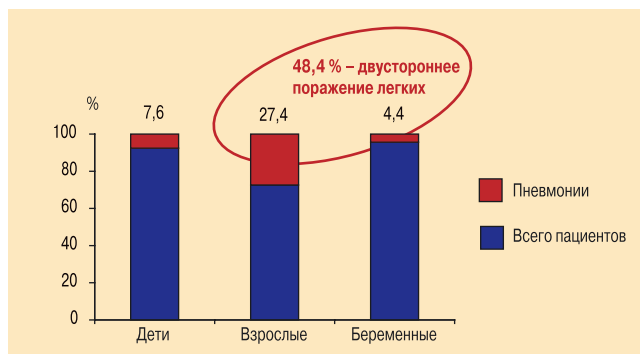


Рис. 4. Доля пациентов с гриппом, осложненным пневмонией
Figure 4. Proportion of patients with influenza complicated by pneumonia

и в предыдущие годы, являлось раннее образование диффузного гиалиново-мембранозного поражения стенок альвеол с явлениями фиброза, которое приводит к развитию альвеолярно-капиллярного блока, возникающего уже на 4–5-е сутки от начала заболевания [12].

Диагностический алгоритм гриппа включает клиническую составляющую и лабораторные исследования, которые должны быть выполнены и оценены в течение первых суток госпитализации, но противовирусную терапию необходимо назначать до получения лабораторного подтверждения гриппа (рис. 5)

Стартовая противовирусная терапия в ранние сроки болезни проводится с целью подавления репликации вируса гриппа. Уменьшение вирусной нагрузки является профилактикой осложнений и сни-



Рис. 5. Алгоритм диагностики гриппа
Примечание: здесь и на рис. 8: ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; КФК – креатинфосфокиназа.
Figure 5. A algorithm to diagnose flu

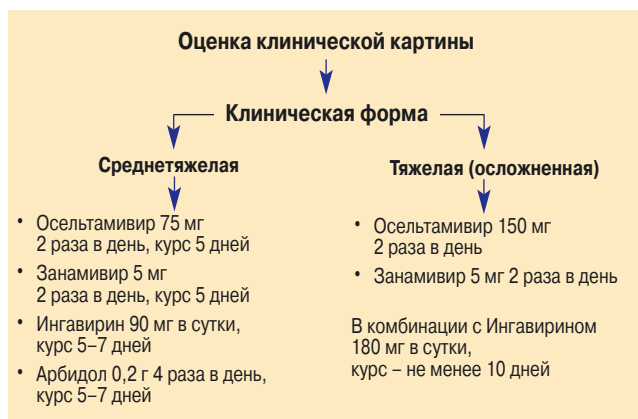


Рис. 6. Алгоритм противовирусной терапии гриппа
Figure 6. An algorithm for antiviral therapy of flu

жает риск развития неблагоприятного течения болезни [13, 14]. В соответствии с Методическими рекомендациями по диагностике и лечению гриппа, опубликованными на сайте Минздрава России 29.01.16, в алгоритм противовирусной терапии среднетяжелых и тяжелых форм гриппа входят противовирусные препараты с прямым механизмом действия [15]. Наиболее эффективными являются препараты из группы ингибиторов нейраминидазы. В схему лечения включен имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК) (Ингавирин), лечебный эффект которого при гриппе сопоставим с эффективностью осельтамивира [16] (рис. 6).

При среднетяжелом течении гриппа препараты назначаются в средних терапевтических дозах, при тяжелых формах – удвоенные суточные дозы и комбинация препаратов с разным механизмом действия, влияющих на различные этапы вирусной репродукции.

Уникальный механизм действия Ингавирина, изученный в экспериментах российскими и зарубежными исследователями, обеспечивает высокую клиническую эффективность, широкий спектр противовирусной активности и безопасность. В зараженных клетках препарат активирует выработку противовирусных эффекторных белков PKR и MxA, подавляемых вирусами. Накопление последних в цитоплазме инфицированных клеток приводит к замедлению/остановке вирусной репродукции вследствие блокирования трансляции вирусных белков активированной PKR и нарушения транспортировки рибонуклеопротеиновых комплексов вируса при взаимодействии с MxA [17, 18]. Протективное действие препарата, его влияние на репродукцию вирусов и морфогенез в условиях летальной гриппозной инфекции на стадиях острой пневмонии и на поздних стадиях патологического процесса изучено в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России в культуре клеток и на животной модели. Исследования показали, что при применении ИПК нормализуется клеточный состав внутренней выстилки бронхов, достоверно снижается доля поврежденных клеток, уменьшается степень поражения легочной ткани в очагах воспаления при гриппозной инфекции. При помощи электронно-микроскопического анализа

продемонстрирована способность препарата тормозить вирусный морфогенез как на ядерных стадиях, так и на этапе почкования вирионов потомства [19, 20].

Возникающие вирусно-бактериальные ассоциации способствуют длительной активности вирусной инфекции и затяжному течению гриппа [21, 22]. Опыт лечения осложненных форм гриппа свидетельствует о том, что применение комплексной терапии (противовирусной и антибактериальной) способствует более благоприятному течению болезни. Включение ИПК в комплексное лечение пациентов с осложненным течением гриппозной инфекции является обоснованным, т. к. в экспериментальных исследованиях на модели животных показано, что препарат усиливает антимикробное действие антибактериальных препаратов, повышает эффективность антибактериальной терапии и выживаемость до 80–90 % в условиях коли- и стафилококкового сепсиса [23].

Приводится клинический пример тяжелого течения гриппа с благоприятным исходом вследствие отсутствия ранней противовирусной терапии рекомендованными Минздравом России препаратами.

Клинический пример

Пациентка Н. 34 лет заболела 09.01.16. Заболевание началось с озноба, повышения температуры тела до 39 °С, беспокоил частый сухой кашель. По рекомендации врача поликлиники приняла Ибуклин, Супракс, Гербион – без эффекта. На 6-е сутки болезни (14.01.16) госпитализирована в ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» с жалобами на кашель, одышку, слабость, повышение температуры тела до 39,9 °С, головокружение. Контакт с лихорадящими больными не установлено. От гриппа не привита. Состояние при поступлении тяжелое, в сознании, кожа бледная, одышка (ЧДД – 32 в минуту), АД – 114 / 78 мм рт. ст., ЧСС – 122 в минуту, SpO₂ – 86 %, при аускультации выслушивались влажные хрипы с обеих сторон. На рентгенограмме от 14.01.16 – двусторонняя инфильтрация легочной ткани (рис. 7).

В анализе крови: лейкопения ($2,4 \times 10^9$ / л), тромбоцитопения (129 %). Положительная ПЦР на A(H1N1)pdm09.

Диагноз при поступлении: грипп; 2-сторонняя очагово-сливная пневмония, острая дыхательная недостаточность II степени.

Назначена комбинированная противовирусная (Реленза + Ингавирин) и антибактериальная терапия, кислород через носовые канюли; пациентка переведена в ОРИТ ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ».



Рис. 7. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Н. 34 лет от 14.01.16
Figure 7. Chest X-ray of patient N., 34 years old. January 14, 2016

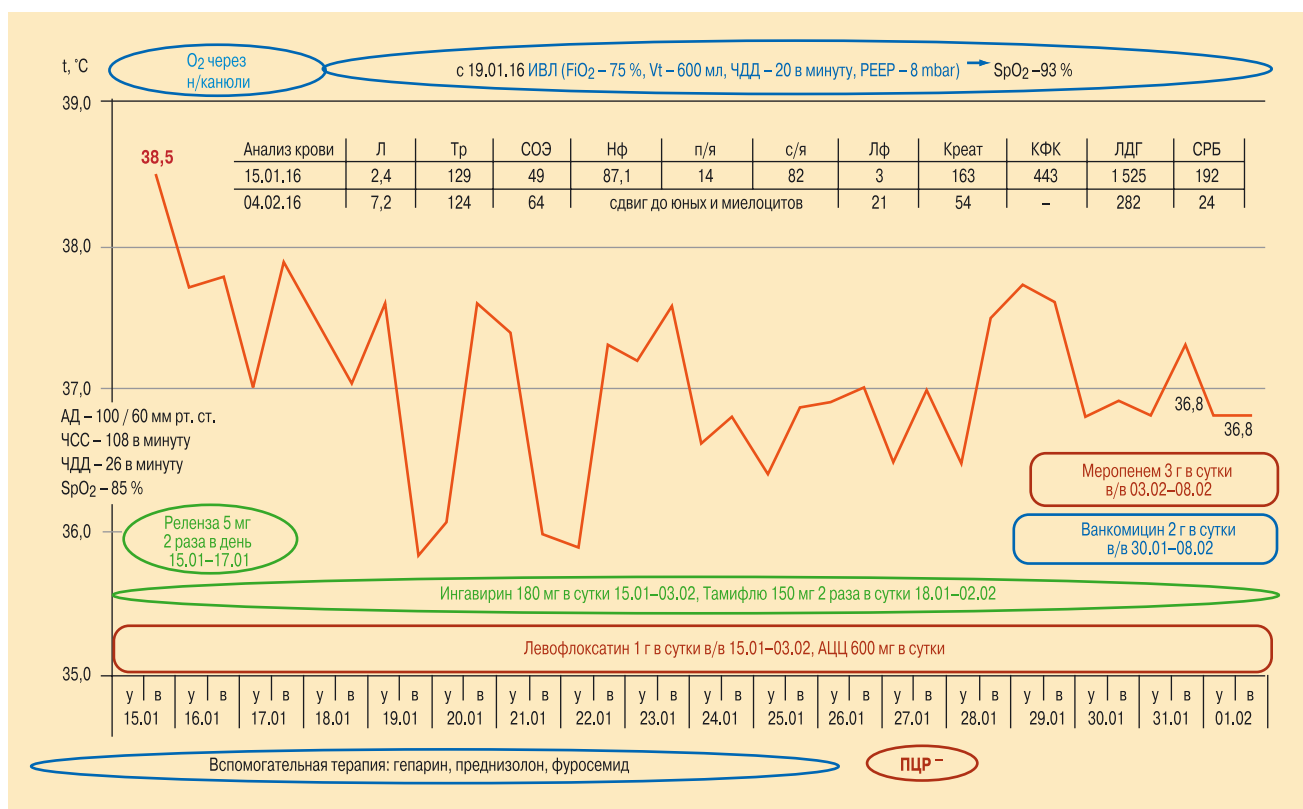


Рис. 8. Лечение пациентки Н. 34 лет в ОРИТ ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ»
Figure 8. Treatment of patient N., 34 years old, in an intensive care unit

На рентгенограмме от 17.01.16 зафиксирована отрицательная динамика: прозрачность легочных полей снижена за счет выраженного обогащения интерстициального рисунка, насыщенности мелкими и средними теньями. В медиальных зонах перибронхиальные и периваскулярные изменения. Корни легких расширены, уплотнены, структурность их размыта. Купола диафрагмы уплотнены, синусы затенены. Сердце расширено в поперечнике, аорта уплотнена.

Алгоритм лечения в ОРИТ включал базисную противовирусную терапию, респираторную поддержку, антибактериальные препараты и вспомогательную терапию (рис. 8).

На фоне проводимой терапии состояние больной стабилизировалось. На рентгенограмме от 19.01.16 отмечена положительная динамика, ПЦР от 27.01.16 – отрицательная.

В удовлетворительном состоянии 08.03.16 г. пациентка выписана из стационара.

Заключение

- В эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. абсолютно доминировал вирус гриппа А(H1N1)pdm09 (на уровне 2009 г.), что определило высокую заболеваемость, увеличение числа осложнений и неблагоприятных исходов, особенно в старших возрастных группах.
- Основные факторы, увеличивающие риск развития осложнений и летальных исходов – позднее обращение за медицинской помощью, отсутствие своевременной (в течение 48 ч после появления первых симптомов гриппа) противовирусной терапии рекомендованными препаратами, сопутствующие заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование проведено в рамках проекта «Научные исследования по надзору за тяжелыми формами гриппа у госпитализи-

рованных больных» в одной из клиник Московского региона Российской Федерации в соответствии с протоколом GHSN (Глобальная сеть по госпитальному надзору за гриппом) при поддержке Главного центра исследований в области общественного здравоохранения (Испания), Фонда Франции, Санофи Пастер (подразделение вакцин Группы Санофи-Авентис, Париж, Франция).

The authors declare no conflict of interest.

The study was performed according to the GHSN protocol (Global Influenza Hospital Surveillance Network) within the framework of the “Research and Surveillance of Severe Flu in Hospitalized Patients of Moscow Region” project supported by Global Research Center for Public Healthcare, Spain; Sanofi Pasteur (the vaccines division of Sanofi Aventis), Paris, France.

Литература

1. Карпова Л.С., Соминина А.А., Бурцева Е.И. и др. Сравнение эпидемий гриппа в России, вызванных пандемическим вирусом гриппа А (H1N1) pdm09 в период с 2009 по 2013 г. *Вопросы вирусологии*. 2015; 60 (3): 19–25.
2. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В. и др. Особенности эпидемического сезона 2014 / 2015 гг. по гриппу в разных регионах России. *Инфекционные болезни*. 2015; 4: 59–67.
3. <http://www.who.int/flu-net>
4. www.influenza.spb.ru/system/epidemiological_situation
5. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В. и др. Вирусологические, эпидемиологические, клинические, молекулярно-генетические особенности эпидемии гриппа 2015–2016 гг.: доминирование вируса А (H1N1) pdm09 в России и странах Северного полушария. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61 (4): 159–166.
6. Роспотребнадзор. Приказ от 31.03.05 № 373 «О совершенствовании системы эпидемиологического надзора и контроля гриппа и ОРВИ».

7. Роспотребнадзор. Приказ № 88 от 17.03.08 «О мерах по совершенствованию мониторинга за возбудителями инфекционных и паразитарных заболеваний».
8. Соминина А.А., Бурцева Е.И., Лобова Т.Г. и др. Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация: Методические рекомендации (утверждены ФС по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 18.04.06 № 0100/4430-06-34). М.; 2006.
9. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А(H1N1)swl в рецептор-связывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинина. *Вопросы вирусологии*. 2010; 55 (4): 4–9.
10. Российское Респираторное общество. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. 2013. 10. <http://www.pulmonology.ru>
11. Авдеев С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа А / H1N1. *Пульмонология*: прил. 2010: 32–46.
12. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В. и др. Патологическая анатомия легких при гриппе А (H1N1), по данным аутопсии. *Пульмонология*. 2010; 1: 5–11.
13. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treating of acute influenza: a randomized controlled trial. Neuraminidase inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*. 2000; 355 (9218): 1845–1850.
14. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И. и др. Осельтамивир (Тамифлу®): возможность высокоэффективного лечения гриппа». *Русский медицинский журнал*. 2008; 16 (2): 69–73.
15. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. 2016. <https://www.rosminzdrav.ru>
16. Колобухина Л.В., Шелканов М.Ю., Прошина Е.С. и др. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа А (H1N1) pdm09. *Вопросы вирусологии*. 2012: прил. 1: 189–198.
17. Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и др. Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21 (4): 196–205.
18. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В. и др. Стимуляция генов сигнальной трансдукции препаратами «Ридостин», «Циклоферон» и «Ингавирин». *Цитокины и воспаление*. 2015; 14 (2): 26–34.
19. Зарубаев В.В., Гаршинина А.В., Калинина Н.А. и др. Протективная активность препарата Ингавирин при экспериментальной летальной гриппозной инфекции белых мышей, вызванной пандемическим вирусом гриппа А (H1N1)v. *Антибиотики и химиотерапия*. 2010; 55 (5–6): 24–31.
20. 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; 56 (5): 21–25.
21. Чучалин А.Г., Колобухина Л.В. Грипп А (H1N1)swl: клинические аспекты, диагностический алгоритм и стратегия лечения. Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций. Материалы научной конференции 24 февраля 2011 г. 2011: 17–30.
22. Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты). *Пульмонология*: прил. 2010: 3–8.
23. <http://eapatis.com/ruSearch/ms.exeData/EAPO/eapo2014/WIPO/201490750.pdf>. (№ международной публикации: WO 2013/055258 A 2; PCT/RU2012/000821).

Поступила 31.08.16

УДК [616.98:578.832.1]-08(470)«2016»

References

1. Karpova L.S., Somnina A.A., Burtseva E.I. et al. A comparison between influenza epidemics caused by pandemic influenza A (H1N1) virus in 2009 – 2013 in Russia. *Voprosy virusologii*. 2015; 60 (3): 19–25 (in Russian).
2. L'vov D.K., Burtseva E.I., Kolobukhina L.V. et al. Characterization of influenza epidemic season 2014 / 2015 in different regions of Russia. *Infektsionnye bolezni*. 2015; 4: 59–67 (in Russian).
3. <http://www.who.int/flunet>
4. www.influenza.spb.ru/system/epidemiological_situation
5. L'vov D.K., Burtseva E.I., Kolobukhina L.V. et al. Virological, epidemiological, clinical and molecular features of 2015 – 2016 influenza epidemics: prevalence of A (H1N1) pdm09 virus in Russia and in countries of the Northern Hemisphere. *Voprosy virusologii*. 2016; 61 (4): 159–166 (in Russian).
6. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. About improvement in epidemiological surveillance and control of influenza and other acute respiratory viral infections. The order No.373, Mar 31, 2005 (in Russian).
7. About improvement in monitoring of pathogens caused infectious and parasitic diseases. The order No.88, Mar 17, 2008 (in Russian).
8. Somnina A.A., Burtseva E.I., Lobova T.G. et al. Influenza virus culturing and identification in cell cultures and chicken embryos. Methodological guidelines (approved by 8. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Moscow; 2006 (in Russian).
9. L'vov D.K., Burtseva E.I., Prilipov A.G. et al. A potential relationship between fatal pneumonia and mutations in the receptor binding site of pandemic A(H1N1)swl influenza virus hemagglutinin HA1 subunit. *Voprosy virusologii*. 2010; 55 (4): 4–9 (in Russian).
10. Russian Respiratory Society. National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Severe Influenza. 2013. Available at: <http://www.pulmonology.ru> (in Russian).
11. Avdeev S.N. Pneumonia and acute respiratory distress syndrome caused by A(H1N1) influenza virus. *Pul'monologiya*. 2010. Suppl.: 32–46 (in Russian).
12. Chuchalin A.G., Chernyaev A.L., Zayrat'yants O.V. et al. Lung pathology in A(H1N1) influenza: autopsy data. *Pul'monologiya*. 2010; 1: 5–11 (in Russian).
13. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treating of acute influenza: a randomized controlled trial. Neuraminidase inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*. 2000; 355 (9218): 1845–1850.
14. Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Burtseva E.I. et al. Oseltamivir (Тамифлу®): an opportunity of effective therapy of influenza. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 16 (2): 69–73 (in Russian).
15. Methodological Guidelines on Diagnosis and Treatment of Influenza. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru> (in Russian).
16. Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Yu., Proshina E.S. et al. Clinical and pathogenic features and improvement in antiviral treatment of pandemic A (H1N1) pdm09 influenza virus. *Voprosy virusologii*. 2012; Suppl. 1: 189–198 (in Russian).

17. Ashakher T., Krokhin A., Kuznetsova I. et al. Effects of Ingavirin® (imidazolyl-ethanamide pentandioic acid) on cell interferon production in viral infection. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2016; 21 (4): 196–205 (in Russian).
18. Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V. et al. Signal transduction gene stimulation by Ridostin, Cycloferon and Ingavirin drugs. *Tsitokiny i vospalenie*. 2015; 14 (2): 26–34 (in Russian).
19. Zarubaev V.V., Garshinina A.V., Kalinina N.A. et al. Protective activity of Ingavirin in experimental fatal pneumonia caused by pandemic A (H1N1)v influenza virus in white mice. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2010; 55 (5–6): 24–31 (in Russian).
20. Zarubaev V.V., Belyaevskaya S.V., Sirotkin A.K. et al. Effects of Ingavirin® on ultrastructure and infectivity of influenza virus in vitro and in vivo. *Voprosy virusologii*. 2011; 56 (5): 21–25 (in Russian).
21. Chuchalin A.G., Kolobukhina L.V. A (H1N1) swl influenza: clinical aspects, diagnostic algorithm and therapeutic strategy. Investigation of Virus Evolution Within the Framework on Biosafety and Social Significant Infections. Proceedings of the Scientific Conference. Feb 24; 2011. 2011: 17–30 (in Russian).
22. Chuchalin A.G. Influenza: lesions from the pandemia (clinical aspects). *Pul'monologiya*. 2010; Suppl.: 3–8 (in Russian).
23. <http://eapatis.com/ru/Search/ms.exe/Data/EAPO/eapo2014/WIPO/201490750.pdf>. (No.WO 2013/055258 A 2; PCT/RU2012/000821).

Received August 31, 2016

UDC [616.98:578.832.1]-08(470)•2016

Информация об авторах

Колобухина Людмила Васильевна – д. м. н., заведующая лабораторией респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (495) 490-14-15; e-mail: lkolobuchina@yandex.ru

Бурцева Елена Ивановна – д. м. н. зав. лабораторией этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: elena-burtseva@yandex.ru

Кружкова Ирина Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Меркулова Лилия Николаевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Вартанян Раиса Викторовна – к. м. н. ведущий научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Кистенева Лидия Борисовна – д. м. н., зав. лабораторией эпидемиологии, профилактики и диагностики вирусных гепатитов с клиническим отделением Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Кириллова Елена Сергеевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

ТрушакOVA Светлана Викторовна – к. б. н., научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Росаткевич Александра Георгиевна – младший научный сотрудник Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Краснослободцев Кирилл Геннадьевич – научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: kkg_87@mail.ru

Мукашева Евгения Андреевна – научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Бойцов Павел Владимирович – зав. отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; тел.: (499) 193-83-55; e-mail: ikb_1@mail.ru

Келли Елена Ивановна – зав. патолого-анатомическим отделением ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; тел.: (495) 490-14-16; e-mail: ikb_1@mail.ru

Амброси Ольга Евгеньевна – врач-рентгенолог ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; тел.: (499) 193-63-00; e-mail: ikb_1@mail.ru

Арсенева Татьяна Владимировна – зав. рентгенологическим отделением ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; тел.: (499) 193-63-00; e-mail: ikb_1@mail.ru

Базарова Марина Викторовна – к. м. н., зам. главного врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; тел.: (495) 490-14-14; e-mail: ikb_1@mail.ru

Девяткин Андрей Викторович – д. м. н., главный врач ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 490-14-14; e-mail: ikb_1@mail.ru

Суточкина Ольга Анатольевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: sut-olga@yandex.ru

Author information

Kolobukhina Lyudmila Vasil'evna, MD, Head of Laboratory of Respiratory Viral Infections and Drug Testing, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 490-14-15; e-mail: lkolobuchina@yandex.ru

Burtseva Elena Ivanovna, MD, Head of Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: elena-burtseva@yandex.ru

Kruzhkova Irina Sergeevna, Junior Researcher at Laboratory of Respiratory Viral Infections and Drug Testing, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Merkulova Liliya Nikolaevna, PhD, Chief Scientist at Laboratory of Respiratory Viral Infections and Drug Testing, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Vartanyan Raisa Viktorovna, PhD, Chief Scientist at Laboratory of Respiratory Viral Infections and Drug Testing, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Kisteneva Lidiya Borisovna, MD, Head of Laboratory of Epidemiology, Prevention and Diagnosis of Viral Hepatitis and Clinical Division, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Kirilova Elena Sergeevna, PhD, Chief Scientist at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Trushakova Svetlana Viktorovna, PhD in Biology, Researcher at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Rosatkevich Aleksandra Georgievna, Junior Researcher at D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Krasnoslobodtsev Kirill Gennad'evich, Researcher at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Mukasheva Evgeniya Andreevna, Researcher at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Boytsov Pavel Vladimirovich, Head of Anesthesiology and Emergency Department, State Clinical Infectious Diseases Hospital No.1, Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 193-83-55; e-mail: ikb_1@mail.ru

Kelli Elena Ivanovna, Head of Department of Pathology, State Clinical Infectious Diseases Hospital No.1, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 490-14-16; e-mail: ikb_1@mail.ru

Ambrosi Ol'ga Evgen'evna, radiologist at State Clinical Infectious Diseases Hospital No.1, Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 193-63-00; e-mail: ikb_1@mail.ru

Arseneva Tat'yana Vladimirovna, Head of Radiology Department, State Clinical Infectious Diseases Hospital No.1, Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 193-63-00; e-mail: ikb_1@mail.ru

Bazarova Marina Viktorovna, PhD, Deputy Chief Officer for Disease Control and Prevention at State Clinical Infectious Diseases Hospital No.1, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 490-14-14; e-mail: ikb_1@mail.ru

Devyatkin Andrey Viktorovich, MD, Hospital Chief Executive Officer at State Clinical Infectious Diseases Hospital No.1, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 490-14-14; e-mail: ikb_1@mail.ru

Sutochnikova Ol'ga Anatol'evna, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: sut-olga@yandex.ru