

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

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

¹ ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Министерства здравоохранения РФ;

² Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы;

³ 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, имидазоллэтанамид пентандиовой кислоты, Тамифлю, озельтамивир.*

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

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

¹ D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Russian Ministry of public health;

² Clinical infection hospital N 1, Healthcare Department of Moscow;

³ Institute of Pulmonology, Russian Federal medico-biological agency

Results of prospective open comparing clinical investigation of Ingavirin[®] (n=184) and Tamiflu[®] (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[®] is effective antiviral drug being comparable with Tamiflu[®].

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-сиалозидазы, но и альвеолярные эпителиоциты, содержащие $\alpha 2$ –3-сиалозидазы, 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[®], Занамивиру[®], Ингавирину[®] и Арбидолу[®]; устойчивость к препаратам адамантанового ряда – Ремантадину и Амантадину – связана с мутациями в 31-ом сайте вирусного белка М2 [13, 15, 17, 24].

Ингавирин[®] – 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 Ингавирин[®] 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 Ингавирин[®] при гриппе у госпитальных больных в открытом рандомизированном плацебо-контролируемом сравнительном исследовании [4–8]. В 2008 г. Ингавирин[®] зарегистрирован в Российской Федерации в качестве противовирусного препарата для лечения гриппа у взрослых (РУ №ЛСР-006330/08).

Целью настоящей работы является анализ клинко-патогенетических особенностей пандемического гриппа А (H1N1) pdm09 и оценка эффективности Ингавирин[®] в сравнении с Тамифлю[®] 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.

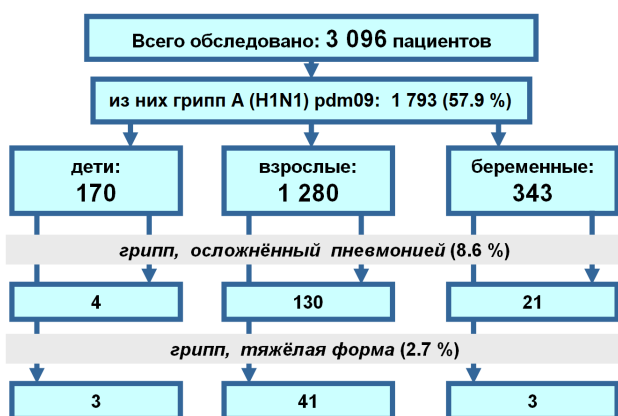


Рисунок 1. Характеристика больных гриппом А (H1N1) pdm09, госпитализированных в ИКБ № 1 в эпидсезоне 2010–2011 гг..

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® (имидазоллэтанамид 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].

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^a), сиалил-Левис-х (SLe^x), сиалил-Левис-с (SLe^c), 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 α 2-3 / α 2-6-сиалозидам и тяжестью заболевания, мы использовали ранее введённый [18] безразмерный параметр $W_{3/6}$, который является отношением среднего значения реактивности к неразветвленным α 2-3-сиалозидам и среднего значения реактивности к неразветвлённым α 2-6-сиалозидам. Параметр $W_{3/6}$ характеризует превышение α 2-3- над α 2-6-специфичностью: если $W_{3/6} \ll 1$, то доминирует α 2-6-специфичность; если $W_{3/6} \gg 1$, то доминирует α 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 (СРС) [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 α 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 %)
ИТОГО:	10 (100 %)	16 (100 %)	15 (100 %)	41 (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 ± 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 вентиляции 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 вентиляции лёгких (малых объёмов), при которой P_{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: $38.0 - 38.9$ °C – у 66.7 %; $39.0 - 40.0$ °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 M2, 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 ± 1.1 сут. от начала болезни) (90.8 %): 53.8 % – Тамифлю[®], 32.1 % – Ингавирин[®], 14.1 % – Арбидол[®] (в том числе в комбинации с Кагоцелом[®] – 1.0 %).

Среди тяжёлых пациентов, поступивших в ОАР (отделение анестезиологии и реанимации), отмечено позднее (на 3-10 сут. болезни; 6.6 ± 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

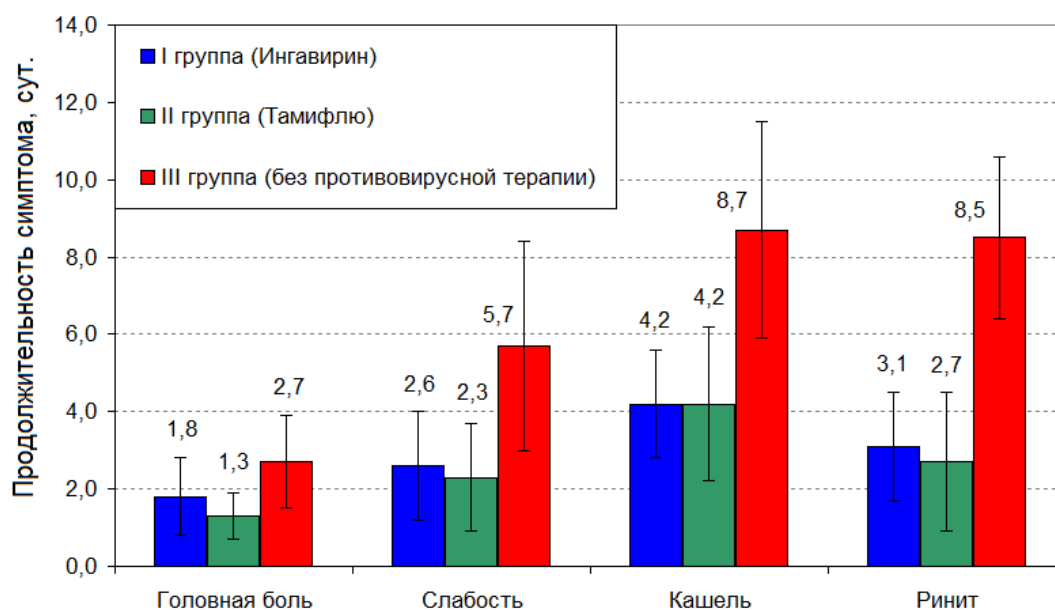


Рисунок 2. Средняя продолжительность клинических симптомов гриппа А (H1N1) pdm09 в зависимости от вида лечения в эпидсезоне 2010–2011 гг..

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

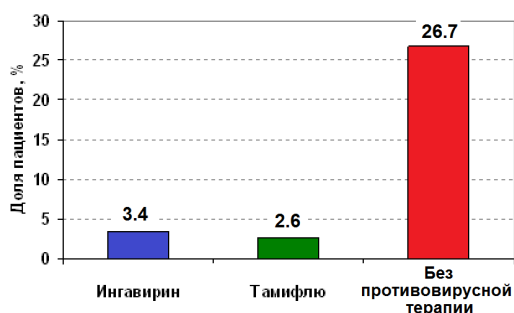


Рисунок 3. Частота развития бактериальных осложнений на фоне лечения больных гриппом А (H1N1) эпидсезоне 2010–2011 гг..

Влияние Ингавирина[®] и Тамифлю[®] 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[®] и Тамифлю[®] с практически одинаковой эффективностью элиминировали вирус из назальных смывов

¹ 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
Итого:	184	100	67	100	30	100

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., Гаршинина 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., Малышев 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® 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. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. и др. Изучение лечебной эффективности нового отечественного препарата Ингавирин® в отношении возбудителя вируса гриппа А (H3N2) // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – Т. 53. – С. 7–8.
10. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Семёнова И.А. и др. Изучение эффективности Ингавирина® in vitro в отношении возбудителя гриппа В // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – Т. 54. – С. 7–8.
11. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Шкляева О.М. Изучение профилактической и терапевтической эффективности нового отечественного химиопрепарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А (Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т. 55. – С. 7–8.
12. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Щукина В.Н. и др. Изучение противовирусной активности Ингавирина® 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 летальной 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. Ивановского» 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 летальной первичной вирусной пневмонии // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57. – № 1. – С. 14–20.
19. Львов Д.К., Яшкуллов 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 летальным 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. Шишкина 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 swl 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.