

*В.В. Лаврищева<sup>1</sup>, Е.И. Бурцева<sup>1</sup>, Ю.Н. Хомяков<sup>2</sup>, Е.С. Шевченко<sup>1</sup>, Т.А. Оскерко<sup>1</sup>, С.М. Иванова<sup>2</sup>,  
М.М. Данилевская<sup>2</sup>, М.Ю. Щелканов<sup>1</sup>, И.Т. Федякина<sup>1</sup>, С.В. Альховский<sup>1</sup>, А.Г. Прилипов<sup>1</sup>, М.В. Журавлева<sup>1</sup>,  
Л.В. Колобухина<sup>1</sup>, Н.А. Малышев<sup>3</sup>, Д.К. Львов<sup>1</sup>*

## Этиология летальных пневмоний в период развития пандемии, вызванной вирусом гриппа А(Н1N1)pdm2009 в России

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФКУЗ Противочумный центр Роспотребнадзора; <sup>3</sup>инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы

В работе представлены результаты применения вирусологических и молекулярно-генетических методов исследования секционного материала от 61 пациента с диагнозом «пневмония», поступившего в ЦЭЭГ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского в эпидемические сезоны 2009–2010 и 2010–2011 гг. Был проведен анализ данных по возрастным, половым особенностям распространения инфекции и сопутствующим заболеваниям, выделены группы риска возникновения тяжелых форм заболевания. В 70,5% материалов было подтверждено наличие РНК пандемического штамма вируса гриппа, в 1,2% была обнаружена РНК вируса гриппа В. Наличие коинфекции, вызванной боксавирусом, аденовирусом, парагриппом типов 2 и 4, риновирусом, стрептококком было выявлено только в 19,7% случаев летальной пневмонии. Чаще всего этиологическим агентом летальной пневмонии был вирус гриппа, что обосновывает необходимость раннего проведения этиологической диагностики и назначения своевременного лечения с помощью этиотропных препаратов.

Ключевые слова: *групп А(Н1N1)pdm09, группа В, пневмония, летальный исход, боксавирус, аденовирус, риновирус*

### Etiology of Fatal Pneumonia Caused by Influenza A(H1N1)pdm2009 Virus during the Pandemic in Russia

*V. V. Lavrischeva<sup>1</sup>, E. I. Burtseva<sup>1</sup>, Yu. N. Khomyakov<sup>2</sup>, E. S. Shevchenko<sup>1</sup>, T. A. Oskerko<sup>1</sup>, S. M. Ivanova<sup>2</sup>,  
M. M. Danilevskaya<sup>2</sup>, M. Yu. Shchelkanov<sup>1</sup>, I. T. Fedyakina<sup>1</sup>, S. V. Alkhovskiy<sup>1</sup>, A. G. Prilipov<sup>1</sup>,  
M. V. Zhuravleva<sup>1</sup>, L. V. Kolobukhina<sup>3</sup>, N. A. Malyshev<sup>3</sup>, D. K. Lvov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia; <sup>2</sup> Plague Control Center, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow, Russia; <sup>3</sup> Municipal Clinical Hospital of Infectious Diseases No. 1, Moscow, Russia

The results of the study of the autopsy materials from 61 patients with the diagnosis of pneumonia received by virological and genetic methods are reviewed. The materials were studied at the Influenza Etiology and Epidemiology Center of the Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, during epidemic seasons 2009-2010 and 2010-2011. The data were analyzed with respect to age, sex, comorbidity diseases and identified on the groups of the risk of severe forms of the disease. The presence of the pandemic influenza virus strain RNA was confirmed in 70.5% of materials; RNA of influenza B was detected in 1.2% cases. The co-infections caused by the bocavirus, adenovirus, parainfluenza virus type 2 and 4, rhinovirus, and streptococcus were detected only in 19.7%. In most cases, the influenza virus was the etiologic agent of lethal pneumonia, which justifies the necessity of the early etiologic diagnosis and treatment with antiviral drugs.

Key words: *influenza A (H1N1) pdm09, influenza B, pneumonia, lethal cases, bocavirus, adenovirus, rhinovirus*

В середине апреля 2009 г. после 40-летнего периода эпидемической активности вирусов гриппа типа А сотрудниками Центров по контролю за заболеваемостью и профилактике (CDC&P), Атланта, США, были детектированы 2 случая инфицирования новым для человека вирусом гриппа А(Н1N1)pdm2009, представлявшим собой реассортант вирусов гриппа свиной А(Н1N1), циркулирующих на Евроазиатском и Американском континентах. Новый вирус достаточно быстро распространился по странам и континентам, что стало основанием для экспертов ВОЗ объявить

11 июня 2009 г. шестой, самый высокий, уровень пандемии [1].

Усиление эпидемиологического надзора за случаями гриппа и ОРВИ в нашей стране, особенно у лиц, прибывающих из стран, наиболее вовлеченных в эпидпроцесс, позволило детектировать первый случай заболевания россиянина, прибывшего из США 21 мая 2009 г., а первый тяжелый случай инфекции, закончившейся летально, – в конце августа 2009 г. [4, 5, 7].

Периоды пиковой активности пандемического вируса гриппа А(Н1N1)pdm2009 в ноябре 2009 г. и

феврале 2011 г. сопровождалась увеличением числа случаев тяжелых форм инфекции с развитием пневмонии с летальным исходом. По официальным данным Минздравсоцразвития России, в 2009–2011 гг. было зарегистрировано 1943 летальных случая, причиной которых чаще всего была инфекция А(H1N1)pdm2009.

В ЦЭЭГ ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России были изучены материалы от 161 пациента с летальной пневмонией и в результате выявлены штаммы с измененной рецепторной специфичностью и молекулярными маркерами высокой патогенности [6]. В продолжение начатых исследований определен интерес представляла оценка возможной роли других вирусных и бактериальных инфекций в этиологии тяжелых пневмоний с летальным исходом.

### Материалы и методы

**Клинический материал.** В работе использованы 10% супернатанты гомогенизированного секционного материала (ткани трахеи, бронхов, легких) с лабораторно подтвержденной РНК вируса А(H1N1)pdm2009 в ОТ-ПЦР в реальном времени.

**Изоляцию вирусов гриппа** проводили на перевиваемой клеточной линии почки собаки (MDCK) и в полости 9–11-дневных развивающихся куриных эмбрионов (РКЭ) [6].

**Антигенные свойства изучали** с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА) по общепринятой методике с диагностическими сыворотками к референс-штамму А/California/07/2009(H1N1) и первому российскому штамму А/IV-Moscow/01/2009(H1N1)sw1, полученными в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского.

**Индикацию РНК вирусов гриппа в первичных пробах методом ОТ-ПЦР в реальном времени** проводили с использованием следующих тест-систем: «АмплиСенс Рибо-ПРЕП», «АмплиСенс Реверга-L», «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс® Influenza virus A/H1-swine-FL», (из «Интерлабсервис», Москва). Амплификацию и секвенирование фрагментов гемагглютинаина в первичных пробах, а также секвенирование генома из выделенных штаммов выполняли согласно методикам, описанным ранее [5].

**Индикацию возбудителей ОРВИ и бактериальных возбудителей ОРЗ в первичных пробах** проводили с использованием тест-систем «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (респираторно-синциального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа типов 1, 2, 3 и 4, коронавирусов, риновирусов, аденовирусов групп В, С, Е и бокавируса), «АмплиСенс® Enterovirus-FL» (энтеровирусов), «АмплиСенс Mycoplasma pneumoniae/Chlamydomphila pneumoniae-FL» (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae*), «АмплиСенс Streptococcus spp.-Eph» (*Streptococcus* spp.), «АмплиСенс® Legionella pneumophila-FL» (*Legionella pneumophila*) (из «Интерлабсервис», Москва).

### Результаты и обсуждение

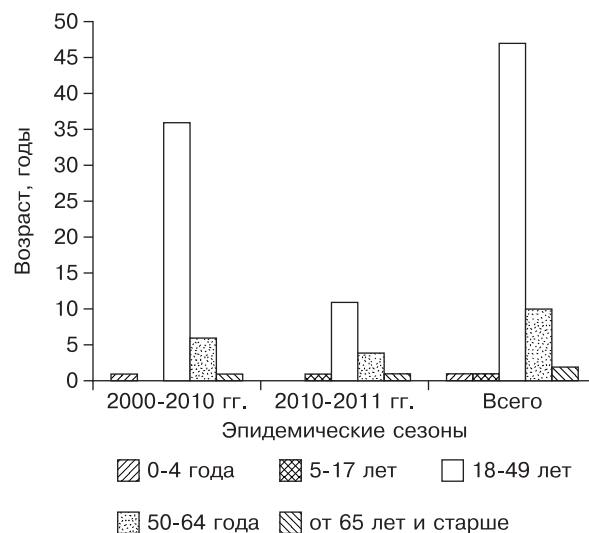
Известно, что гриппозная инфекция может осложниться как первичной вирусной пневмонией, так и вторичной бактериальной пневмонией. Как показало изучение материала вскрытия жертв предыдущих пандемий, причиной большинства случаев смерти

послужило то, что инфекция вирусом гриппа типа А была осложнена бактериальной пневмонией [12]. Во время пандемии 1918–1919 гг., когда не использовались антибактериальные препараты для лечения пневмонии, гистологические и бактериологические исследования свидетельствовали о том, что случаи смерти от гриппа чаще всего были обусловлены развитием вторичной бактериальной пневмонии [16]. Большинство исследователей считали, что между 1890 и 1950 г. летальные случаи гриппа были связаны с развитием полибактериальной инфекции, этиологическим агентом которой служили микроорганизмы с низкой патогенностью (такие как *Bacillus influenzae*), действовавшие совместно с пневмококками и стафилококками. Исследования на моделях лабораторных животных (хорьках, мышах, крысах), проводимые в 40-х годах XX столетия, показали, что вирус гриппа в сочетании с любым микроорганизмом, поражающим легкие, действует синергично и вызывает более высокую заболеваемость и смертность.

В настоящую работу включены результаты применения вирусологических и молекулярно-генетических методов исследования секционного материала (ткань легкого) от 61 пациента с диагнозом «пневмония», поступившего в ЦЭЭГ Института вирусологии им. Д.И. Ивановского в сезонах 2009–2010 гг. (44 образца) и 2010–2011 гг. (17 образцов). Подавляющее большинство материалов (86,9%) направлено в ЦЭЭГ из лабораторий европейской части России, остальные 13,1% были переданы из учреждений, расположенных на Урале.

Анализ данных в распределении по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям выявил некоторые особенности, которые, возможно, могли послужить отягчающими факторами течения гриппозной инфекции.

Частота регистрируемых случаев пневмоний с летальным исходом в разных возрастных группах не различалась между двумя эпидемическими сезонами (см. рисунок). Средний возраст умерших пациентов составил  $39,2 \pm 14,7$  года. Наибольшее количество летальных случаев наблюдали среди пациентов 18–49 лет (77% от числа обследован-



Распределение летальных случаев по возрастам.

Таблица 1  
**Антигенная характеристика штаммов пандемического вируса гриппа, выделенных в ЦЭЭГ из секционного материала в РТГА**

Штамм	А/ПВ- Moscow/01/09 (H1N1)swl	А/California/ 7/09(H1N1)swl	Последовательность аминокислот в позиции 222 гемагглютинина
А/ПВ-N.Novgorod/41/2011 (H1N1) v	1/4	1/2	D/G (GAT/GGT)
А/ПВ-Bryansk/54/2011 (H1N1)v	1	1	D (GAT)
А/ПВ-Vladimir/69/2011 (H1N1)v	1	н/и	D/G (GAT/GGT)
А/ПВ-Vladimir/67/2011 (H1N1)v	1	н/и	D (GAT)
А/ПВ-Vladimir/68/2011 (H1N1)v	1/8	1/8	D (GAT)
А/ПВ-Mary-El/182/09 (H1N1)swl	1/4	1	G/N (GGT/AAT)
А/ПВ-Mary-El/178/09 (H1N1)swl	1/2	1	G/N (GGT/AAT)
А/ПВ-Mary-El/177/09 (H1N1)swl	1	½	G/N (GGT/AAT)
А/ПВ-Mary-El/180/09 (H1N1)swl	1/8	½	G/N (GGT/AAT)

Примечание. н/и – не исследовали.

Таблица 2  
**Результаты тестирования секционного материала на наличие вирусных и бактериальных инфекций**

Город, республика	Количество материалов в эпидемическом сезоне		Выявление инфекционной РНК и ДНК методом ПЦР				Выделение вирусов	Результаты молекулярно-генетических исследований
	2009–2010	2010–2011	грипп А и В		ОРВИ			
			+	-	+	-		
Москва	8	2	1	9	1	9	0	н/и
Новгород	–	1	0	1	0	1	0	н/и
Владимир	6	6	12	0	2	10	4	3/6*
Ярославль	1	3	3	1	1	3	0	н/и
Пенза	–	1	1	0	0	1	0	н/и
Оренбург	8	–	4	4	1	7	0	1/3
Тула	1	–	1	0	0	1	0	0/1
Удмуртия	3	–	3	0	0	3	0	н/и
Тверь	6	–	6	0	1	5	0	2/3
Брянск	2	2	3	1	0	4	1	0/1
Марий Эл	9	–	9	0	6	3	4	9/9
Нижний Новгород	–	2	2	0	0	2	1	1/1
Всего ...	44	17	45	16	12	49	10	16/24

Примечание. \* – количество мутантов/количество исследованных материалов; н/и – фрагмент гемагглютинина исследовать не удалось.

ных), тогда как среди детей в возрасте 0–4 и 5–17 лет было зарегистрировано только по 1 (1,6%) случаю, среди взрослых 50–64 лет – 10 (16,4%) случаев, пациентов старше 65 лет – 2 (3,3%) случая. Самому младшему пациенту было 2,8 года, самому старшему – 72 года.

Среди обследованных 50,8% составляли женщины, причем 19,3% из них были беременными на разных сроках гестации.

Различные сопутствующие заболевания и состояния имели 34,4% умерших пациентов из числа обследованных. Ожирением страдали 11,5% обследованных, заболеваниями сердечно-сосудистой системы – 8,2%, болезнями почек – 4,9%, печени – 3,3% всех обследованных. Были также зарегистрированы такие

сопутствующие заболевания как сахарный диабет, хронические заболевания дыхательной системы (например, ХОБЛ), миеломная болезнь и хроническая алкогольная интоксикация. На долю этих патологий приходилось по 1,6%.

Длительность заболевания составила в среднем  $8,4 \pm 5,1$  дня. Максимальная длительность заболевания была отмечена у беременной пациентки из Владимира – 25 дней, минимальная (2 дня) была зарегистрирована у нескольких пациентов.

В 70,5% секционных материалов, включенных в данное исследование, было подтверждено наличие РНК пандемического штамма вируса гриппа А(H1N1)pdm09, в 1,2% была обнаружена РНК вируса гриппа В.

Все поступившие в ЦЭЭГ материалы были взяты на выделение вирусов в чувствительных системах культуры клеток МДСК и РКЭ. Было изолировано 10 штаммов вируса пандемического гриппа А(H1N1)pdm09, 4 из них были выделены в эпидемическом сезоне 2009–2010 гг., 6 – в сезоне 2010–2011 гг. Следует отметить, что в эпидемическом сезоне 2009–2010 гг. изоляция штаммов из секционного материала была более эффективна в системе РКЭ, тогда как в сезоне 2010–2011 гг. – в культуре клеток МДСК. Ни одного штамма вируса гриппа типа В из секционного материала изолировать не удалось.

При изучении антигенных свойств большинство выделенных штаммов были близкородственны эталону А/California/7/09(H1N1)swl; изоляты реагировали со штаммоспецифической сывороткой от 1 до ½ гомологичного титра. Исключение составляет штамм А/ПВ-Vladimir/68/2011(H1N1)v, в отношении которого регистрировали снижение ингибирующей активности референс-сыворотками до 1/8 гомологичного титра (табл. 1).

Молекулярно-генетическими методами изучены 24 материала из 61. При анализе нуклеотидных последовательностей установлено, что описанные в литературе мутации в рецепторсвязывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинина в положении 222 имели место в 66,6% случаев. Это совпадает с литературными данными. В материале сезона 2009–2010 гг. мутация D222G (замена аспарагиновой кислоты на глицин) обнаружена в 16,6% случаев, D222N (аспарагиновая кислота на аспарагин) – в 23,5%, D222E (аспарагиновая кислота на глутаминовую кислоту) – в 4,2%, смесь мутантов – в 25% случаев; в материале эпидемического сезона 2010–2011 гг. мутанты пандемического гриппа с заменами D222G обнаруживали в 8,4%, а смесь мутантов – в 4,2% случаев [3].

При исследовании ткани легких от умерших больных выявлено наличие коинфекции только в 12 (19,7%) случаях с летальной пневмонией (табл. 2). В 1 (8,3%) случае в материале была обнаружена ДНК бокавируса и в 2 случаях – ДНК аденовируса. РНК парагриппа типов 2 и 4 тоже обнаружили только в 1 случае, причем парагриппозная инфекция, вызванная вирусом типа 4, осложняла течение инфекции, вызванной пандемическим штаммом вируса гриппа, а в другом случае вирус парагриппа типа 2 был обнаружен вместе с инфекцией вирусом гриппа типа В. Бактериальная коинфекция, вызванная стрептококком, была детектирована только в 1 случае, что, по-видимому, объясняет быстрое течение пневмонии у умершего пациента (7 дней). У 6 умерших пациентов из Республики Марий Эл в ткани легкого была обнаружена РНК риновируса.

Бокавирус человека, вероятно, является важной причиной острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей младшего возраста [1]. Частота выявления бокавируса в составе микстинфекций ОРВИ, по данным исследователей из разных стран мира, варьирует от 10 до 90%. По мнению авторов, высокая частота встречаемости бокавируса человека в составе сочетанных инфекций может быть обусловлена сохранением вируса в респираторном тракте после недавно перенесенной острой НВов-инфекции. Высказано также предположение, что большой процент микстинфекций может свидетельствовать о реактивации вируса или усилении его детекции другими респираторными вирусами [13]. Влияние бокавируса на течение гриппозной инфекции оценить невозможно потому, что в настоящее время патогенез бокавируса человека изучен недостаточно.

Исследователи предполагают, что аденовирусы могут выступать в роли сенсориализаторов, способствующих возникновению аллергической реакции на другие вирусы или бактерии [8]. Наряду с этим аденовирусы способны проникать в нижние дыхательные пути, размножаться в эпителии слизистой оболочки бронхов и альвеол и вызывать пневмонию. На основании имеющихся в настоящее время данных можно утверждать, что в патогенезе аденовирусной инфекции ведущее значение имеет поражение слизистых оболочек дыхательного тракта, нарушение деятельности вегетативной и эндокринной систем с последующими сосудистыми расстройствами и глубокими нарушениями обмена (белкового, минерального, кислотно-щелочного и витаминного) [8], что наряду с поражением сосудистой системы, возникающим в результате токсического действия вируса гриппа и проявляющимся повышением проницаемости сосудов, ломкостью их стенок и нарушением микроциркуляции [9], могло привести к утяжелению течения заболевания.

Парагриппозная инфекция занимает одно из первых мест в респираторной патологии детей и в меньшей степени – взрослых. Характерным для парагриппозной инфекции является также вовлечение в процесс нижних дыхательных путей, где развиваются бронхиты, наблюдавшиеся, по данным Е. С. Кетиладзе (1965), у 13,5% взрослых и 17,5% детей, а также пневмонии, часто осложняющие парагриппозную инфекцию [8]. Такие характерные для патогенеза парагриппа явления, как отек и набухание слизистой

оболочки гортани и бронхов возможно могли послужить предрасполагающим фактором развития тяжелой гриппозной пневмонии. Хотя, по литературным данным, при неосложненных формах парагриппа чаще всего идентифицируют серотип 2 вируса, при поражении нижних дыхательных путей – 1 и 3, а серотип 4 встречается редко [2], в данном исследовании были обнаружены вирусы серотипов 2 и 4. Данное явление вероятно связано с тем, что оба случая парагриппозной инфекции были идентифицированы у беременных женщин. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Нет никаких оснований полагать, что сочетанное инфицирование риновирусом и гриппом может привести к утяжелению инфекции и летальному исходу, так как для риновируса характерно поражение эпителия верхних дыхательных путей. Инфицирование риновирусом 4 пациентов из Марий Эл можно объяснить как возможным развитием внутрибольничной инфекции с участием данного возбудителя, так и тем, что материалом для исследования в этих случаях служила ткань и легкого, и трахеи.

Вторичная бактериальная пневмония – частая причина смерти от сезонного гриппа. Поскольку пандемия – сравнительно редкое явление, существует много данных о бактериальной инфекции, связанной с сезонными штаммами гриппа А. Коинфекция была обнаружена примерно в 25% летальных случаев гриппозной инфекции [17]. *S. pneumoniae* является самым распространенным возбудителем внебольничной пневмонии и бактериальной инфекции при гриппе. Ретроспективные исследования связанной с гриппом педиатрической смертности в США показали, что в сезоне 2003–2004 гг. *S. aureus* был изолирован в 46% случаев [10]. В исследованиях, проведенных в Новой Зеландии [14], установлено, что в 15% случаев внебольничной пневмонии, осложнившей течение ОРВИ, присутствует вирусно-бактериальная инфекция. Совместно с инфекцией, вызванной штаммами вируса гриппа типа А, чаще всего обнаруживали *S. pneumoniae* (67%) и *H. influenzae* (11%), однако в 22% случаев были обнаружены нетипичные микроорганизмы (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Случаи инфицирования стрептококками группы А были немногочисленны, и вирусную коинфекцию обнаруживали крайне редко. Наиболее часто вместе с гриппом встречалась инфекция, вызванная аденовирусом и респираторно-синцитиальным вирусом [15].

Суммируя полученные результаты, можно сделать вывод, что появление и активное распространение нового штамма вируса гриппа А(H1N1)pdm09 определило особенности вовлеченности в пандемию 2009–2010 и 2010–2011 гг. возрастных групп населения, а также утяжеление клинического течения заболевания. В группе особо высокого риска оказались лица в возрасте 18–49 лет, пациенты с сопутствующими заболеваниями (особенно с ожирением и сердечно-сосудистой патологией) и беременные женщины. В подавляющем большинстве случаев летальной пневмонии этиологическим агентом был вирус гриппа и лишь менее чем в 20% случаев у пациентов была обнаружена вирусная или бактериальная коинфекция. Именно поэтому в период эпидемических подъемов

заболеваемости необходимо проведение ранней этиологической диагностики и назначение своевременного лечения с помощью этиотропных препаратов, в спектре которых эффективными являются арбидол, ингавирин, озельтамивир (Тамифлю™) и занамивир (Реленза™).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Козулина И.С., Самсыгина Г.А., Исаева Е.И., Легкова Т.П., Шевченко Н.Н., Донин И.М., Павлов С.А. Бокавирус – новый инфекционный агент в этиологии острых респираторных заболеваний в детском возрасте. Педиатрия. 2009; 88 (6).
2. Львов Д.К., ред. Медицинская вирусология: Руководство. М.: МИА; 2008.
3. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А/Н1N1 sw1 в рецепторсвязывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинаина. Вопросы вирусологии. 2010; 4: 4–9.
4. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа А(Н1N1) в России. Вопросы вирусологии. 2010; 55 (3): 4–9.
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 А/IV-Moscow/01/2009 (H1N1)sw1, подобного свиному вирусу А(H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в Москве. Вопросы вирусологии. 2009; 5: 10–4.
6. Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация: Методические рекомендации. (Утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 18 апреля 2006 г. № 0100/4430-06-34). М.; 2006.
7. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О совершенствовании системы эпидемиологического надзора и контроля за гриппом и

- острыми респираторными вирусными инфекциями» № 373 от 31.03.2007 г. М.; 2007.
8. Носов С.Д., ред. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: Медицина; 1972.
9. Сергеев Н.В., Лейтис Ф.А. Поражение сердечно-сосудистой системы при гриппе. М.: Медгиз; 1962.
10. Bhat N., Wright J.G., Broder K.R., Murray E.L., Greenberg M.E., Glover M.J. et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 2559–67. DOI:10.1056/NEJMoa051721.
11. Cao B., Li X.W., Mao Y., Wang J., Lu H.Z., Chen Y.S. et al. National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. N. Engl. J. Med. 2009; 361 (26): 2507–17.
12. Centers for Diseases Control and Prevention. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) – United States, May–August 2009. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2009; 58: 1–4.
13. <http://emedicine.medscape.com/article/1355393>overview>
14. Murray C.J., Lopez A.D., Chin B., Feehan D., Hill K.H. Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918–20 pandemic: a quantitative analysis. Lancet. 2006; 368: 2211–8. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69895-4.
15. Peebles P.J., Dhara R., Brammer L., Fry A.M., Finelli L. Influenza associated mortality among children – United States: 2007–2008. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2011; 5: 25–31.
16. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. J. Infect. Dis. 2008; 198: 962–70. DOI: 10.1086/591708.
17. Gupta R.K., George R., Nguyen-Van-Tam J.S. Bacterial pneumonia and pandemic influenza planning. Emerg. Infect. Dis. 2008; 14 (8). [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid)

Поступила 31.05.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013  
УДК 578.832.1:578.11.083.3

Л.А. Степанова<sup>1</sup>, А.А. Ковалева<sup>1</sup>, М.В. Потанчук<sup>1</sup>, А.В. Коротков<sup>1</sup>, В.В. Курпьянов<sup>2</sup>, Е.А. Блохина<sup>2</sup>,  
Р.Ю. Котляров<sup>2</sup>, Л.М. Цыбалова<sup>1</sup>

## Иммуногенные свойства рекомбинантных белков, включающих эктодомен белка M2 вируса гриппа А

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Центр «Биоинженерия» РАН, Москва

Создано 2 рекомбинантных белка, включающих 3 пептида M2e вирусов гриппа: А (H1N1)pdm09, A/Kurgan/05/05 (H5N1) и консенсусная аминокислотная последовательность M2e вирусов гриппа А человека на основе белковых носителей флагеллина и соге-антигена вируса гепатита В (HBc); в состав второго препарата включен флагеллин в качестве адъюванта. Проведено сравнение иммуногенности двух препаратов. Ковалентная сшивка флагеллина с M2e значительно усиливает иммуногенность целевого белка по сравнению с комплексом белков ЗМР + HBc + FlgP, образованным за счет нековалентных взаимодействий *in vitro*. Получены данные о влиянии белкового носителя на синтез подклассов анти-M2e иммуноглобулинов класса G. Флагеллин как белковый носитель M2e стимулирует преимущественно образование иммуноглобулинов подкласса G1, тогда как HBc вызывает более сбалансированный Th1/Th2 ответ. Выявлено снижение репродукции вируса в легких иммунизированных мышей после заражения летальной дозой вируса гриппа A/PR/8/34 (H1N1). Показана возможность получения вакцинного препарата, обладающего одновременно одинаковой иммуногенностью как против вирусов гриппа А человека, так и против высокопатогенных вирусов гриппа птиц.

Ключевые слова: грипп, рекомбинантные белки, M2e, HBc, флагеллин, иммунный ответ

Контактная информация:

Степанова Людмила Алексеевна, канд. биол. наук; e-mail: [stepanova60@mail.ru](mailto:stepanova60@mail.ru)