

ISSN 0040-3660 (Print)
ISSN 2309-5342 (Online)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

ТОМ 86
№10. 2014

МЕДИА  СФЕРА

Эпидемический сезон 2013—2014 гг. Госпитальный мониторинг и противовирусная терапия гриппа

Л.В. КОЛОБУХИНА¹, Е.И. БУРЦЕВА¹, М.Ю. ШЕЛКАНОВ¹, С.В. АЛЬХОВСКИЙ¹, А.Г. ПРИЛИПОВ¹,
Л.Н. МЕРКУЛОВА¹, Л.Б. КИСТЕНЕВА¹, Р.В. ВАРТАНЯН¹, И.С. КРУЖКОВА¹, С.В. ТРУШАКОВА¹,
К.Г. КРАСНОСЛОБОВЦЕВ¹, С.Н. АВДЕЕВ², О.А. СУТОЧНИКОВА², М.В. БАЗАРОВА³, Е.И. КЕЛЛИ³,
О.Е. АМБРОСИ³, Н.А. МАЛЫШЕВ³, Д.К. ЛЬВОВ¹, А.Г. ЧУЧАЛИН²

¹ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва;
³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения, Москва

The 2013-2014 epidemic season. Hospital monitoring and antiviral therapy for influenza

L.V. KOLOBUKHINA¹, E.I. BURTSEVA¹, M.Yu. SHCHELKANOV¹, S.V. ALKHOVSKY¹, A.G. PRILIPOV¹,
L.N. MERKULOVA¹, L.B. KISTENEVA¹, R.V. VARTANYAN¹, I.S. KRUSHKOVA¹, S.V. TRUSHAKOVA¹,
K.G. KRASNOSLOBOVTSEV¹, S.N. AVDEEV², O.A. SUTOCHNIKOVA², M.V. BAZAROVA³, E.I. KELLY³, O.E. AMBROSI³,
N.A. MALYSHEV³, D.K. LVOV¹, A.G. CHUCHALIN²

¹D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Research Institute of Pulmonology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow; ³Clinical Infectious Diseases Hospital One, Moscow Healthcare Department

Резюме

Цель исследования. Характеристика эпидемического сезона 2013—2014 гг. по результатам определения гриппозной инфекции у госпитализированных пациентов; молекулярно-генетическая характеристика штаммов, изолированных от умерших пациентов.

Материалы и методы. Обследовали 1203 пациентов, поступивших в ИКБ №1 Москвы с клиническими признаками ОРВИ: 387 детей, 509 лиц старше 16 лет, 307 беременных. Из назальных смывов пациентов и секционного материала изолировали вирусные штаммы с последующим секвенированием фрагментов генома и определением рецепторной специфичности.

Результаты. Из 1203 обследованных пациентов 284 (23,6%) позитивны по гриппу: 221 (77,8%) — грипп А(Н3N2), 24 (8,5%) — А(Н1N1)pdm09 и 39 (13,7%) — вирус гриппа В. Среди беременных грипп зарегистрирован у 42,7%. Преобладала среднетяжелая форма, тяжелая форма развилась у единичных больных с сопутствующими заболеваниями. Зарегистрирован один летальный исход. Прием противовирусных препаратов в первые 48 ч болезни является профилактикой осложнений. Выявлены мутации штамма, изолированного из бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больного с тяжелой пневмонией, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом.

Заключение. Получены данные о мутантных вариантах вируса А(Н1N1)pdm09, обладающих высокой пневмотропностью. Сохраняются высокий риск их циркуляции в популяции и опасность развития тяжелых форм гриппа с поражением нижних дыхательных путей. Начальная противовирусная терапия в первые 36—48 ч уменьшает клинические проявления гриппа и снижает риск развития осложнений.

Ключевые слова: грипп, эпидемический сезон 2013—2014 гг., вирус гриппа А (Н3N2) и (Н1N1)pdm09, гриппа В, молекулярно-генетические свойства, противовирусные препараты, ингавирин.

Aim. To characterize the 2013—2014 epidemic season from the results of detection of influenza infection in patients; to provide the molecular genetic characteristics of the strains isolated from deceased patients.

Subjects and methods. The investigators examined 1203 patients (387 children, 509 people older than 16 years of age, 307 pregnant women) admitted to Moscow Clinical Infectious Diseases Hospital One with the clinical signs of acute respiratory viral diseases. Nasal lavage and autopsy specimens were used to isolate viral strains, then to sequence genomic fragments, and to determine receptor specificity.

Results. Out of the 1203 examinees, 284 (23.6%) were influenza-positive: 221 (77.8%), 24 (8.5%), and 39 (13.7%) patients had influenza A(H3N2), influenza A(H1N1)pdm09, and influenza B, respectively. Influenza was notified in 42.7% of the pregnant women. There was a preponderance of its moderate form; its severe form developed in single cases having comorbidities. One fatal outcome was registered. The intake of antiviral medications in the first 48 hours of the disease could prevent complications. The investigators revealed mutations in the strain isolated from the bronchoalveolar lavage fluid of a patient with severe pneumonia complicated by acute respiratory distress syndrome.

Conclusion. There is evidence that there are mutant A(H1N1)pdm09 viruses that have high pneumotropicity. The high risk of their circulation in the population and the risk of severe influenza forms involving the lower respiratory tract remain. Early antiviral therapy in the first 36—48 hours diminishes the clinical manifestations of influenza and reduces the risk of developing complications.

Key words: influenza, 2013—2014 epidemic season, influenza A(H3N2) and A(H1N1)pdm09 viruses, influenza B virus, molecular genetic properties, antiviral medications, ingavirin.

БАЛЖ — бронхоальвеолярная лаважная жидкость
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
КТ — компьютерная томография

ОТ-ПЦР — полимеразная цепная реакция, совмещенная с обратной транскрипцией
ПВП — противовирусные препараты

В эпидемическом сезоне 2013—2014 гг. грипп распространялся в странах Европы, начиная с 40-й недели 2013 г. Заболеваемость была обусловлена циркуляцией вирусов гриппа А(Н3N2), А(Н1N1)рdm09 и В. По данным Всемирной организации здравоохранения, у госпитализированных больных с лабораторно подтвержденным гриппом в 99% случаев заболевание связано с вирусом гриппа А и в 1% — с вирусом типа В. Среди вирусов гриппа А 74% субтипированы как подтип А(Н1N1)рdm09 и 26% — как подтип А(Н3N2), при этом в отделениях интенсивной терапии частота выявления вируса гриппа А(Н1N1)рdm09 была выше (86%), чем у других госпитализированных пациентов (62%). В Российской Федерации заболеваемость обусловлена вирусом гриппа А(Н3N2), А(Н1N1)рdm09 и вирусом гриппа В с различным долевым участием в течение эпидемического процесса (рис. 1) [1].

Несмотря на среднюю и низкую интенсивность эпидемических подъемов в последние годы проблему гриппа

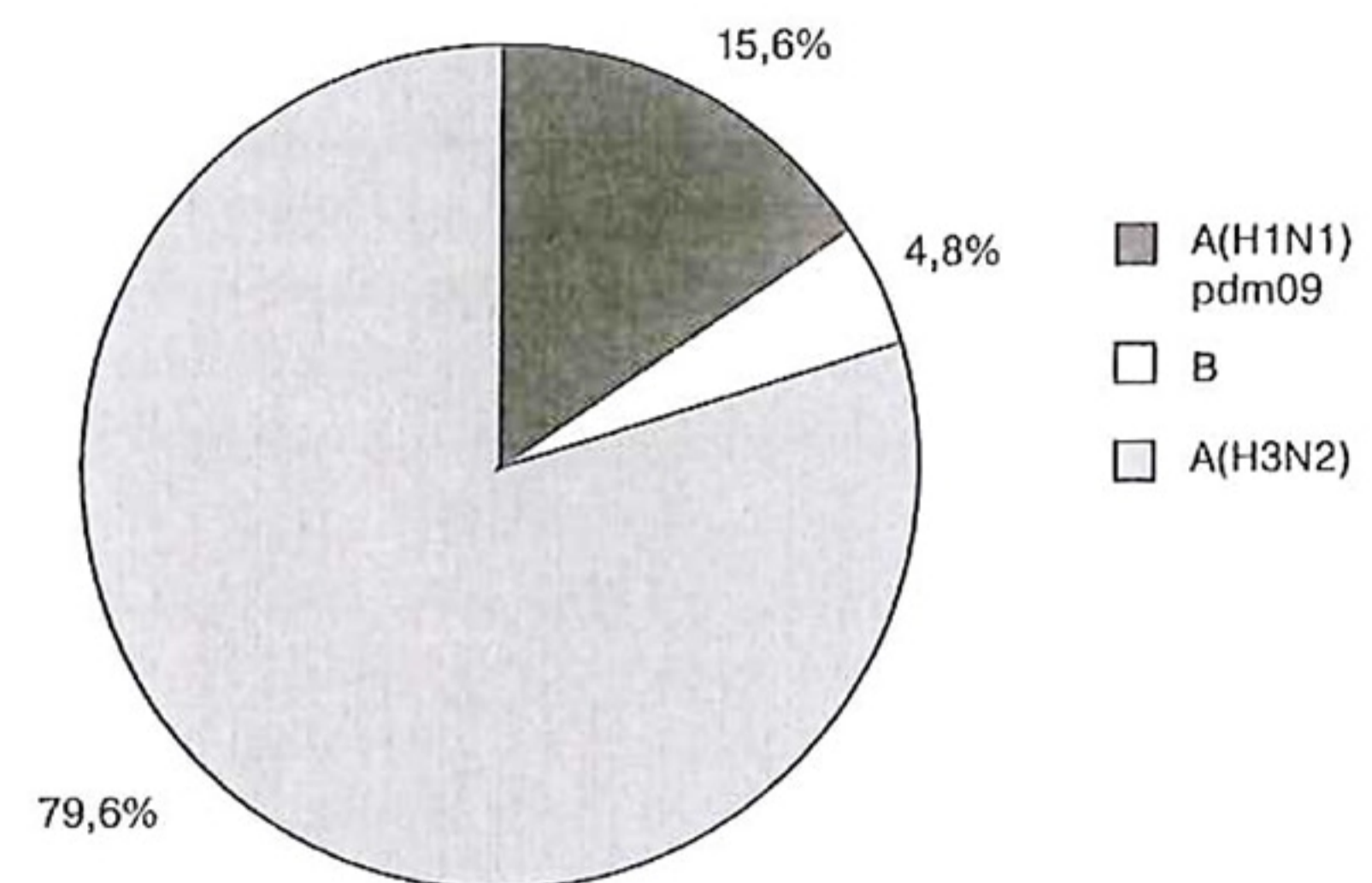


Рис. 1. Этиологическая характеристика эпидемического сезона 2013—2014 гг. в Российской Федерации.

в настоящее время следует рассматривать как предельно серьезную, учитывая рост в мире числа заболеваний, вызванных высоковирулентными вирусами гриппа А(Н5N1) и А(Н7N9) птиц, а также продолжающуюся циркуляцию пандемического вируса гриппа А(Н1N1)рdm09 с ежегодной регистрацией тяжелых и осложненных форм заболевания. Кроме того, актуальность проблемы гриппа подчеркивается изоляцией штаммов с наличием мутаций, влияющих на вирулентность и чувствительность к противовирусным препаратам (ПВП) [2, 3].

В настоящей работе представлены результаты госпитального мониторинга, включающего клинические, эпидемиологические и молекулярно-генетические исследования пациентов с гриппом, а также опыт противовирусной терапии (ПВТ) гриппозной инфекции.

Материалы и методы

В период эпидемического сезона 2013—2014 гг. с января по май 2014 г. определяли гриппозную инфекцию у госпитализированных пациентов, поступивших в ИКБ №1 Москвы с признаками респираторного заболевания (лихорадка, головная боль, боль в горле, кашель). Обследовали 1203 пациентов: 387 детей в возрасте от 0 до 15 лет, 509 взрослых старше 16 лет, 307 беременных. Среди поступавших было больше мужчин (86,9%), чем женщин (13,1%). В возрастной структуре преобладали пациенты моложе 40 лет (79,8%), из них моложе 30 лет — 77,2%. Среди обследованных детей 79,8% были младше 3 лет. Продолжительность заболевания до госпитализации у взрослых составила 3,4 дня, у беременных и детей 3,2 и 2,8 дня соответственно. Привиты от гриппа в текущем эпидемическом сезоне 9 (1,8%) пациентов старше 16 лет. Среди госпитализированных беременных и детей привитых не было.

Контактная информация:

Колобухина Людмила Васильевна — зав. лаб. респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова; 123098 Москва, ул. Гамалеи, 16; тел.: +7(495)490-1415; e-mail: lkolobuchina@yandex.ru

Сведения об авторах:

Бурцева Елена Ивановна — зав. лаб. этиологии и эпидемиологии гриппа НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова

Щелканов Михаил Юрьевич — зав. лаб. экологии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова

Альховский Сергей Владимирович — зав. лаб. биотехнологии НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова

Прилипов Алексей Геннадьевич — зав. лаб. молекулярной генетики НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова

Меркулова Лилия Николаевна — в.н.с. лаб. респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова

Кистенева Лидия Борисовна — зав. лаб. эпидемиологии, профилактики и диагностики вирусных гепатитов с клиническим отделением НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова

Вартанян Раиса Викторовна — в.н.с. лаб. респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова

Кружкова Ирина Сергеевна — м.н.с. лаб. респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова

Трушакова Светлана Викторовна — с.н.с. лаб. этиологии и эпидемиологии гриппа НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова

Краснободцев Кирилл Геннадьевич — аспирант лаб. этиологии и эпидемиологии гриппа НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова

Авдеев Сергей Николаевич — зам. дир. по научной работе и рук. клинического отд. НИИ пульмонологии

Суточникова Ольга Анатольевна — с.н.с. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности НИИ пульмонологии

Базарова Марина Викторовна — зам. гл. врача по санэпид. вопросам ИКБ №1

Келли Елена Ивановна — зав. патолого-анатомическим отделением ИКБ №1

Амброси Ольга Евгеньевна — врач-рентгенолог ИКБ №1

Мальцев Николай Александрович — главный врач ИКБ №1

Львов Дмитрий Константинович — зав. отд. экологии вирусов с научно-практическим центром по экологии и эпидемиологии гриппа НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова

Чучалин Александр Григорьевич — дир. НИИ пульмонологии

Таблица 1. Результаты диагностики гриппа методом ОТ-ПЦР у пациентов ИКБ №1 Москвы, поступивших в период с января по апрель 2014 г.

Группа пациентов	Число пациентов		Число случаев		
	всего обследовано	из них положительных, абс. (%)	A(H3N2)	A(H1N1)	B
Дети (0—15 лет)	387	79 (20,4)	60	8	11
Взрослые старше 16 лет	509	74 (14,5)	54	9	11
Беременные	307	131 (42,7)	107	7	17
Итого, абс. (%)	1203	284 (23,6)	221 (77,8)	24 (8,5)	39 (13,7)

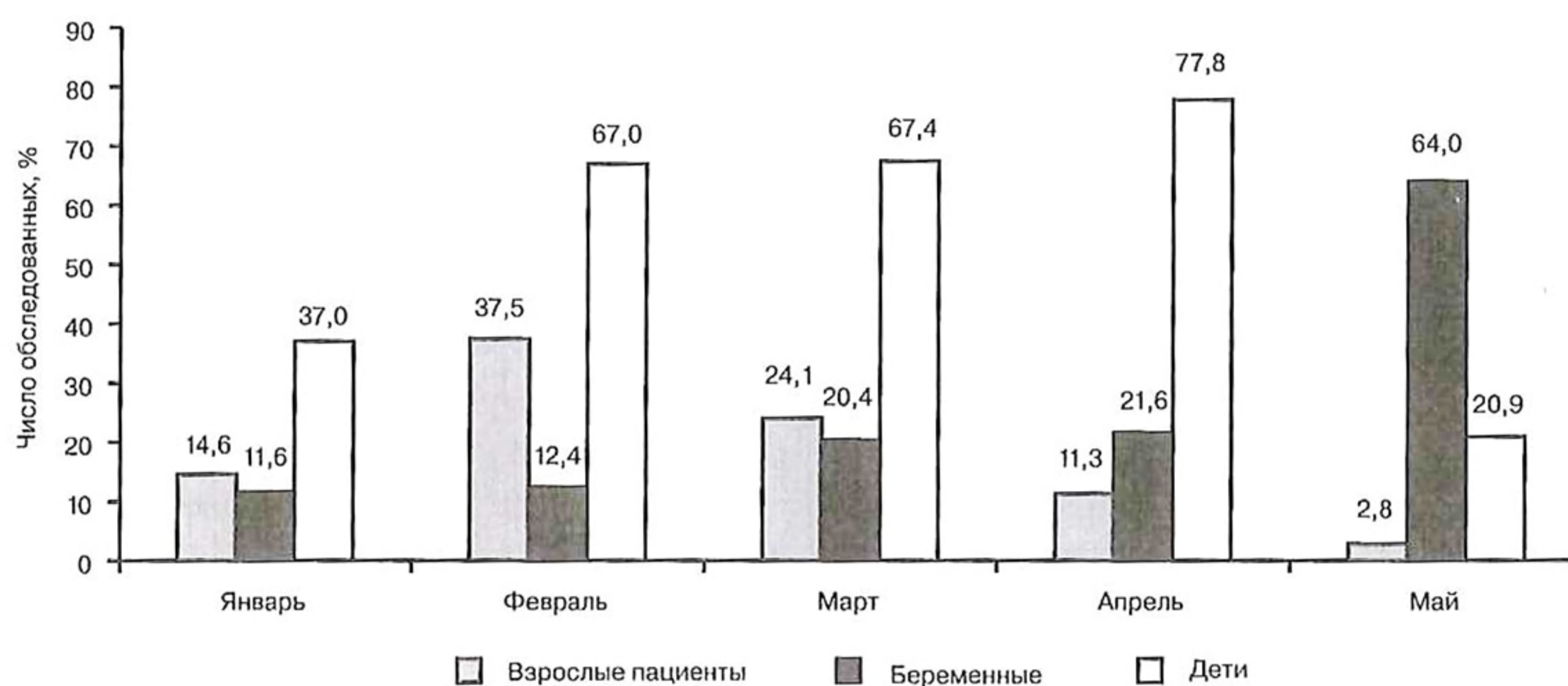


Рис. 2. Результаты вирусологического обследования (ОТ-ПЦР) пациентов ИКБ №1 ДЗ Москвы (январь — май 2014 г.).

Лабораторная диагностика включала выявление вирусов гриппа методом полимеразной цепной реакции, совмещенной с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени с использованием универсальных праймеров и зондов, специфических для гена М-белка вируса гриппа А, гена NP и гена H1 вируса гриппа A/H1N1v («Applied Biosystem», США, № PN 444124OC) и (Ампли-Сенс Influenza virus A/H1-swine-FL «Интер ЛабСервис», Россия).

Изоляцию вирусных штаммов проводили 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. Типирование изолятов проводили с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА) по общепринятой методике с диагностическими сыворотками против эталонных штаммов вируса гриппа: A(H1N1)pdm09 — А/Калифорния/07/2009, A(H1N1)pdm09 — А/ИВ-Москва/1/2009, A(H3N2) — А/Техас/50/2012, В/Массачусетс/02/2012 (линия В — Ямагатаподобных), В/Брисбен/60/2008 (линия В — Викторияподобных).

Секвенирование фрагментов генома проводили гнездовым методом с использованием кДНК, полученных при проведении ОТ-ПЦР в реальном времени по методике, описанной ранее [4].

Определение рецепторной специфичности штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09 проводили с помощью сиализидоферментного анализа с использованием вирусосодержащей аллантоисной жидкости РКЭ или культуральной жидкости с титром в РТГА 16 АЕ/мл и 9 меченных биотином сиалополимеров [5].

Результаты и обсуждение

Из 1203 обследованных пациентов 284 (23,6%) были позитивными по гриппу: 221 (77,8%) случай этиологически связан с вирусом гриппа A(H3N2), 24 (8,5%) — с вирусом A(H1N1)pdm09 и 39 (13,7%) — с вирусом гриппа В

(табл. 1); 131 (42,7%) случай зарегистрирован при обследовании беременных (рис. 2). Доминирующим подтипом в структуре циркулирующих штаммов в период с января по апрель являлся вирус гриппа A(H3N2). На долю вируса гриппа A(H1N1)pdm09 приходилось от 12,5% в феврале до 11,4% в апреле, на долю вируса В — 4,2 и 29,5% соответственно. В мае вирус гриппа В стал доминировать (67,7%) и определялся у 20,9% детей и 64% беременных. В возрастной структуре заболевших преобладали лица от 16 до 30 лет (65%). У 39,2% взрослых пациентов имелась сопутствующая патология: сердечно-сосудистое заболевание (44,8%), болезни почек (24,1%) и печени (13,8%); у беременных чаще всего встречалась сопутствующая инфекция мочевыводящих путей (18,6%).

Среднетяжелая форма заболевания в эпидемическом сезоне 2013—2014 гг. являлась преобладающей, тяжелая форма развивалась у единичных больных с отягощенным преморбидным фоном. Зарегистрирован 1 летальный исход.

Клиническая картина среднетяжелого гриппа, вызванного вирусами гриппа A(H3N2), A(H1N1), A(H1N1)pdm09 и В, была характерной и в целом особенностей в зависимости от этиологического фактора не имела. Температура тела повышалась у всех пациентов и у абсолютного большинства выше 38 °С. Вместе с тем при гриппе A(H1N1)pdm09 значительно чаще (66,9%), чем при гриппе A(H3N2) и В (31,2%), регистрировалась температура тела выше 39 °С. Интоксикация и катаральные симптомы имелись у всех пациентов, однако следует отметить большую частоту сухого кашля и трахеита при гриппе A(H1N1)pdm09. Диарея (0,8%) наблюдалась только у пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09.

В эпидемическом сезоне 2013—2014 гг. пневмония осложнила грипп у 2,2% взрослых пациентов, у 0,6% беременных и у 11,4% детей раннего возраста (от 7 мес до 1,5 года). Вместе с тем следует подчеркнуть, что в сезоне 2012—2013 гг., когда доминировал вирус гриппа А(Н1N1) pdm09 (79%), пневмония диагностирована у 18,2% пациентов [6].

Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром были основной причиной смерти в пандемическом периоде 2009—2010 гг. [7]. Пневмонии можно условно разделить на 3 группы: первичные — при вирусном повреждении легких, вторичные — вирусно-бактериальные и третичные [8].

Первичная вирусная пневмония относится к ранним пневмониям и может развиваться уже на 1—3-й день болезни тяжелого гриппа, характерна быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность (выраженная одышка, снижение насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2), артериальная гипотензия). При рентгенографии грудной клетки выявляются двусторонние сливные инфильтративные изменения, может определяться плевральный или междолевой выпот. Наиболее частым рентгенологическим признаком острого повреждения легких служат синдром «матового стекла» и консолидация с очерченной бронхограммой [7]. Участие бактериальной флоры минимально или отсутствует.

Вторичные пневмонии возникают после 5—7-го дня от начала гриппа и являются вирусно-бактериальными. Возбудителями ее могут быть *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и другая микрофлора, населяющая верхние отделы респираторного тракта. Возникающие вирусно-бактериальные ассоциации способствуют длительной активности вирусной инфекции и затяжному течению гриппа [8, 9]. Тяжелым течением отличаются пневмонии, этиологическим агентом которых является *S. aureus*. Характерны быстро нарастающая симптоматика, повторные ознобы, усиление интоксикации, нарастание одышки и цианоза, боль в грудной клетке, влажный кашель с гнойной мокротой. При пандемическом гриппе в эпидемические сезоны 2009—2010 гг. и 2010—2011 гг. мы наблюдали раннее (3—4-й день от начала гриппа) появление абсцессов в легких.

Пневмония, развивающаяся через 10—14 дней от начала гриппа, чаще всего связана с грамотрицательной флорой и, как правило, диагностируется у пациентов старшего возраста. Тяжесть течения и исход болезни зависят от возраста больного и совокупности сопутствующих заболеваний. В группе высокого риска находятся лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, а также больные бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

В эпидемических сезонах 2012—2013 и 2013—2014 гг. при исследовании аутопсийного материала умерших от осложненного гриппа с последующим молекулярно-генетическим анализом изолированных штаммов у 3 выявлены аминокислотные замены в рецепторсвязывающем сайте гемагглютинаина [6]. Штаммы были изолированы из бронхоальвеолярной жидкости (прижизненно), бронхов, легких и содержали мутации: D222N (аспарагиновая кислота → аспарагин), D222G (аспарагиновая кислота → глицин), R223Q (аргинин → глутамин), определившие высокую степень пневмотропности штаммов вследствие воз-

растания рецепторной специфичности к $\alpha 2,3$ -сиалозидам. Такие же вирусы-мутанты, вызывающие летальные пневмонии в ранние сроки инфекции, изолированы в ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России и других странах в период пандемии 2009—2010 гг., а также в эпидемические сезоны 2010—2011, 2012—2013 гг. [3]. В процессе 6-летнего клинического и молекулярно-генетического мониторинга показано, что подобные мутации выявлялись только в тяжелых случаях гриппа А(Н1N1) pdm09, в то время как в штаммах, изолированных от пациентов с благоприятным течением болезни, мутации отсутствовали [10]. Установлено, что вирус гриппа с $\alpha 2,3$ -рецепторной специфичностью является сильным индуктором чрезмерного синтеза цитокинов и хемокинов в дендритных клетках, макрофагах, эпителиальных клетках трахеи и бронхов с нарушением их баланса и усилением действия отдельных, что приводит к развитию «цитокинового шторма» — генерализации провоспалительного синдрома, поражению органов и инфекционно-токсическому шоку [11—16]. Несомненно, важным является факт изоляции из носоглотки умершего пациента не мутировавшего вируса, а из трахеи/бронхов — мутанта. Учитывая полученные данные, нельзя исключить, что формирование вирусов-мутантов с их последующей селекцией в организме больного происходит при поздней диагностике и в отсутствие ранней ПВТ, при которой фактор времени и выбор эффективного препарата имеют важнейшее значение в предупреждении осложнений и прогнозе заболевания [10]. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека подчеркивает необходимость немедленной госпитализации пациентов из групп риска (беременные, лица с сопутствующими заболеваниями), своевременного оказания медицинской помощи и проведения ПВТ в ранние сроки заболевания [17].

В качестве клинического примера фатального течения гриппа А(Н1N1) pdm09 и прижизненной изоляции из бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) штамма мутанта А/IV—Moscow/138/2014 в эпидемическом сезоне 2013—2014 гг. приводим историю болезни пациента N, 37 лет, находившегося на лечении в ГКБ №24 с 3 по 9 марта 2014 г. и ИКБ №1 г. Москвы с 9 по 24 марта 2014 г.

Анамнез заболевания: заболел остро 25 февраля 2014 г., когда появилась резкая слабость, озноб, температура тела повысилась до 39 °С. К врачу не обращался, принимал кагоцел и жаропонижающие препараты. На 2—3-й день болезни стали беспокоить одышка, влажный кашель с «ржавой мокротой». 03.03.14 госпитализирован в ГКБ №24 с диагнозом: внебольничная пневмония.

При поступлении состояние тяжелое. Акроцианоз и цианоз носогубного треугольника. Одышка 30 в 1 мин, SpO_2 88% (при дыхании кислородом). Аускультативно дыхание жесткое, в нижних отделах ослабленное, где выслушивались крепитирующие хрипы. Частота сердечных сокращений 101 уд/мин, артериальное давление 115/80 мм рт.ст.

Комплекс клинико-лабораторных исследований позволил выявить следующее.

Рентгенография клетки: двусторонняя обширная пневмония.

Компьютерная томография (КТ) легких: снижение прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» с участками консолидации. Уплотнение легочной ткани и

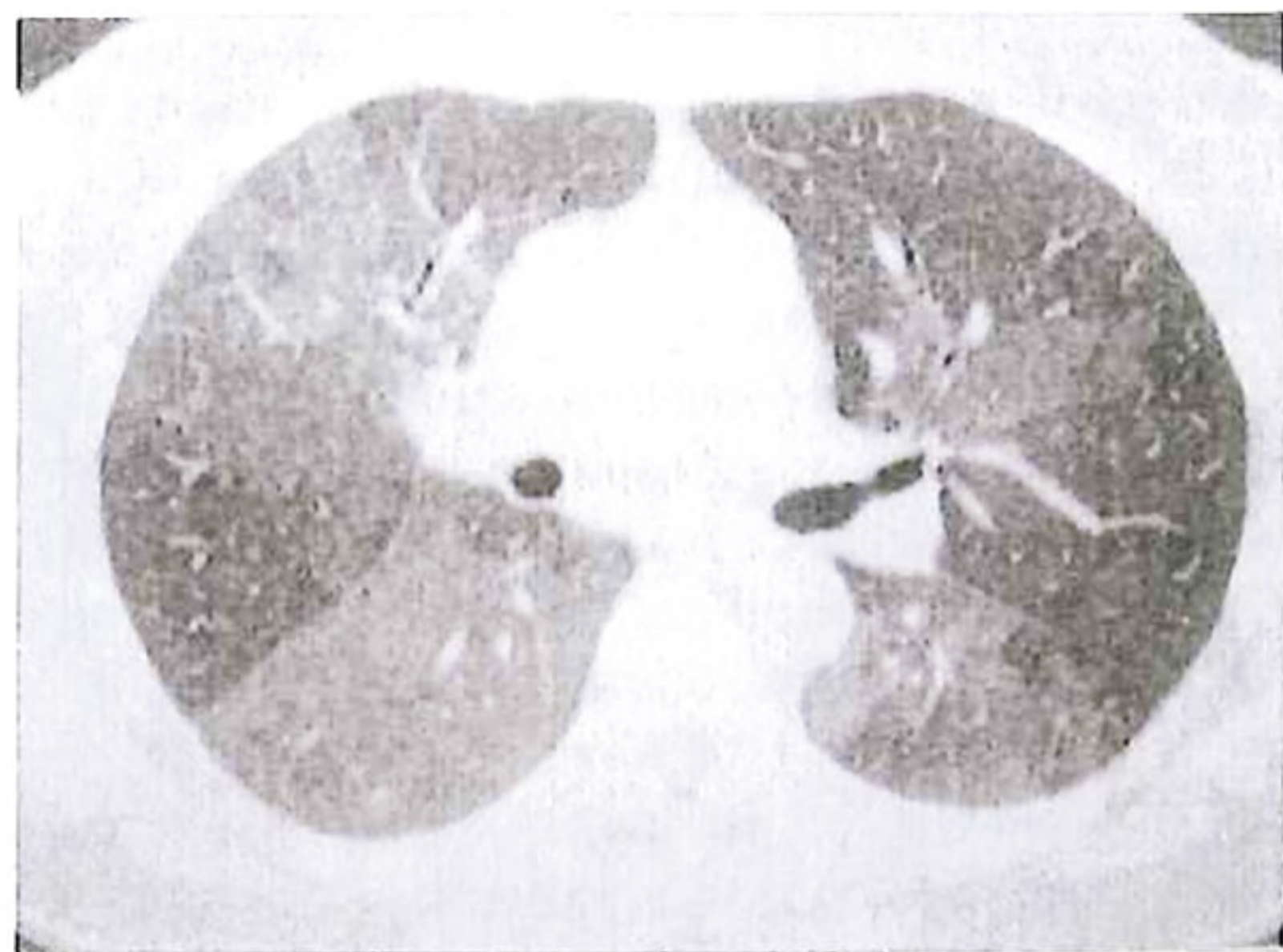


Рис. 3. КТ легких: снижение прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» с участками консолидации, уплотнение легочной ткани и утолщение внутридольковой интерстициальной ткани.

утолщение внутридольковой интерстициальной ткани (рис. 3).

Результаты лабораторных тестов: относительная лимфопения (19,3%), гранулоциты (70,5%), высокая активность лактатдегидрогеназы (1200–2720 ед/л), повышенный уровень прокальцитонина (0,5 нг/мл) и С-реактивного белка (23 мг/л).

Положительный результат исследования БАЛЖ на вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 в реакции ОТ-ПЦР.

Лабораторное подтверждение гриппозной инфекции, наличие маркеров тяжести болезни, рентгенологическая картина в легких позволили диагностировать грипп А(Н1N1)pdm09, тяжелое течение, осложнившийся внебольничной субтотальной пневмонией, острой дыхательной недостаточностью III степени. Тяжесть состояния определялась интоксикацией, острой дыхательной недостаточностью, нестабильностью гемодинамики. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ), антибактериальная терапия (меропенем 4 г/сут, моксифлоксацин 400 мг внутривенно) с 03.03.14. ПВТ (осельтамивир 300 мг/сут) начата с 5 марта 2014 г. (9-й день болезни).

Переведен в ИКБ №1 Москвы 9 марта 2014 г. в крайне тяжелом состоянии.

Рентгенография органов грудной клетки 12.03.14: на снимке в прямой проекции отмечаются очагово-сливные инфильтративные тени с обеих сторон, слева закрывающие все легочное поле от III ребра до диафрагмы, диафрагма слева не дифференцируется. Явления интерстициального отека с обеих сторон. Корни расширены, плохо дифференцируются. Сердце больших размеров, не смещено. Заключение: двусторонняя массивная очагово-сливная пневмония на фоне интерстициального отека легких с выпотом слева.

Пациент находился на ИВЛ (РЕЕР 8 см вод.ст.), получал внутривенно иммуноглобулин нормальный человеческий в дозе 50 мл/сут, левофлоксацин 1 г/сут, меропенем 4 г/сут, N-ацетилцистеин 600 мг/сут, ПВТ.

Клинико-лабораторный мониторинг в динамике наблюдения позволил выявить маркеры бактериального воспаления (лейкоцитоз до $25,7 \cdot 10^9/л$, резкий нейтро-

фильный сдвиг влево, токсическая зернистость нейтрофилов, СОЭ 90 мм/ч), при посеве мокроты и крови обнаружен *Acinetobacter baumannii* 10^5 , что свидетельствовало о генерализации бактериальной инфекции на фоне гриппа А(Н1N1)pdm09.

Несмотря на активную комплексную терапию, течение болезни было фатальным, 24 марта 2014 г. пациент умер.

Клинический диагноз: грипп А(Н1N1)pdm09 (ПЦР от 05.03.14), тяжелая форма, осложненное течение. Двусторонняя субтотальная очагово-сливная пневмония. Левосторонний плеврит. Тяжелый сепсис, вызванный *A. baumannii*. Полиорганная недостаточность: острая дыхательная, острая сердечно-сосудистая, острая почечная, гемофагоцитарный синдром. Анемия тяжелой степени. Отек легких. Отек головного мозга. Сопутствующее заболевание: ожирение II степени.

Патолого-анатомический диагноз:

1. Основной: грипп А(Н1N1)pdm09 (ПЦР от 05.03.14).

2. Фоновое заболевание: ожирение II степени. Фиброэластоз эндокарда левого желудочка. Осложнения: двусторонняя бронхопневмония. Альвеолит. Правосторонний фибринозно-геморрагический плеврит. Острая умеренно выраженная гиперплазия пульпы селезенки. Острый нефроз. Острые эрозии слизистой оболочки желудка. Истощение надпочечников. Отек легких. Отек головного мозга с дислокацией ствола.

Сопутствующие заболевания: гепатомегалия (масса печени 3150 г при норме 1600 г). Микроцефалия.

При микроскопическом исследовании трахеи и главных бронхов отмечены метаплазия эпителия, утолщение базальной мембраны, в подслизистом слое определяется дистония сосудов, легкая катаральная инфильтрация. В легких полнокровие сосудов микроциркуляторного русла с очаговыми геморрагиями. Отмечаются гиалиновые мембраны, выстилающие внутреннюю поверхность альвеол, в просветах которых наблюдается фибрин и отечная жидкость. Кроме того, встречаются фокусы, где альвеолы содержат значительное количество лимфоцитов с примесью нейтрофилов. В просветах бронхов небольшое количество слущенного эпителия, нити фибрина, немногочисленные нейтрофилы. Гиперплазия лимфатических прикорневых узлов. Макро- и микроскопически признаков инфекции, обусловленной *A. baumannii*, не выявлено.

В приведенном наблюдении у пациента N. 37 лет грипп А(Н1N1)pdm09 тяжелого течения осложнился развитием первичной вирусной пневмонии, симптомы которой появились на 2–3-и сутки болезни. Наличие двусторонних диффузных инфильтратов в виде синдрома «матового стекла», консолидации, стремительное нарастание дыхательной недостаточности соответствует острому повреждению легких. Факторами риска развития тяжелого течения гриппа явились: позднее начало ПВТ (9-й день болезни); сопутствующие ожирение II степени и выявленный на аутопсии фиброэластоз эндокарда левого желудочка, усугубляющего гемодинамические нарушения.

Основными факторами риска развития осложнений гриппа являются позднее обращение пациента за медицинской помощью, отсутствие ПВТ в первые 48 ч болезни, применение препаратов с недостаточно подтвержденной в клинических исследованиях эффективностью (категория доказательства В и С), а также сопутствующие

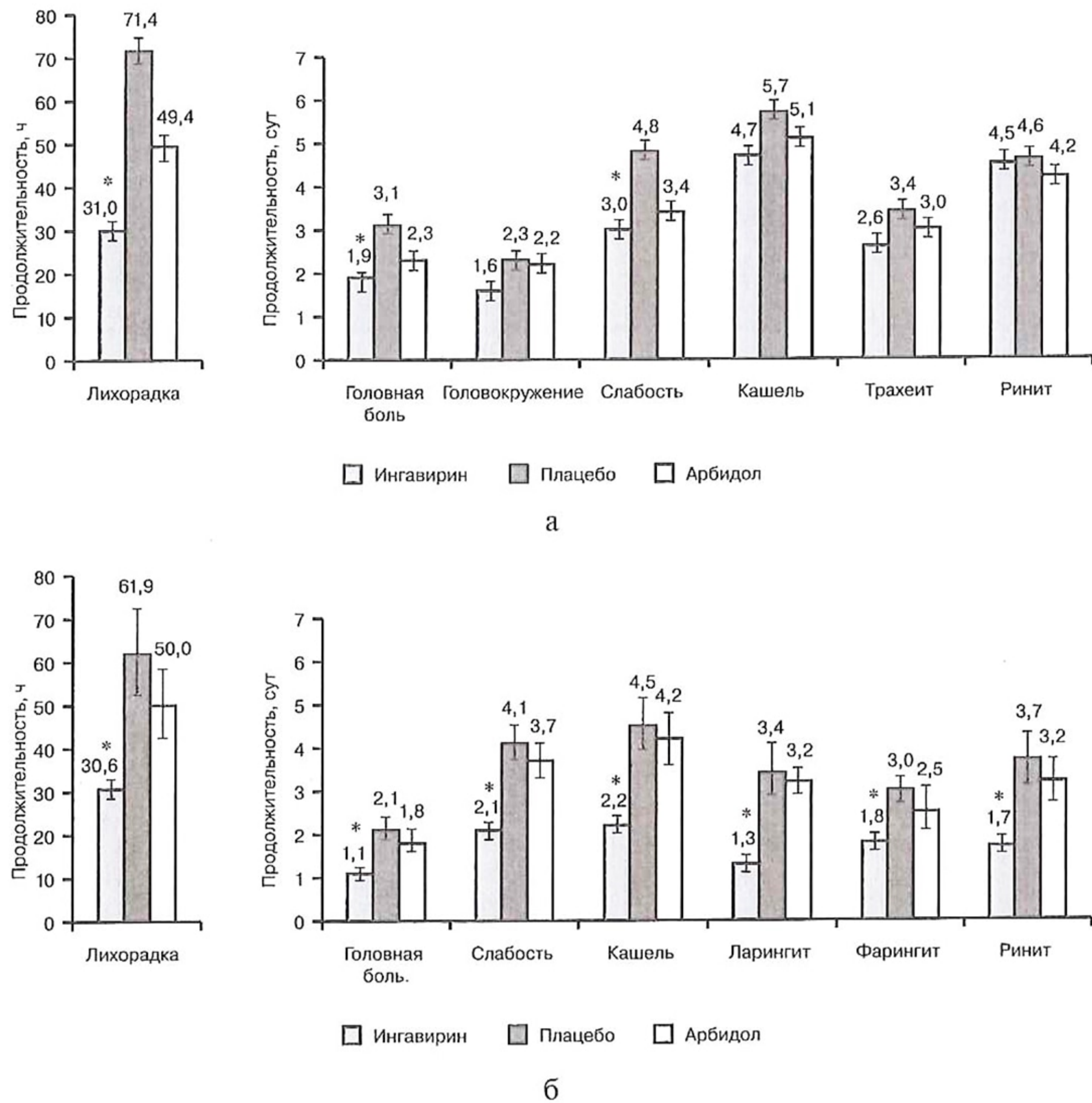


Рис. 4. Продолжительность основных симптомов у больных эпидемическим гриппом (а) и основных симптомов ОРВИ негриппозной этиологии (б) при лечении ингавирином (2008—2009 гг.).

* $p < 0,05$.

заболевания [8, 18]. Доказано, что прием ПВП в первые 36 ч заболевания не только уменьшает проявления симптомов гриппа (снижают температуру тела, уменьшают период лихорадки и смягчают интоксикацию), но и позволяет значительно снизить риск развития осложнений и значительно улучшить прогноз заболевания [18]. Важно подчеркнуть, что отсутствие лабораторного подтверждения гриппа не должно являться причиной задержки ПВТ.

Основная роль в лечении пациентов с гриппом принадлежит препаратам, ингибирующим активность нейраминидазы — осельтамивиру и занамивиру, эффективность которых доказана в международных клинических исследованиях (категория доказательств А). В России применяются арбидол, препятствующий слиянию мембран вириона и эндосомы клетки, ингавирин, в основе механизма действия которого лежат нейтрализация белка NS1 и активация клеточных факторов противовирусной защиты (белок МхА и протеинкиназа клетки) [19]. В наших ранних клинических исследованиях (2007—2008 гг.) показана терапевтическая эффективность ингавирина при гриппе и других острых респираторных вирусных заболеваниях негриппозной этиологии (рис. 4) [20, 21]. Од-

нократный прием ингавирина в дозе 90 мг/сут определяет высокую комплаентность и это одно из преимуществ, выделяющих его среди отечественных ПВП. В период пандемии эффективность ингавирина доказана в открытом сравнительном исследовании у госпитализированных взрослых пациентов. Важно подчеркнуть, что его терапевтическая эффективность сопоставима с эффективностью осельтамивира [18]. При экстренной профилактике ОРВИ/гриппа в очагах инфекции ингавирин достоверно снижал риск инфицирования: коэффициент эффективности составил 63%, индекс эффективности — 2,7 [22]. Следует отметить, что в ходе всех клинических исследований в течение 5 лет показана безопасность применения ингавирина: не зарегистрированы побочные и аллергические реакции, влияние на показатели общего и биохимического анализов крови и мочи у пациентов с гриппом и ОРВИ в течение 5—7 дней приема препарата.

Ежегодный мониторинг чувствительности циркулирующих штаммов к ПВП, осуществляемый в большинстве стран мира, позволил выявить резистентность к осельтамивиру на уровне 0,4—0,8% [1].

Таблица 2. Схемы лечения и профилактики гриппа для взрослых: легкие, неосложненные формы

Препарат	Схема лечения	Экстренная профилактика (при контакте с больным гриппом)
Осельтамивир (тамифлю)	75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней (суточная доза 150 мг)	75 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней
Занамивир для ингаляций (реленза)	2 ингаляции по 5 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней (суточная доза 20 мг) ! Может развиваться бронхоспазм и/или ухудшение функции дыхания, в том числе без предшествующих заболеваний в анамнезе	2 ингаляции по 5 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней (суточная доза 10 мг)
Ингавирин	90 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней	90 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней
Арбидол	200 мг 4 раза в сутки в течение 5–7 дней (суточная доза 800 мг)	200 мг ежедневно в течение 10–14 дней

Примечание. Или рекомбинантный α -2b-интерферон (виферон): 500 000 МЕ 2 раза в день с интервалом 12 ч в течение 5 дней.

Таблица 3. Схемы лечения гриппа для взрослых: среднетяжелые, неосложненные формы

Препарат	Схема лечения
Осельтамивир (тамифлю)	75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней (суточная доза 150 мг)
Занамивир для ингаляций (реленза)	2 ингаляции по 5 мг в сутки в течение 5–7 дней (суточная доза 20 мг) ! Может развиваться бронхоспазм и/или ухудшение функции дыхания, в том числе без предшествующих заболеваний в анамнезе
Ингавирин	90 мг 1 раз в сутки в течение 5–7 дней
Арбидол	200 мг 4 раза в сутки в течение 5–7 дней (суточная доза 800 мг)

Примечание. Симптоматические средства по показаниям.

Таблица 4. Применение ПВП в период беременности и послеродовой период при лечении гриппа

Препарат	Тяжесть течения	Схема лечения
Осельтамивир	Легкое и средней тяжести, неосложненное	75 мг капсула или 75 мг суспензии 2 раза в день (5–7 дней)
	Тяжелое	150 мг 2 раза в день (7–10 дней)
Занамивир ! Может развиваться бронхоспазм и/или ухудшение функции дыхания, в том числе без предшествующих заболеваний в анамнезе	Легкое и средней тяжести, неосложненное	2 ингаляции по 5 мг (10 мг) 2 раза в день в течение 5–7 дней
Виферон (суппозитории ректальные) (после 14 нед беременности) или в комбинации с осельтамивиром	Тяжелое	500 000 МЕ 2 раза в день в течение 7–10 дней
		150 мг 2 раза в день, 7–10 дней

Примечание. 1. Беременные — группа риска развития осложнений, угрожающих жизни и им показано назначение ПВП при лечении гриппа. 2. ВОЗ: лечение беременных ПВП (осельтамивиром и занамивиром) следует начинать как можно раньше после появления симптомов, не дожидаясь результатов лабораторных тестов. 3. ПВП следует назначать беременным в любые сроки заболевания. Максимальный терапевтический эффект при приеме в первые 48 ч клинических проявлений болезни. 4. Лечение беременных с тяжелым или прогрессирующим течением гриппа необходимо начинать и в более поздние сроки, удваивая дозу и увеличивая продолжительность курса. 5. При назначении указанных ПВП кормящим женщинам вопрос о продолжении грудного вскармливания решается индивидуально с учетом тяжести состояния матери. 6. Осельтамивир и занамивир — препараты, по уровню безопасности относящиеся к категории «С» (не проведены клинические исследования для оценки безопасности применения данных препаратов у беременных и кормящих женщин). 7. Вопрос о необходимости назначения указанных ПВП решает консилиум с учетом жизненных показаний. При назначении терапии должно быть получено письменное информированное согласие пациентки на лечение.

На основе «Стандартов специализированной медицинской помощи при гриппе» Министерства здравоохранения РФ, опыта лечения пациентов в период пандемии и в последующие эпидемические сезоны ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России и КИБ №1 ДЗ Москвы разработаны схемы лечения и профилактики гриппа у взрослых больных и беременных (табл. 2–4).

Российским респираторным обществом разработаны Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа (табл. 5) [23].

Заключение

Наличие мутантных вариантов вируса A(H1N1)pdm09, обладающих высокой пневмотропностью, и высокий риск

Таблица 5. Схемы лечения гриппа для взрослых: тяжелые и осложненные формы гриппа

Препарат	Схема лечения
Осельтамивир (тамифлю)	150 мг 2 раза в сутки в течение 5—10 дней (суточная доза 300 мг)
Осельтамивир в комбинации с ингавирином	150 мг 2 раза в сутки в течение 5—10 дней (суточная доза 300 мг); 180 мг 1 раз в сутки в течение 5—10 дней

Примечание. Патогенетическая и симптоматическая терапия: антибактериальные средства; поддержание проходимости дыхательных путей; улучшение мукоцилиарного клиренса; нормализация транспорта кислорода (адекватная респираторная поддержка); оптимизация сердечного выброса и гематокрита; снижение нагрузки на аппарат дыхания (неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ); антиоксидантная и цитопротекторная терапия (N-ацетилцистенн); коррекция гемодинамических и органных нарушений по показаниям.

появления их в человеческой популяции сохраняют опасность развития тяжелых форм гриппа с поражением нижних дыхательных путей. Это обуславливает необходимость постоянного широкого клинико-вирусологического мони-

торинга и диагностики с использованием молекулярно-генетических методов. Применение ПВП с первых часов болезни позволяет получить лучший терапевтический эффект и предупредить развитие осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Euro flu — еженедельный электронный бюллетень. Сезон гриппа 2013/2014.
2. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа A(H1N1)v в России. *Вопр вирусол* 2010; 3: 4—9.
3. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В. и др. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа A(H1N1)pdm09, изолированных в 2009—2011 гг., структурой рецепторсвязывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии. *Вопр вирусол* 2012; 1: 14—20.
4. Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ №2452 от 24.05.2009) первого штамма A/Moscow/01/2009(H1N1)swl, подобного свиному вирусу A(H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве. *Вопр вирусол* 2009; 6: 10—14.
5. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа A(H1N1)swl в рецепторсвязывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинина. *Вопр вирусол* 2010; 4: 4—9.
6. Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Бурцева Е.И. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа A(H1N1)pdm09 в эпидсезоне 2012—2013гг. в г. Москве. *Вопр вирусол* 2013; Приложение 1; 90—101.
7. Авдеев С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа A/H1N1/. *Пульмонология* 2010; Приложение: Грипп A/H1N1/: Уроки пандемии; 32—46.
8. Чучалин А.Г., Колобухина Л.В. Грипп A(H1N1)swl: клинические аспекты, диагностический алгоритм и стратегия лечения. Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций. Матер. науч. конф. (24 февраля 2011г.); 17—30.
9. Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты). *Пульмонология* 2010; Приложение: Грипп A/H1N1/: Уроки пандемии; 3—8.
10. Львов Д.К. Эволюция возбудителей новых и возвращающихся вирусных инфекций в Северной Евразии — глобальные последствия. Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций. Матер. науч. конф. (24 февраля 2011 г.); 5—16.
11. Kilander A., Rykkvin R., Dudman S., Hungnes O. Observed association between the HA1 mutation D222G in the 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus and severe clinical outcome/ Norway 2009—2010. *Eur Surveil* 2010; 15 (9): 19498.
12. Koyama S., Ishii K.J., Coban C., Akira Sh. Innate immune response to viral infection. *Cytokine* 2008; 43 (3): 336—341.
13. Lee S.M.Y., Gardy J.L., Cheung C. et al. Systems-level comparison of host-responses elicited by avian H5N1 and seasonal H1N1 influenza viruses in primary human macrophages. *PLoS One* 2009; 4 (12): e8072.
14. Louie J.K., Acosta M., Winter K. et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302: 1896—1902.
15. Mak G.C., Au K.W., Tai L.S. et al. Association of D222G substitution in hemagglutinin of 2009 pandemic influenza A(H1N1) with severe disease. *Eur Surveil* 2010; 15 (14): 19534.
16. Summerfield A., McCullough K.C. Dendritic cells in innate and adaptive immune responses against influenza virus. *Viruses* 2009; 1: 1022—1034.
17. О дополнительных мерах по профилактике гриппа и ОРВИ. 16.08.2013 №01/9343-13-32. <http://rosпотреbnadzor.ru/>
18. Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Прошина Е.С. и др. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа A(H1N1)pdm09. *Вопр вирусол* 2012; Приложение 1. Специальный выпуск, посвященный 120-й годовщине открытия вирусов русским ученым Д.И. Ивановским; 189—198.
19. Egorov A. A novel antiviral drug Ingavirin restores the cellular antiviral response in influenza A virus-infected cells and enhances viral clearance in ferrets. *Options for the Control of Influenza (VIII)*. Cape Town, South Africa 5—10 September 2013. Abstracts. 2013; 916: 612.
20. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. *Справ поликлин врача* 2010; 9: 1—6.
21. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых. *Тер арх* 2009; 3: 51—54.
22. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И. и др. Клинико-эпидемиологическая эффективность противовирусного препарата Ингавирин. *Пульмонология* 2012; 4: 62—66.
23. Российское Респираторное общество. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. 2013 г. <http://www.pulmonology.ru/>

Поступила 04.07.2014