

- A DNA transfection system for generation of influenza A virus from eight plasmids. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 97(11): 6108–13.
12. Stavitskiy S.B., Noskov A.N., Kravchenko T.B. Molecular Vaccine for Preventive Maintenance Brucellosis. Patent RF № 2285538, 2006. (in Russian).
 13. WHO Guidance on development of influenza vaccine reference viruses by reverse genetics. Available at: whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_CDS_CSR_GIP_2005.6.pdf.
 14. Leclercq S., Harms J.S., Oliveira S.C. Enhanced efficacy of DNA vaccines against an intracellular bacterial pathogen by genetic adjuvants. Curr. Pharm. Biotechnol. 2003; 4: 99–107.
 15. Pasquevich K.A., Estein S.M., Garcia Samartino C., Zwerdling A., Coria L.M., Barrionuevo P. et al. Immunization with recombinant Brucella spp. outer membrane proteins Omp16 or Omp19 in adjuvant induces specific CD41 and CD81 T cells as well as systemic and oral protection against Brucella abortus infection. Infect. Immun. 2008; 77(1): 436–45.
 16. Luo D., Ni B., Li P., Shi W., Zhang S., Han Y. et al. Protective immunity elicited by a divalent DNA vaccine encoding both the L7/L12 and Omp16 genes of *Brucella abortus* in BALB/c mice. Infect. Immun. 2006; 74: 2734–41.
 17. Wang X., Li M., Zheng H., Muster T., Palese P., Beg A.A. et al. Influenza A virus protein prevents activation of NFκ-B and induction of alpha/beta interferon. J. Virol. 2000; 74(24): 11566–73.
 18. Kochs G., Martinez-Sobrido L., Lienenklaus S., Weiss S., Garca-Sastre A., Staeheli P. Strong interferon-inducing capacity of a highly virulent variant of influenza A virus strain PR8 with deletions in the NS1 gene. J. Gen. Virol. 2009; 90 (12): 2990–4.
 19. Liu M., Zhang Y., Liu C.G., Pan W.Q., Liu C.N., Yang T. Generation of High-yield vaccine strain wholly derived from Avian Influenza Viruses by Reverse Genetics. Chin. J. Biotech. 2006; 22: 720–6.
 20. Stech J., Gam H., Wegmann M., Wagner R., Klenk H.D. A new approach to an influenza live vaccine: modification of the cleavage site of hemagglutinin. Nat. Med. 2005; 11(6): 683–9.
 21. Hoffmann E., Webster R. G. Unidirectional RNA polymerase I-polymerase II transcription system for the generation of influenza A virus from eight plasmids. J. Gen. Virol. 2000; 81(12): 2843–7.

Получена 11.03.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.921.5-036.1-074

Осидак Л. В., Гончар В. В., Волощук Л. В., Головачева Е. Г., Куликова Н. А., Дондурей Е. А., Афанасьева О. И., Суховецкая В. Ф., Милькин К. К., Образцова Е. В., Мушкатина А. Л., Коновалова Н. И., Писарева М. М., Гончарова Е. С., Галкина С. Н., Дринеvский В. П., Го А.

Клинико-лабораторная характеристика гриппа А(Н1N1pdm2009) у детей и взрослых в период 2009 – 2013 гг. в Санкт-Петербурге

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 196237, г. Санкт-Петербург

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у 419 детей и 468 взрослых, госпитализированных по поводу гриппа А(Н1N1) до и в течение пандемического цикла 2009 - 2013 гг., показал, что клиническая картина пандемического гриппа у пациентов любого возраста, в том числе в постпандемический период, в целом типична для гриппа, а ее характер определяется вовлечением (или отсутствием такового) в процесс легких, причем частота развития пневмоний во все сравниваемые периоды статистически значимо более высокая среди взрослых, чем среди детей. При пандемическом гриппе статистически значимо чаще, чем при сезонном, регистрировали гипертермию ($\geq 39^\circ\text{C}$), геморрагический и диспептический синдромы. Выявлен ряд различий основных характеристик клинической симптоматики пневмоний между выжившими и умершими пациентами с тяжелой формой пандемического гриппа. Установлены закономерности цитокиновых реакций у пациентов любого возраста в зависимости от выраженности интоксикации и наличия осложнений. Доказана лечебная эффективность включения противовирусных химиопрепаратов в комплексную терапию гриппа.

Ключевые слова: грипп А(Н1N1pdm2009); дети; пандемия; пневмония; особенность клинической картины.

Для цитирования: Вопросы вирусологии. 2015; 60(4): 23–28.

Osidak L.V., Gonchar V.V., Voloshuk L.V., Golovacheva E.G., Culikova N.A., Dondurey E. A., Afanasjeva O.I., Suhovezkaia V.F., Milkint K.K., Obratsova E.V., Mushkatina A.L., Konovalova N.I., Pisareva M.M., Goncharova E.S., Galkina S.N., Drinevsky V.P., Go A.

Clinical and laboratory presentation of the influenza A (H1N1pdm 2009) in children and adults during the period of 2009-2013 in St. Petersburg

Research Institute of Influenza, 196237, St. Petersburg, Russia

Comparative analysis of the clinical laboratory data from 419 children and 468 adults hospitalized during the pandemic of A (H1N1pdm 2009) and pre- and post-pandemic periods (2010-2013) showed that the clinical presentation of the pandemic influenza in patients of all ages is generally typical for influenza, and its character is determined by the degree of involvement of lungs in the process. Besides, the incidence of pneumonia in adults is statistically significantly higher than in children. During all compared periods hyperthermia ($\geq 39^\circ\text{C}$), hemorrhagic and dyspeptic syndrome were observed. Some differences in the main clinical manifestations of pneumonia in recovered patients and patients who died of the severe pandemic influenza were observed. The regularities of the cytokine reactions depending on the intensity of intoxication and occurrence of complications were determined in patients of all ages. Medical efficacy of inclusion of antiviral chemotherapeutic agents into complex influenza treatment was proved.

Key words: influenza (AH1N1pdm 2009); children; pandemic; pneumonia; peculiarity of clinical presentation.

Citation: Voprosy virusologii. 2015; 60(4): 23–28. (In Russ.)

For correspondence: Lyudmila Osidak, MD, PhD, DSc, prof.; e-mail: Lvosidak@mail.ru

Received 17.03.14

Для корреспонденции: Осидак Людмила Викторовна, д-р мед. наук, проф.; e-mail: Lvosidak@mail.ru

Введение

По данным CDC, в пандемию гриппа 2009 г., во время которой было зафиксировано 18 499 летальных исходов, было вовлечено 214 стран по всему миру, при этом ее особенностью являлась высокая смертность среди лиц молодого возраста [1, 2]. Установлено, что в России 78,8% умерших от пандемического гриппа приходилось на возрастную группу 18–53 года, 5,8% составляли дети и только 2,4% – лица старше 65 лет [3, 4].

Если в сезоны, предшествующие пандемии гриппа 2009 г., в Европе господствовали штаммы вирусов гриппа А(Н3N2) и В, а вирус гриппа А(Н1N1) был незначительно представлен А(Н1N1)/Brisbane/59/2007, во втором полугодии 2009 г. стали доминировать штаммы вируса гриппа А(Н1N1pdm2009), подобные А(Н1N1)/California/7/2009, активно циркулировавшие и в сезон 2010–2011 гг., составляя 53% от всех выделенных вирусов гриппа [5].

Цель настоящей работы – анализ клинико-лабораторных показателей у детей и взрослых, госпитализированных по поводу гриппа А(Н1N1pdm2009) в течение пандемического цикла (2009–2013), в сравнении с данными, полученными ранее (2008–2009).

Материалы и методы

Анализ клинико-лабораторных показателей осуществлен у 419 детей в возрасте от 1 мес до 17 лет и у 468 взрослых с верифицированным гриппом А(Н1N1), госпитализированных в базовые отделения ФГБУ «НИИ гриппа», а также у 39 пациентов (23 выживших и 16 умерших), находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Этиологию заболеваний устанавливали в материалах из носовых ходов и носоглотки методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени по протоколу CDC (Атланта, США) с наборами Ампли-Сенс Influenza virus A/H1N1-swine-FL (ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора), а также методом вирусыведения (на культуре клеток MDCK и куриных эмбрионах) [6]. Сроки забора материалов для установления этиологии заболевания ограничивались 3 днями от начала появления первых симптомов.

Представлены результаты вскрытия взрослых пациентов, умерших от гриппа, обусловленного вирусом А(Н1N1pdm2009), которые сравнивали с данными, полученными ранее [7]. Наличие генетического материала вирусов гриппа А и В в тканях легких, трахеи, бронхов, селезенки и других органов определяли также методом ОТ-ПЦР с учетом результатов в режиме реального времени.

Осуществлено сравнение цитокинового статуса (содержание в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1ra, ИФН- α и ИФН- γ и анти-ИФН- α у взрослых пациентов с верифицированным гриппом А(Н1N1pdm09), не осложненным и осложненным пневмонией). Указанные показатели определяли дважды: в 1–3-й день от начала заболевания (при поступлении в стационар) и через 7–10 дней (при выписке в связи с выздоровлением) иммуноферментным методом с использованием отечественных тест-систем производства ООО «Цитокин», Санкт-Петербург [8]. Учет результатов проводили с помощью автоматического фотометра для микропланшетов при длине волны 492 нм со стандартом без определяемого антигена в растворе. Количественную оценку результатов осуществляли методом построения калибровочной кривой с их учетом на спектрофотометре StatFax-2100 при длине волны для ИФН- α 450 нм, для ИФН- γ – 492 нм.

В соответствии с протоколом открытого сравнитель-

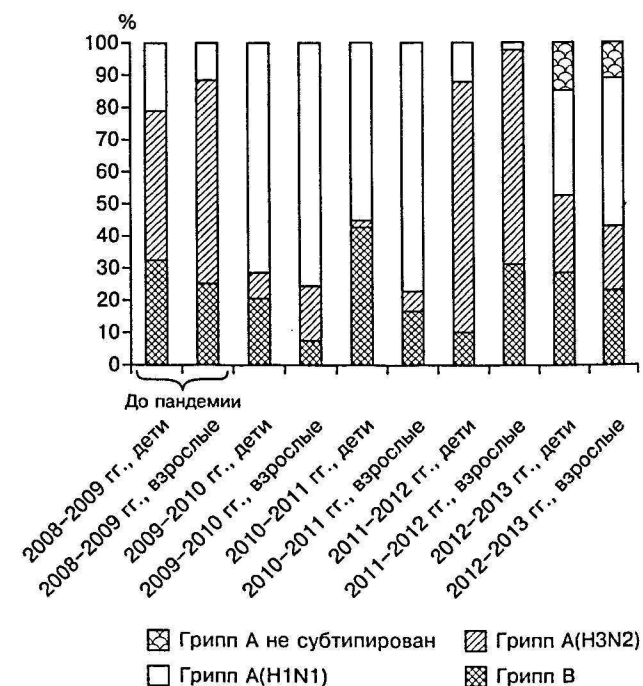
ного клинического исследования в параллельных группах от 02.12.2009 проведена сравнительная оценка эффективности комплексного лечения детей с верифицированным гриппом с включением этиотропных химиопрепаратов (озельтамивира – с 1 года, занамивира – с 5 лет или арбидола-умифеновира – с 3 лет) и терапии, не включавшей противовирусные препараты. Основными критериями включения пациентов в наблюдаемые группы являлись клинические симптомы гриппа и длительность заболевания до начала лечения (прием первой дозы препарата) не более 48 ч. В окончательной разработке оставались только пациенты с верифицированным гриппом А(Н1N1pdm2009).

Статистический анализ осуществлен с помощью пакета программ Statistica версии 5.5 [9].

Результаты и обсуждение

Если в допандемический период (2008–2009) в этиологии заболевания у 185 детей и 183 взрослых, госпитализированных по поводу гриппа, доминировал вирус А(Н3N2), а вирус А(Н1N1) обнаруживался лишь в 20,8 и 11,5% случаев, во время пандемии и в первый постпандемический подъем заболеваемости 2010–2011 гг. наблюдалось статистически значимое преобладание вируса гриппа А(Н1N1pdm2009) (у 70,9% из 311 и у 54,9% из 180 обследованных детей, у 75,1% из 227 и у 76,8% из 260 взрослых соответственно). В сезон 2011–2012 гг. частота обнаружения вируса гриппа А(Н1N1pdm 2009) составила всего 11,8 и 2,1%, но в сезон 2012–2013 гг. его удельный вес вновь повысился до 31,1–36,5% случаев из 191 обследованного ребенка и 260 взрослых соответственно (см. рисунок).

Во время пандемии 2009 г. наибольшую группу госпитализированных пациентов по поводу гриппа А(Н1N1pdm2009) составили школьники 7–17 лет (53,3%) и взрослые 18–39 лет (76,4%), а доля пациентов в возрасте до 2 лет и старше 60 лет (27,6 и 2,3% соответственно) была статистически значимо ($p < 0,05$ и $p <$



Удельный вес возбудителей гриппа у детей и взрослых, госпитализированных по поводу верифицированного гриппа в 2009–2013 гг. (Санкт-Петербург).

Степень тяжести и частота осложнений при верифицированном гриппе типа А (H1N1)

Признак	Частота встречаемости в разные эпидемические периоды, абс/%							
	2008–2009 гг.		при гриппе А(H1N1pdm2009)					
	дети (n = 37)	взрослые (n = 20)	2009–2010 гг.		2010–2011 гг.		2012–2013 гг.	
			дети (n = 221)	взрослые (n = 170)	дети (n = 99)	взрослые (n = 185)	дети (n = 62)	взрослые (n = 93)
Степень тяжести:								
легкая	2/5,4	4/20,0	14/6,3	40/23,5**	6/6,1	13/7,0	7/11,2	22/23,6
среднетяжелая	34/91,9	14/75,0	201/90,9	108/63,5	89/89,9	158/85,4	54/86,8	70/75,3
тяжелая	1/2,7	1/5,0	6/2,7	22/12,9*,**	4/4,0	14/7,6*	1/1,6	1/1,1
Осложнения:								
ОСЛТ	6/19,3	0**	39/17,6	0**	20/20,2	0**	4/6,5	8/8,6
отит, синусит	3/9,7	1/5,0	23/10,4	8/4,7	8/8,1	7/3,8	12/19,3	0
бронхит	6/19,3	6/30,0	24/10,8	32/18,8*,**	12/12,1	39/21,1*,**	7/11,3	23/24,7
пневмония	1/2,7	4/20,0**	19/8,6	62/36,5***	5/5,1	43/23,2**	5/8,1	23/24,7**
ТЭЛА	0	0	0	0	0	1/0,6	0	0
миокардит, МКД	0	0	1/0,5	0	0	1/0,6	0	0

Примечание. n – число пациентов с гриппом А(H1N1) в группе; абс. – число пациентов с данным признаком; % – отношение абс. к n; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; МКД – миокардиодистрофия; различия показателей статистически значимы: * – по отношению к допандемическому периоду 2009 г., ** – по отношению к детям в группе.

0,005 соответственно) меньше, чем в предыдущие годы (43,9 и 21,4% соответственно), однако в эпидемические сезоны 2010–2011 и 2012–2013 гг. наблюдаемый детский контингент в возрасте до 2 лет составил уже 54,1 и 73,4%, а в возрасте 7–17 лет – всего 15,5 и 5,7% соответственно, но пациентов старше 60 лет среди госпитализированных больных было лишь 6,5 и 13,5%.

Частота тяжелых и осложненных форм заболевания гриппом А(H1N1pdm 2009) у детей была такой же, как и в допандемический период, преимущественно при развитии острых стенозирующих ларинготрахеитов (ОСЛТ) (табл.1). У взрослых пациентов статистически значимо чаще в пандемический и постпандемический периоды, как и в других исследованиях [2, 10, 11], развивались пневмонии.

Если в допандемический период тяжелую степень тяжести гриппа регистрировали только у пациентов с осложненным преморбидным фоном, то во время пандемии – в 1/3 случаев на фоне полного здоровья, при этом в 50% случаев эти пациенты нуждались в лечении в ОРИТ. Летальные исходы во все годы пандемического цикла регистрировали только у взрослых пациентов.

Клиническая картина пандемического гриппа у пациентов любого возраста в целом была типичной для данной инфекции, а ее характер определялся вовлечением в процесс (или отсутствием такового) легких. Практически у всех пациентов независимо от возраста наблюдались симптомы интоксикации в виде повышенной температуры тела до 38,5°C и более (в том числе у каждого третьего - четвертого пациента, как взрослого, так и ребенка, - гипертермия), слабости, головной и мышечных болей, озноба, потливости, режы (только у детей) возбуждения с бредом и судорогами. При пандемическом гриппе А(H1N1 pdm2009) отмечено более частое развитие геморрагического синдрома (у взрослых пациентов преи-

мущественно в виде кровохарканья (34,1–14,5% против 13,1% случаев в более ранних наблюдениях), а у детей – носового кровотечения (14,5–7,1% против 3,3% случаев) и микрогематурии, определяемой лабораторно).

Умеренно выраженные катаральные явления в носоглотке наблюдались у всех пациентов, но при гриппе А(H1N1pdm2009) во время пандемии и в постпандемическом периоде статистически значимо чаще регистрировали сухой болезненный кашель (у взрослых в 96,4,

Таблица 2

Основные клинические и рентгенологические показатели у взрослых больных гриппом А (H1N1), осложненным пневмонией

Клинический признак	Частота встречаемости у пациентов с гриппом А (H1N1) в разные эпидемические периоды, абс/%		
	до пандемии (2006–2009 гг.) (n = 38)	при гриппе А(H1N1pdm2009)	
		2009–2010 гг. (n = 62)	2010–2011 гг. (n = 43)
Тяжелая степень тяжести	1/2,6	16/25,8*	14/32,5*
Температура тела $\geq 39^\circ\text{C}$	16/42,1	54/87,1*, **	31/72,1*
Мокрота с примесью крови	6/15,8	22/35,6*, **	7/16,3
ДН II–III степени	1/2,6	8/12,9*	8/18,6*
Сатурация кислорода крови $< 90\%$	1/2,6	8/12,9*	8/18,6*
Отсутствие мокроты	9/23,7	20/32,3	16/30,3
Объем поражения:			
одностороннее	29/76,4	28/45,2*, **	26/60,5*
двустороннее	9/23,6	34/54,8*, **	17/39,5*
Характер инфильтрации:			
очаговая	22/57,9	4/6,5*, **	15/34,9*
очагово-сливная	16/42,1	58/93,5*, **	28/65,1*
Фибрирование	0	5/8,1*	3/7,0*

Примечание. n – число пациентов с верифицированным гриппом А(H1N1); различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$): * – по отношению к показателям до пандемии, ** – по отношению к показателям в постпандемическом периоде.

Динамика цитокинового профиля у пациентов с верифицированным гриппом А(H1N1pdm2009)

Показатель, пг/мл		Без осложнений, абс/‰ (n = 61)		С пневмонией, абс/‰ (n = 62)	
		I	II	I	II
ФНО-α (N < 50)	> N	21/34,4	12/19,7	55/88,7**	57/91,9**
	M ± m	34,72 ± 2,2	30,95 ± 2,1	93,27 ± 4,4***	99,57 ± 74,6***
ИЛ-1β (N < 50)	> N	58/95,1	59/96,7	62/100,0	57/91,9
	M ± m	93,47 ± 4,8	86,67 ± 4,1	111,34 ± 6,1	94,76 ± 6,1*
ИЛ-1ra (N < 200)	> N	29/47,5	32/52,5	62/100,0**	58/93,5
	M ± m	279,49 ± 34,5	326,63 ± 36,7	785,2 ± 55,7***	795,87 ± 47,5***
ИЛ-6 (N < 50)	> N	1/1,6	4/6,6	48/77,4***	52/83,5***
	M ± m	21,40 ± 1,5	22,66 ± 1,5	78,12 ± 4,1***	74,92 ± 3,4***
ИФН-α (N < 50)	> N	21/34,4	24/39,3	6/9,7	1/1,6
	M ± m	48,94 ± 4,6	48,94 ± 4,7	26,38 ± 3,1**	24,22 ± 2,9**
Анти-ИФН-α (N < 20,0)	> N	48/78,7	61/100,0	61/98,4*	61/98,4
	M ± m	448,19 ± 29,1	583,97 ± 30,2	549,99 ± 28,4*	619,27 ± 31,6
ИФН-γ (N < 50)	> N	20/32,8	7/11,5	1/1,6*	0/0
	M ± m	43,51 ± 1,8	35,16 ± 1,6	24,87 ± 1,2**	23,82 ± 1,1**
ИЛ-10 (N < 50)	> N	24/39,3	21/34,4	61/98,4***	62/100,0***
	M ± m	46,01 ± 3,1	42,92 ± 2,9	98,39 ± 3,2***	107,46 ± 3,7***
ИЛ-8 (N < 50)	> N	61/100,0	57/93,4	31/100,0	31/100,0
	M ± m	103,36 ± 3,2	91,91 ± 3,4	150,51 ± 0,3***	136,91 ± 5,3***

Примечание. I – острый период; II – период ранней реконвалесценции; абс. – число пациентов с величиной данного показателя; % – отношение абс. к n (числу пациентов с гриппом А(H1N1pdm2009) в группе); различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми при неосложненном гриппе: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; N – норма.

93,5 и 97,1% случаев против 71,6% в более ранних наблюдениях, у детей в 81,9, 73,5 и 98,1% случаев против 62,2%) и боль в горле (у взрослых в 100% , у детей в 46,5% случаев против 57,9% и практического отсутствия симптома у детей в более ранних наблюдениях).

Если у детей симптомы желудочно-кишечной дисфункции (повторная рвота, разжижение и учащение стула до 3–4 раз в сутки, тошнота и боли в животе), развившиеся в первые 2 сут, регистрировали при гриппе примерно одинаково часто во все наблюдаемые периоды (в 20,8% случаев в допандемическом периоде, в 23,1% случаев во время пандемии, в 19,5 и 17,3% случаев в постпандемические эпидемические подъемы), у взрослых их частота статистически значимо увеличилась с 0 до 8,8% во время пандемии ($p < 0,05$) и 19,4% ($p < 0,005$) в первый постпандемический год, снизившись до 4,8% случаев в сезон 2012–2013 гг.

У взрослых с пневмониями при пандемическом гриппе статистически значимо преобладали двусторонние процессы (в 54,8 и 39,5% случаев против 23,6% случаев среди пациентов до пандемии (2006–2009)) с очагово-сливной инфильтрацией (в 93,5% случаев во время пандемии и в 65,1% случаев в постпандемический период против 42,1% случаев среди лиц с пневмониями до пандемии) (табл. 2).

Статистически значимо чаще при гриппе типа А(H1N1pdm2009) регистрировали тяжелую степень тяжести заболевания с гипертермией и выраженной интоксикацией. У каждого третьего пациента в мокроте была примесь крови при более высокой частоте выраженной дыхательной недостаточности (ДН) II – III степени на фоне сниженной сатурации кислорода в капиллярной крови < 90%. Следует отметить также более частое формирование фибрирования, отсутствовавшего в более ранних наблюдениях.

В первые 3 дня заболевания у пациентов с гриппом

Таблица 4

Клинико-лабораторная характеристика тяжелой формы верифицированного гриппа А(H1N1pdm2009) в зависимости от исхода

Клинический признак	Частота признака в группах, абс/‰		
	умершие (n = 16)	выжившие (n = 23)	
Пневмония:	односторонняя	1/6,3	10/43,5*
	двусторонняя	15/93,8	9/39,1*
	отсутствует	0	4/17,4*
Выраженная интоксикация:	слабость	16/100,0	22/95,7
	возбуждение	10/62,5	1/4,3
Геморрагический синдром:	всего	10/62,5	10/43,5*
	желудочное кровотечение	4/25,0	0
	ДВС	2/12,5	0
Показатель ОАК:	кровохарканье	5/31,3	2/8,7*
	нарастающая анемия	10/62,5	8/34,8
лейкоцитоз		3/18,8	8/34,8
	нарастающая лимфопения	14/93,3	3/13,0*
Сатурация кислорода крови < 90%		16/100,0	11/73,9*
Острая сердечно-сосудистая недостаточность		14/87,5	6/26,1*
Жидкий стул		4/25,0	2/8,7*

Примечание. n – число пациентов с верифицированным гриппом А(H1N1pdm2009); * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) по отношению к показателям у умерших; ОАК – общий анализ крови; ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Таблица 5

Продолжительность клинических симптомов у детей, больных гриппом А(H1N1pdm2009), при включении в терапию различных химиопрепаратов

Клинический симптом	Продолжительность, дни ($M \pm m$)			
	1 осельтамивир (n = 68)	2 занамибир (n = 29)	3 умифеновир (n = 37)	4 базисная терапия (n = 54)
Инттоксикация	3,2 ± 0,15*	3,3 ± 0,21**	3,4 ± 0,21***	4,0 ± 0,19
Лихорадка	2,0 ± 0,3*	2,0 ± 0,1**	3,0 ± 0,43***	4,8 ± 0,20
Адинамия	2,2 ± 0,09*	1,9 ± 0,23**	2,6 ± 0,15***	3,4 ± 0,08
Катаральные явления в носоглотке	5,8 ± 0,45*	4,9 ± 0,09**	6,4 ± 0,53***	7,9 ± 0,32
Кашель	6,1 ± 0,51	6,2 ± 0,09**	5,5 ± 0,15***	7,0 ± 0,24
Выделения из носа	5,1 ± 0,45*	3,6 ± 0,56**	4,8 ± 0,32***	5,8 ± 0,27
Острый период заболевания	6,2 ± 0,17*	6,4 ± 0,54**	6,4 ± 0,72***	8,0 ± 0,62

Примечание. Различия показателей статистически значимы между группами: * – 1 и 4, ** – 2 и 4, *** – 3 и 4.

А(H1N1pdm2009), осложненным пневмонией, уровни провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-6) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов были статистически значимо выше, чем в неосложненных случаях. Содержание ИЛ-1 β у пациентов в обеих группах наблюдения при первом исследовании было примерно одинаковым, тогда как уровень ИЛ-1 α при пневмониях в 2,5–3 раза превышал таковой у пациентов без осложнений (табл. 3).

У лиц с пневмонией статистически значимо более выраженной, чем в неосложненных случаях, была динамика содержания как провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-1 β и ИЛ-6), противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-1 α) цитокинов, так и анти-ИФН- α . Статистически значимое повышение уровня анти-ИФН- α может считаться признаком преждевременной активации торможения иммунного реагирования, обусловленного продукцией ИФН- α .

Кроме того, у пациентов с гриппом А(H1N1pdm2009), осложненным пневмонией, статистически значимо более низким, чем при отсутствии осложнений, было содержание в сыворотке крови ИФН- α и ИФН- γ без существенной динамики в последующем, что также свидетельствовало о снижении функциональной активности иммунокомпетентных клеток.

Выявлены различия симптоматики у выживших и умерших пациентов с тяжелой степенью тяжести пандемического гриппа, лечившихся в ОРИТ (табл. 4).

Практически у всех умерших (93,8%) было массивное двустороннее поражение легких в отличие от 39,1% среди выживших пациентов. Все больные поступали с выраженными симптомами интоксикации в основном в виде резкой слабости, но при этом у умерших статистически значимо чаще (62,5% против 4,3%) регистрировали возбуждение. Примерно у каждого третьего пациента наблюдался геморрагический синдром, более выраженный у погибших пациентов: кровохарканье в 31,3% случаев против 8,7% у выживших, желудочное кровотечение и ДВС-синдром (у 25 и 12,5% умерших), отсутствовавшие у выживших больных, что явилось подтверждением данных, полученных И. Н. Жилинской и соавт. [12]. Статистически значимо чаще у умерших регистрировался жидкий стул (25% против 8,7% среди выживших), нарастающую лимфопению (93,3% против 13% среди выживших).

Если при гриппе предыдущих лет отмечали значи-

тельные морфологические изменения в дыхательных путях по типу катарально-фиброзного и геморрагически-некротического воспаления, а в ткани легких даже в ранних стадиях выявляли вирусно-бактериальные бронхиты и бронхопневмонии с абсцедированием и плевральными наслоениями, высеvom из тканей легкого *S. aureus*, то у умерших от пандемического гриппа изменения слизистой оболочки гортани и трахеи были незначительными и имели катаральный и катарально-геморрагический характер [7]. Самые существенные изменения (тотальные или субтотальные) обнаружены в ткани легких, которые были увеличенными, неравномерно уплотненными с «резинистостью» ткани. На разрезе ткань пестрая, без фокусов абсцедирования и четко очерченных очагов. Наблюдались субтотальные поля уплотнения легких из безвоздушной ткани без гноевидного содержания. Выявлялись своеобразные распространенные изменения в альвеолярной выстилке по типу вирусного альвеолита с гигантоклеточным метаморфозом и формированием симпластов, а также признаки респираторного дистресс-синдрома, подробно описанного В. А. Цинзерлингом и соавт. [13].

Проведенное сравнительное изучение лечебной эффективности трех химиопрепаратов (озельтамивира, занамивира и унифеновира) у детей с верифицированным гриппом А(H1N1pdm2009) практически не выявило статистически значимых различий в продолжительности основных симптомов заболевания у получавших тот или иной химиопрепарат, кроме продолжительности выделений из носа, быстрее прекращавшихся на фоне занамивира. Однако в целом включение любого из этих препаратов в терапию гриппа оказалось статистически значимо более эффективным, чем только базисная (патогенетическая) терапия (табл. 5).

Следует отметить отсутствие у пациентов всех исследуемых групп развития каких-либо нежелательных явлений, связанных с приемом назначаемых препаратов, в том числе симптомов раздражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Не было также зарегистрировано отрицательного влияния этиотропных препаратов на динамику показателей ОАК. Оценка динамики биохимических показателей в сыворотке крови (мочевина, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза и щелочная фосфатаза) показала отсутствие токсического действия изучаемых препаратов и подтвердила безопасность их применения в комплексном лечении больных гриппом.

Выводы

1. Клиническая картина пандемического гриппа у пациентов любого возраста во все периоды пандемического цикла в целом типична для данной инфекции. Ее выраженность в значительной степени определялась развившимися осложнениями, в первую очередь вовлечением в процесс легких, что наблюдалось статистически значимо чаще у взрослых.

2. Выявлен ряд различий основных характеристик клинической симптоматики пневмоний между выжившими и умершими взрослыми пациентами с тяжелой степенью тяжести верифицированного гриппа А(H1N1pdm2009).

3. Показана статистически значимая эффективность и безопасность раннего включения в комплексную терапию пандемического гриппа противовирусных химиопрепаратов: озельтамивира, занамивира и отечественного умифеновира (арбидола).

ЛИТЕРАТУРА

1. Maria D. Van Kerkhove, Katelijin A. H. Vandemaele, Vivek Shinde, Giovanna Jaramillo-Gutierrez, Artemis Koukounari, Christl A. Donnelly et al. Risk Factors for Severe Outcomes following 2009 Influenza A (H1N1) Infection: A Global Pooled Analysis. 2011. Available at: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001053>.
2. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Быков А.Т., Покровский В.И. Пандемия гриппа 2009/10: противовирусная терапия и тактика лечения. СПб; 2010.
3. Карпова Л.С., Пелих М.Ю., Столяров К.А., Поповцева Н.М., Столярова Т.П. Пандемия гриппа в России как часть глобального распространения гриппа А (H1N1)pdm09 в 2009-2011 гг. *Вопросы вирусологии*. 2012; 6: 26-30.
4. Цыбалова Л.М., Карпова Л.С., Комиссаров А.Б., Еропкин М.Ю., Грудинин М.П., Киселев О.И. Эпидемия гриппа А(H1N1)V 2009 г. в России. *Вестник РАМН*. 2011; 6: 30-6.
5. Еропкин М.Ю., Даниленко Д.М., Коновалова Н.И., Прокопец А.В., Гудкова Т.М., Григорьева В.А. и др. Выделение и антигенная характеристика вирусов гриппа, циркулировавших в России в эпидемические сезоны 2009-011 гг. В кн.: *Грипп: эпидемиология, профилактика и лечение. Сборник статей*. СПб.; 2011: 37-41.
6. Соминина А.А., Банников А.И., Зарубаев В.В., Писарева М.М. Лабораторная диагностика острых респираторных и других вирусных инфекций. В кн.: Киселев О.И., Маринич И.Г., Соминина А.А., ред. *Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия*. СПб.; 2003: 70-91.
7. Волощук Л.В., Заришнюк П.В., Мушкатина А.Л., Днепровская Г.Л., Матвеева С.Н., Гончарова Л.Б. и др. Эпидемия гриппа 2009 года, клинические и патоморфологические особенности гриппа А H1N1 Калифорния по материалам СПб КИБ им. С.П.Боткина. В кн. Королев А.В., Жолобов В.Е., Рахманова А.Г., Яковлева А.А., ред. *Инфекционные болезни 2012*. СПб.; 2012: 69-79.
8. Киселев О.И., Мазуров В.И., Малиновская В.В., Сельков С.А. Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии: Пособие для врачей. СПб; 2002.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002.
10. Бабцева А.Ф., Романцова Е.Б., Молчанова И.Н., Юткина О.С., Арутюнян К.А., Бойченко Т.Г. Клинико-патогенетические особенности течения пневмонии у детей в период эпидемии гриппа. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Чита; 2010.
11. Рекалова Е.М. Поражения легких в период пандемии свиного гриппа А(H1N1) 2009-2010 гг. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2010; 3: 42-8.
12. Жилинская И.Н., Азаренок А.А., Ильинская Е.В., Прочуханова А.Р., Воробьев С.Л., Сорокин Е.В. и др. Репродукция вируса гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов человека. *Вопросы вирусологии*. 2012; 2: 20-3.
13. Цинзерлинг В.А., Воробьев С.Л., Зарубаев В.В., Беляевская Е.В., Эсауленко Е.В., Григорьева И.В. и др. Патогенетические аспекты гриппа в период эпидемии, вызванной вирусом H1N1v в 2009-2010 гг. *Архив патологии*. 2011; 73(6): 21-5.
- enza A (H1N1) Infection: A Global Pooled Analysis. 2011. Available at: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001053>.
2. Kiselev O.I., Ershov F.I., Bykov A.T., Pokrovskiy V.I. *Pandemia of Influenza 2009/10: the Tactic of Antiviral Therapy [Pandemiya grippa 2009/10: protivovirusnaya terapiya i taktika lecheniya]*. St. Petersburg; 2010. (in Russian)
3. Karpova L.S., Pelikh M.Yu., Stolyarov K.A., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P. An Influenza Pandemic in Russia as a Part of a Global Spread of the Influenza A (H1N1)pdm 09 in 2009-2011. *Voprosy virusologii*. 2012; 6: 26-30. (in Russian)
4. Tsybalova L.M., Karpova L.S., Komissarov A.B., Eroplin M.Yu., Grudin M.P., Kiselev O.I. Influenza A (H1N1)V2009 Epidemic in Russia. *Vestnik RAMN*. 2011; 6: 30-6. (in Russian)
5. Eroplin M.Yu., Danilenko D.M., Konovalova N.I., Prokopets A.V., Gudkova T.M., Grigor'eva V.A. et al. Extraction and antigenic specification of influenza viruses circulated in Russia during epidemic seasons 2009-011. In: *Influenza: Epidemiology, Prophylaxis: Digest of Articles [Gripp: epidemiologiya, profilaktika i lechenie. Sbornik statey]*. St. Petersburg; 2011: 37-41. (in Russian)
6. Somina A.A., Bannikov A.I., Zarubaev V.V., Pisareva M.M. Laboratory diagnostics of acute respiratory viral and other infections. In: Kiselev O.I., Marinich I.G., Somina A.A., eds. *Influenza and Other Respiratory Infections: Epidemiology, Prophylaxis, Diagnostics and Treatment [Gripp i drugie respiratornye virusnye infektsii: epidemiologiya, profilaktika, diagnostika i terapiya]*. St. Petersburg; 2003: 70-91. (in Russian)
7. Voloshchuk L.V., Zarishnyuk P.V., Mushkatina A.L., Dneprovskaya G.L., Matveeva S.N., Goncharova L.B. et al. Epidemic influenza of 2009, clinical and patomorphological aspects of influenza A H1N1 California on the materials of St. Petersburg Clinical Infectious Diseases Hospital after SP Botkin. In: Korolev A.V., Zholobov V.E., Rakhmanova A.G., Yakovleva A.A., eds. *Infectious Disease 2012 [Infektsionnye bolezni 2012]*. St. Petersburg; 2012: 69-79. (in Russian)
8. Kiselev O.I., Mazurov V.I., Malinovskaya V.V., Sel'kov S.A. *Determination of Interferon Status, as Method of Immunoreactivity's Estimation at Different Forms of Pathology: Manual for doctors [Opredelenie interferonovogo statusa kak metod otsenki immunoreaktivnosti pri razlichnykh formakh patologii: Posobie dlya vrachey]*. St. Petersburg; 2002. (in Russian)
9. Rebrova O.Yu. *Statistical Analysis of Medical Data. Application of Protocol Packet of Statistica Program [Statisticheskii analiz meditsinskikh dannyykh. Primenenie paketa prikladnykh program Statistika]*. Moscow: Media Sfera; 2002. (in Russian)
10. Babtseva A.F., Romantsova E.B., Molchanova I.N., Yutkina O.S., Arutyunyan K.A., Boychenko T.G. Clinic-pathogenetic aspects of pneumonia's course in children during epidemic of influenza. In: *Materials of the Russian Scientific and Practical Conference with International Participation [Kliniko-patogeneticheskie osobennosti techeniya pnevmonii u detey v period epidemii grippa. Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem]*. Chita; 2010. (in Russian)
11. Rekalova E.M. Pulmonary involvement during pandemic of influenza A (H1N1) swine 2009-2010. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya*. 2010; 3: 42-8. (in Russian)
12. Zhilinskaya I.N., Azarenok A.A., Il'inskaya E.V., Prochukhanova A.R., Vorob'ev S.L., Sorokin E.V. et al. Influenza virus reproduction in the endothelium cells of human blood vessels. *Voprosy virusologii*. 2012; 2: 20-3. (in Russian)
13. Tsinzerling V.A., Vorob'ev S.L., Zarubaev V.V., Belyaevskaya E.V., Esaulenko E.V., Grigor'eva I.V. et al. Pathogenetic aspects of Influenza during pandemic of influenza H1N12009-2010. *Arkhiv patologii* 2011; 73(6): 21-5. (in Russian)

REFERENCES