

Эпидемический сезон 2015—2016 гг. в России и мире: особенности циркуляции вирусов гриппа, динамика заболеваемости, клинические аспекты и алгоритм лечения

Д.К. ЛЬВОВ¹, Л.В. КОЛОБУХИНА¹, Е.И. БУРЦЕВА¹, И.С. КРУЖКОВА¹, Н.А. МАЛЫШЕВ¹, И.Т. ФЕДЯКИНА¹, Е.С. КИРИЛЛОВА¹, С.В. ТРУШАКОВА¹, Е.Л. ФЕОДОРИТОВА¹, Л.Н. МЕРКУЛОВА¹, К.Г. КРАСНОСЛОБОДЦЕВ¹, Е.А. МУКАШЕВА¹, Е.О. ГАРИНА¹, Р.В. ВАРТАНЯН¹, Л.Б. КИСТЕНЕВА¹, А.Г. ПРИЛИПОВ¹, М.В. БАЗАРОВА², А.В. ДЕВЯТКИН², О.А. СУТОЧНИКОВА³

¹Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБУЗ «ИКБ №1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия; ³ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Среди циркулирующих вирусов гриппа в эпидемическом сезоне 2015—2016 гг. в большинстве стран Северного полушария и России доминировали (более 90%) штаммы вируса гриппа A(H1N1)pdm09. Изучение антигенных свойств штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09 не выявило различий по отношению к вакцинному вирусу. Результаты секвенирования показали наличие аминокислотных замен в гемагглютинине (рецепторсвязывающем и Sa сайтах) и в генах, кодирующих внутренние белки (PA, NP, M1, NS1). Подъем заболеваемости в Российской Федерации, этиологически связанный с вирусами гриппа, регистрировали в январе — феврале 2016 г., максимальный показатель отмечен на 4—5-й неделе 2016 г. В рамках эпидемиологического надзора за циркуляцией вирусов гриппа в Российской Федерации, осуществляемого Европейским отделением ВОЗ, Институтом вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России и ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, проводили госпитальный мониторинг на базе ИКБ №1 Департамента здравоохранения Москвы. Из 1491 обследованного пациента грипп верифицирован у 104 (21,3%) взрослых, 208 (42,5%) беременных и 177 (36,2%) детей. Грипп A(H1N1)pdm09 диагностировали чаще в возрастной группе от 15 до 40 лет (63,7%), увеличилась доля заболевших старше 50 лет (22,1%). Течение гриппа у большинства взрослых пациентов было среднетяжелым, пневмония осложнила грипп у 27,4%. Грипп у беременных осложнен пневмонией в 4,8% случаев. Чаще грипп диагностировали у детей раннего и дошкольного возраста: от 0 до 3 лет — у 42,9%, от 4 до 6 лет — 41,2%; более старшего возраста — 15,9% (7—9 лет — 10%, 10—12 лет — 5,9%). Грипп у детей осложнялся острым тонзиллитом (19,4%) и стенозом гортани разной степени выраженности (12,4%). Бронхообструктивный синдром развился у 2,5%, на долю пневмоний пришлось 6,2%. Противовирусная терапия (ПВТ) на ранних сроках болезни снижает риск развития тяжелого течения, способствует уменьшению частоты вторичных осложнений, сокращению продолжительности и выраженности клинических симптомов гриппа. ПВТ у пациентов, госпитализированных в ИКБ №1 Москвы в эпидемическом сезоне 2015—2016 гг., представлена осельтамивиром, занамивиром, имидазолилэтанамидом пентандиовой кислоты (ингавирин) и интерфероном- α_{2b} (виферон).

Ключевые слова: грипп; эпидемический сезон 2015—2016 гг.; вирус гриппа A(H1N1)pdm09 и (H3N2), гриппа B; молекулярно-генетическая характеристика; заболеваемость; противовирусные препараты.

The 2015—2016 epidemic season in Russia and the world: Circulation of influenza viruses, trends in incidence, clinical aspects, and treatment algorithm

D.K. LVOV¹, L.V. KOLOBUKHINA¹, E.I. BURTSEVA¹, I.S. KRUSHKOVA¹, N.A. MALYSHEV¹, I.T. FEDYAKINA¹, E.S. KIRILLOVA¹, S.V. TRUSHAKOVA¹, E.L. FEODORITOVA¹, L.N. MERKULOVA¹, K.G. KRASNOSLOBODTSEV¹, E.A. MUKASHEVA¹, E.O. GARINA¹, R.V. VARTANYAN¹, L.B. KISTENEVA¹, A.G. PRILIPOV¹, M.V. BAZAROVA², A.V. DEVYATKIN², O.A. SUTOCHNIKOVA³

¹D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Honorary Acad. N.F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Infectious Diseases Hospital One, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ³Research Institute of Pulmonology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

In the 2015—2016 epidemic season, there were dominant influenza A(H1N1)pdm09 strains (over 90%) among the circulating influenza viruses in most countries of the Northern Hemisphere and in Russia. A study of the antigenic properties of influenza A(H1N1)pdm09 strains revealed no differences in those of vaccine virus. Sequencing showed that there were amino acid substitutions in hemagglutinin (receptor binding and Sa sites) and in the genes encoding internal proteins (PA, NP, M1, and NS1). The rise in the incidence in the Russian Federation, which was etiologically associated with influenza viruses, was registered in January-February 2016 with its maximum being observed at 4—5 weeks of 2016. Within the framework of the epidemiological surveillance of circulating influenza viruses in the Russian Federation, which was conducted by the WHO European Office, the D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Honorary Academician N.F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, and the Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia, monitored at the Infectious Diseases Hospital One (IDH-1), Moscow Healthcare Department. Among 1491 examinees, influenza was verified in 104 (21.3%) adults, 208 (42.5%) pregnant women, and 177 (36.2%) children. Influenza A(H1N1)pdm09 was more often diagnosed in the age group of 15—40 years (63.7%); the proportion of influenza patients aged over 50 years increased (22.1%). Most adult patients had moderate influenza; pneumonia complicated the disease in 27.4%. Influenza in the pregnant women was

complicated by pneumonia in 4.8% of cases. Influenza was more frequently diagnosed in infants and preschool children aged 0 to 3 years (42.9%), 4 to 6 years (41.2%), and older (15.9%), namely: 7—9 years (10%) and 10—12 years (5.9%). Influenza in the children was complicated by acute tonsillitis (19.4%) and varying degrees of laryngeal stenosis (12.4%). Bronchial obstructive syndrome developed in 2.5%, the rate of pneumonia was 6.2%. Antiviral therapy (AVT) in the early stages of the disease reduces the risk of its severity, the frequency of secondary complications, and the duration and degree of clinical symptoms of influenza. AVT with oseltamivir, zanamivir, imidazolyl ethanamide pentandioic acid (ingavirin), and interferon- α 2b (viferon) has been performed in the patients hospitalized at Moscow IDH-1 in the 2015—2016 epidemic season.

Keywords: influenza, 2015—2016 epidemic season, influenza A(H1N1)pdm09 and (H3N2), influenza B, molecular genetic characteristics, morbidity, antiviral drugs.

БОС — бронхообструктивный синдром
ВП — внебольничная пневмония
ИПК — имидазолiletанамид пентандиовая кислота (ингавирин)
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ОТ-ПЦР — полимеразная цепная реакция, совмещенная с обратной транскрипцией
ПВТ — противовирусная терапия
ТОРИ — тяжелая острая респираторная инфекция
ЦЭЭГ — Центр экологии и эпидемиологии гриппа

Вызвав пандемию, от которой, по оценочным данным, только в 2009 г. от гриппа умерли 100 000—400 000 человек и его осложнений — 151 700—575 400, вирус A(H1N1)pdm09 продолжает циркулировать среди людей как один из вирусов сезонного гриппа одновременно с вирусами A(H3N2) и B [1, 2]. Каждый эпидемический сезон имеет свои особенности, которые определяют циркулирующие штаммы вирусов гриппа. Вирус A(H1N1)pdm09 проявил наибольшую активность в сезонах 2010/2011 г. (долевое участие составило 76%) и 2012—2013 гг. (50%) [3, 4]. Одной из особенностей предыдущего сезона 2014—2015 гг. в большинстве стран Северного полушария стало доминирование новых дрейф-вариантов вируса гриппа A(H3N2) — A/Швейцария/9715293/2013 и A/Гонконг/4801/2014, отличных от вакцинного (A/Техас/50/2012) по антигенным и генетическим характеристикам, что стало причиной эпидемии большей интенсивности как в России, так и других странах мира, в период которой отмечены случаи заболевания у привитых людей, а также случаи гриппа с летальными исходами у детей и лиц пожилого возраста [5—8].

Эпидемический сезон 2015—2016 гг. характеризовался более ранним и резким подъемом заболеваемости уже в январе 2016 г., большим числом тяжелых форм гриппа, регистрацией летальных случаев, что связано с высокой активностью вируса гриппа A(H1N1)pdm09, который доминировал в большинстве стран Северного полушария с начала сезона, а с середины марта 2016 г. доминирующим стал вирус гриппа B. Активность вируса гриппа A(H3N2) была равномерной, но в отдельных странах она оказалась несколько выше [9, 10] (см. рис. 1 и далее на цв. вклейке).

Начавшийся в октябре—ноябре 2015 г. подъем заболеваемости гриппом на субтропических территориях США, в конце декабря 2015 г. распространился на континентальные штаты (Северная Каролина, Мериленд и др.). В отличие от предыдущих лет в США эпидемия начала развиваться несколько позже и к началу марта 2016 г. еще не достигла пиковых показателей. Кроме того, на фоне доминирующей роли вируса гриппа A(H1N1)pdm09 отмечалась большая активность вирусов гриппа A(H3N2) и B [11]. Превышения пороговых значений заболеваемости регистрировали в более поздние сроки — с 5—6-й недели 2016 г., пиковые значения — на 5—13-й (максимальные на 10-й неделе), снижение показателей — на 14—15-й неделе 2016 г. Этиологическим фактором эпидемических

подъемов являлись вирусы гриппа A(H1N1)pdm09, несколько позже — вирусы типа B и A(H3N2). В целом долевое участие вирусов гриппа составило: типа A — 70,9% (A(H1N1)pdm09 — 79,3% и A(H3N2) — 18,9%) и B — 29,1% (рис. 2).

По данным Pan American Health Organization (ПАНО), на 30.04.16 в период эпидемии в США госпитализированы 8646 человек (31,2 на 100 000 населения) с лабораторно подтвержденным гриппом; большинство из них составляли лица 65 лет и старше (84,2 на 100 000 населения), взрослые 50—64 лет (45,1 на 100 000) и дети 0—4 лет (42,0 на 100 000). С гриппом A этиологически связаны 74,5% случаев госпитализации (88,8% из них с гриппом A(H1N1)pdm09 и 11,2% — с гриппом A(H3N2)) и 24,6% с гриппом B). У госпитализированных взрослых наиболее часто регистрировали сопутствующую патологию: ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения обмена веществ и хронические легочные заболевания; у детей — астму, неврологические нарушения. Среди 315 женщин, госпитализированных с гриппом, 73 (23,2%) были на разных сроках беременности.

Смертность от пневмонии и гриппа в США на протяжении эпидемии оставалась достаточно низкой и только на 13-й и 14-й неделях 2016 г. превышала расчетные пороговые значения. Детская смертность, этиологически связанная с гриппом, была ниже (70 случаев), чем в предыдущий сезон (141 случай) [12] (рис. 3).

Результаты тестирования 2514 штаммов вирусов гриппа на соответствие свойствам вакцинных вирусов показали, что 930 (99,9%) из 931 вируса гриппа A(H1N1)pdm09, 590 штаммов вируса гриппа A(H3N2) и 548 (100%) штаммов вируса гриппа B близкородственны вирусам, входившим в состав гриппозных вакцин в сезоне 2015—2016 гг.: A/Калифорния/07/2009(H1N1)pdm09, A/Швейцария/9715293/2013(H3N2) и B/Пхукет/3079/2013(линии B/Ямагата-подобных). К другой эволюционной линии — B/Виктория-подобных принадлежали 445 штаммов вируса гриппа B; 7 (1,6%) штаммов

Контактная информация:

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

проявили снижение ингибирования специфической сывороткой к вирусу В/Брисбен/60/2008 — компоненту четырехвалентных вакцин для Северного полушария 2015—2016 гг. Из 2090 изученных вирусов выявлена резистентность 18 (0,9%) штаммов вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 к осельтамивиру и перамивиру; все из тестированных штаммов вирусов гриппа А(Н3N2) и В оказались чувствительными к ингибиторам нейраминидазы (699 и 1104 соответственно). Сохранялся высокий уровень резистентности к адамантанам для штаммов вирусов гриппа А.

Подъем заболеваемости гриппом и ОРВИ в Канаде зарегистрирован в конце декабря 2015 г., пиковые показатели зафиксированы в начале марта 2016 г. Этиологию эпидемической вспышки определяли вирусы гриппа А(Н1N1)pdm09 и типа В. Случаи госпитализации (32%) и летальные исходы (54%) в основном регистрировали у лиц 65 лет и старше. Самая высокая заболеваемость гриппом А(Н1N1)pdm09 отмечена среди лиц 45—64 лет, подтипом А(Н3N2) — старше 65 лет. Грипп В чаще диагностировали у детей и подростков 5—19 лет. Зарегистрировано 50 летальных исходов у взрослых и 8 у детей [12].

В странах Европейского региона ВОЗ частота положительных проб на грипп в конце декабря 2015 г. составляла 11—12% [13]. Резкий подъем показателей зафиксирован в январе 2016 г., пиковые значения регистрировали на 5—7-й неделе, когда процент положительных проб составил более 50. До 8-й недели 2016 г. включительно в циркуляции доминировали штаммы вируса гриппа А(Н1N1)pdm09; с 9-й недели отмечен резкий рост активности вируса гриппа В, который выявляли в том числе при тяжелых случаях гриппозной инфекции. За эпидемический сезон 2015—2016 гг. долевое участие вирусов гриппа в Европейском регионе ВОЗ составило: типа А — 56% (в том числе А(Н1N1)pdm09 82,6%, А(Н3N2) 13%, А(нетипированный) — 4,4%) и типа В — 44% (рис. 4).

Восемь стран Европейского региона ВОЗ в период с 40-й недели 2015 г. по 18-ю неделю 2016 г. сообщили о госпитализации пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — 5771 случай и другие отделения (стационары) — 5346 случаев. Грипп типа А выявлен у 83% пациентов в ОРИТ и у 80% больных в других отделениях (стационарах), грипп типа В — в 17 и 20% соответственно. Наибольшая заболеваемость и максимальное число случаев госпитализации с тяжелой острой респираторной инфекцией (ТОРИ) регистрировались в возрастной группе от 15 до 64 лет (рис. 5).

Согласно проекту ЕуроММО, в рамках которого 18 стран осуществляют мониторинг летальных случаев, высокая смертность отмечена в возрастной группе 15—64 лет в период с конца 2015 г. до 14-й недели 2016 г. Показатели сопоставимы с сезоном 2012/2013 гг. (доминирующим был вирус гриппа А(Н1N1)pdm09), но несколько ниже, чем в 2014/2015 гг. (доминировал дрейф-вариант вируса гриппа А(Н3N2), отличный от вакцинного) [14].

Антигенный анализ изолированных штаммов показал, что большинство из них подобны вирусам, включенным в состав вакцинных препаратов сезона 2015—2016 гг., однако не совпадали по составу штаммы вирусов гриппа А(Н3N2) и В.

Среди 3695 штаммов, изученных на принадлежность к филогенетическим группам, 2695 штаммов А(Н1N1)

pdm09 подобны А/Южная Африка/3626/2013, 273 штамма А(Н3N2) подобны А/Гонконг/4801/2014, 6 штаммов А(Н3N2) А/Самара/73/2013, 123 штамма А/Швейцария/9715293/2013; среди вирусов типа В 96 штаммов подобны В/Пхукет/3073/2013 (линия В/Ямагата, клайд 3), 492 штамма В/Брисбен/60/2008 (линия В/Виктория, клайд 1А).

Тестированы на чувствительность к антинейраминидазным препаратам 2700 штаммов вируса гриппа А(Н1N1)pdm09, 172 штамма вируса гриппа А(Н3N2), 523 штамма гриппа В. При этом 26(1%) штаммов вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 (5 штаммов выделены от не принимавших препарат пациентов) и 1 штамм вируса гриппа А(Н3N2) продемонстрировали пониженную чувствительность к ингибиторам нейраминидазы и несли замены в нейраминидазе в позициях Н275Y и Е119V соответственно.

В странах Западной и Центральной Азии подъемы заболеваемости этиологически связаны с циркулирующей вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09 и В.

Страны Восточной и Северной Азии несколько отличались по доминирующему типу вируса гриппа: в Японии и Республике Корея регистрировали большую активность вируса гриппа А(Н1N1)pdm09, в Северном Китае, Монголии — вируса гриппа В.

В странах с тропическим климатом: Центральной Америки и на Карибах, активность вирусов гриппа оказалась низкой, за исключением Ямайки, Эквадора и Бразилии, где с 9-й недели регистрировали высокую активность вируса гриппа А(Н1N1)pdm09. Рост активности вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 фиксировали с 23-й недели 2016 г. в Колумбии и Перу.

В странах Южной Африки с умеренным климатом эпидемический сезон начался с преимущественным ростом заболеваемости гриппом типа В. В Океании активность гриппа оставалась низкой. На некоторых островах регистрировали рост числа случаев острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

В Российской Федерации с сентября по ноябрь 2015 г. регистрировалась низкая активность респираторных заболеваний. До 99% циркулирующих в этот период вирусов составляли вирусы негриппозной этиологии: вирусы парагриппа, аденовирусы, респираторные синцитиальные вирусы. Значительно, до 14% увеличилась доля вирусов гриппа на 52-й неделе 2015 г. и с 2-й недели 2016 г. составила 50% [15] (рис. 6). Этиологию эпидемического подъема заболеваемости в Российской Федерации в сезоне 2015—2016 гг. определяли 3 вируса гриппа — А(Н1N1)pdm09, В и А(Н3N2), однако их долевое участие было различным. Особенность состояла в доминировании штаммов вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 на всех территориях Российской Федерации, сотрудничающих с ЦЭЭГ, долевое участие которого в структуре ОРВИ составило 18%, в структуре циркулирующих вирусов гриппа — 84%. Активность вирусов гриппа А(Н3N2) и В значительно ниже (7 и 9% соответственно), при этом на Дальнем Востоке с большей частотой выявляли штаммы вируса гриппа А(Н3N2) (26%), а в Москве — вирусы гриппа В (25%) (рис. 7).

По данным Европейского отделения ВОЗ, Института вирусологии им. Д.И. Ивановского, ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад Н.Ф. Гамалеи» Минздрава РФ и ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, в Рос-

сии рост заболеваемости ОРВИ с превышением эпидемиологического порога по отношению к среднему показателю по стране (69,3 на 10 000 населения) регистрировали с 3-й недели 2016 г. с высоким темпом прироста. В течение 2-й недели 2016 г. средняя заболеваемость по совокупному населению составил 49,7 случая на 10 000 населения, на 3-й неделе — 83,1 на 10 000 населения, на 7-й — 76,4; максимальные уровни отмечены на 4-й неделе (136,6), что значительно выше, чем в предыдущем эпидемиологическом сезоне 2014—2015 гг. (105,7) [16, 17] (рис. 8).

Анализ заболеваемости по 10 городам Российской Федерации (Великий Новгород, Липецк, Владимир, Ярославль, Пенза, Чебоксары, Оренбург, Томск, Владивосток, Биробиджан), опорным базам ЦЭЭГ Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, в период с 40-й недели 2015 г. по 21-ю неделю 2016 г. показал, что наиболее вовлеченными в эпидемию были дети 0—2 лет (401,5) и 3—6 лет (327,9); в то же время заболеваемость гриппом и ОРВИ взрослого населения была значительно ниже и составила 21,0 на 10 000 населения (табл. 1). Несмотря на более высокие значения показателей на пике эпидемии, в целом по сравнению с предыдущим сезоном средние уровни заболеваемости в этих городах были даже несколько ниже как в возрастных группах, так и по совокупному населению (58,3 и 63,2 соответственно).

Наиболее высокие интенсивные показатели заболеваемости по совокупному населению (170—300 на 10 000 населения) наблюдались на пике сезона в Вологодской, Тюменской, Архангельской, Ивановской областях, Ненецком и Ямало-Ненецком округах, Санкт-Петербурге, Республике Саха и Алтайском крае (рис. 9). На пике эпидемии 2016 г. (4—5-я неделя) в Российской Федерации гриппом и ОРВИ переболели 3,2 млн человек, что составило 41% от общего числа заболевших за эпидемиологический период со 2-й по 8-ю неделю. Число госпитализированных с ГПЗ в этот период, когда превышение недельных эпидпорогов зарегистрировано в 74 и 68 субъектах Российской Федерации (4—5-я недели соответственно), с вовлечением в эпидемиологический процесс всех возрастных групп населения, составило 46—47 тыс. [15, 17].

Количество зарегистрированных заболеваний гриппом/ОРВИ и показатель заболеваемости на 100 000 населения в Российской Федерации в эпидемиологическом сезоне 2016 г. по совокупному населению и у детей представлены в табл. 2 [18]. Наибольшее число случаев госпитализации с ТОРИ регистрировали в возрастных группах 30—64 и 15—29 лет [16] (рис. 10).

Результаты генетического анализа гемагглютинина (НА) эпидемиологических штаммов вируса гриппа А(Н1N1) pdm09, выделенных от пациентов в Москве и Санкт-Петербурге в декабре 2015 г. — январе 2016 г., и изученных сотрудниками ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, а также зарубежными коллегами, показали, что в

популяции этого вируса появились два новых субклайда в клайде 6В (6В1 и 6В2) [19]. В большинстве стран долевое участие штаммов субклайда 6В1 достаточно быстро нарастало с октября 2015 г. и стало доминирующим в декабре 2015 г. — январе 2016 г. Для этого субклайда отмечены характерные замены в антигенном сайте HA Sa, расположенном на глобуле белка, рядом с рецепторсвязывающим сайтом (S84N, S162N, K163Q и I216N). С заменой S162N связывают возникновение нового потенциального сайта гликозилирования, который позволяет вирусу «ускользнуть» от специфических антител после вакцинации или ранее перенесенной инфекции [20]. Нельзя исключить влияние появившихся аминокислотных замен на тяжесть клинического течения гриппа в эпидемиологическом сезоне 2015—2016 гг.

Результаты определения последовательности аминокислот в НА изученных штаммов вируса гриппа А(Н1N1) pdm09 свидетельствовали об отсутствии специфических замен, ответственных за резистентность к препаратам с антинейраминидазной активностью — осельтамивиру и занамивиру, в том числе выделенных от пациентов с летальными исходами. Все штаммы несли замену N31S в M2 белке, что свидетельствует об их резистентности к препаратам адамантанового ряда.

По данным Роспотребнадзора, максимальное число случаев внебольничной пневмонии (ВП) как осложнение гриппозной инфекции в эпидемиологическом сезоне 2015—2016 гг. зарегистрировано на пике заболеваемости гриппом: на 4-й неделе — 23 000 случаев, на 5-й — 25 900 (превышение уровня 2015 г. на 85% и в 2,3 раза соответственно, и среднемноголетнего за 4 года на 45 и 58% соответственно). На 6-й неделе — 22 700, 7—8-й неделях суммарно зарегистрировано 29 300 случаев ВП. В структуре заболевших ВП взрослые составили 71%, 50% — лица от 40 до 64 лет. В детских возрастных группах наибольшее число заболевших ВП регистрировали у детей 0—2 лет — 75%, 3—6 лет — 77% [15]. За январь — май 2016 г. по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года на 22% увеличилась заболеваемость ВП — 203,06 на 100 тыс. населения против 166,48 за 5 мес 2015 г. Наиболее высокая заболеваемость зарегистрирована в Архангельской, Тверской, Новгородской, Оренбургской областях, республиках Адыгея, Карелия, Бурятия, Карачаево-Черкесской и Удмуртской республиках, Приморском крае [18]. Летальным исходом закончился 0,8—1% случаев ВП на пике эпидемии (4—5-я недели соответственно), т.е. превышение среднемноголетнего уровня на 11 и 36% соответственно. По результатам лабораторной диагностики 97% случаев гриппа/пневмонии с летальным исходом связаны с вирусом А(Н1N1) pdm09. При этом 99% умерших не были привиты против гриппа, большинство имели сопутствующие хронические заболевания, поздно обратились за медицинской помощью и не получали противовирусной терапии (ПВТ) на ранних стадиях болезни.

Таблица 1. Средняя заболеваемость по 10 городам Российской Федерации, опорным базам ЦЭЭГ ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России (с 40-й недели 2015 г. по 21-ю неделю 2016 г.)

Заболеваемость, на 10 000 населения)	Возрастные группы, годы				
	все население	0—2	3—6	7—14	15 и старше
Средняя	58,3	401,5	327,9	138,6	21,8
Разброс значений	17,3—78,1	8,3—675,4	13,9—457,6	6,4—237,1	12,6—34,7

К факторам риска развития тяжелого течения гриппа относятся ранний детский возраст, возраст старше 60 лет и наличие сопутствующих заболеваний сердца, легких, эндокринной системы и др., позднее обращение за медицинской помощью, неадекватная ПВТ, беременность.

Важнейшей задачей, которая стоит перед врачом при первичном осмотре пациента, является назначение ранней ПВТ. Значение сроков начала этиотропного лечения трудно переоценить: в течение короткого времени (6—8 ч) вирус гриппа реплицируется и репродуцируется в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей. Установлено, что вирусы гриппа вызывают дисфункцию эндотелия сосудов, которое выражается в угнетении метаболизма клеток (до 70% на 2-е сутки после инфицирования), активации каспазы-3 в клетках эндотелия, ускорении апоптоза, активации фибринолиза за счет активности тканевого плазминогена [21]. Подобная патологическая реакция эндотелия является началом сложных системных реакций с вовлечением сосудистой системы, в том числе микроциркуляторного русла. Без раннего лечения препаратами, нарушающими ключевые звенья взаимодействия вирусов с клеткой, происходит развитие системных поражений, борьба с которыми чрезвычайно трудна [22]. Препараты с прямым механизмом действия нарушают репродукцию вируса как на стадии проникновения в клетку (препараты адамантанового ряда), так и на стадии образования зрелых вирусных частиц с высвобождением их из клетки (ингибиторы нейраминидазы).

В настоящее время в мире наиболее эффективными являются препараты из группы ингибиторов нейраминидазы — занамивир (реленза) и осельтамивир (тамифлю), подавляющие ферментативную активность нейраминидазы — поверхностного белка вируса гриппа. В основе механизма действия препаратов лежит нарушение образования вириона и выхода дочернего потомства из клеток, что ограничивает распространение инфекции. Занамивир успешно используется для лечения гриппа в форме ингаляций, доставляющих препарат непосредственно к месту репликации вирусов — эпителиальным клеткам дыхательных путей. Ингаляции занамивира по 10 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней приводят к достоверному сокращению периода лихорадки, уменьшению выраженности симптомов болезни [23, 24]. Ограничивают применение пожилой возраст, наличие бронхиальной астмы в анамнезе из-за возможности возникновения бронхоспазма. Не рекомендуется детям младше 5 лет. Ввиду отсутствия сообщений о формировании резистентности циркулирующих штаммов к занамивиру в течение многих лет препарат включен в стратегический резервный фонд стран Европы [24]. Занамивир является первоочередным препаратом для начальной терапии гриппа у беременных, которые подвержены более высокому риску развития тяжелого течения болезни. Наш клинический опыт, приобретенный в период пандемии 2009—2010 гг., свидетельствует о пользе лечения беременных, больных гриппом, ингибиторами нейраминидазы, значительно превышающей теоретические риски от использования противовирусных химиопрепаратов [25].

Осельтамивир, как и занамивир, ингибирует ферментативную активность нейраминидазы [26, 27]. В широких клинических плацебо-контролируемых исследованиях показаны безопасность и терапевтическая эффек-

Таблица 2. Число случаев гриппа/ОРВИ и заболеваемость в Российской Федерации с января по май 2016 г.

Наименование заболеваний	Зарегистрировано заболеваний за январь—май 2016 г.					Зарегистрировано заболеваний за январь—май 2015 г.					Рост, снижение				
	показа- тель на 100 000 населения		в том числе		показатель на 100 000 населения	показа- тель на 100 000 населения		в том числе		показа- тель на 100 000 населения	в том числе				
	всего	у детей до 17 лет включи- тельно	у детей до 14 лет включи- тельно	у детей до 17 лет включи- тельно		у детей до 14 лет включи- тельно	у детей до 17 лет включи- тельно	у детей до 14 лет включи- тельно	у детей до 17 лет включи- тельно		у детей до 14 лет включи- тельно	у детей до 17 лет включи- тельно			
Острые инфекции дыха- тельных путей мно- жественной и неуточ- ненной ло- кализации	15 793 924	10 811,05	11 212 247	39 943,01	10 345 800	42 992,59	15 915 134	10 911,50	11 324 032	41 090,69	10 427 912	44 454,07	-0,9%	-2,8%	-3,3%
Грипп	81 472	55,77	29 721	105,88	27 552	114,49	48 977	33,58	23 860	86,58	20 893	89,07	1,7 раз	22,3%	28,5%

тивность (до 90%) осельтамивира при применении его в течение первых 36—48 ч от начала клинических проявлений болезни [28, 29]. Наш опыт лечения осельтамивиром госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом показал, что температура тела нормализуется у 89,7% пациентов через 24—36 ч от первого приема препарата. В среднем продолжительность периода лихорадки составила 24 ± 2 ч. Важно подчеркнуть, что улучшение самочувствия через 12—24 ч от начала лечения отмечали большинство пациентов [30]. Вместе с тем следует учитывать снижение эффективности препарата (до 39%) при позднем начале терапии (3—6-й день) [31]. Разработанные в 80-х годах прошлого века препараты интерферона первого типа и индукторы их выработки могут оказывать профилактическое действие в отношении гриппозной инфекции [32, 33], но они менее пригодны для лечения гриппа, поскольку в момент проявления клинической картины в плазме крови больных уже имеются значительные концентрации интерферонов и других провоспалительных цитокинов. Ряд данных свидетельствует, что на пике гриппозной инфекции интерфероны первого типа могут усиливать развитие патологии легких и способствовать развитию острого респираторного дистресс-синдрома [34].

Имидазолэтанамид пентандиовой кислоты — ИПК (ингавирин) — оригинальный противовирусный препарат, разработанный в России, применяется в качестве лечебного и профилактического средства при гриппе и других ОРВИ с 2008 г. Клиническая эффективность и безопасность препарата у взрослых и детей с 7 лет при ОРВИ независимо от их этиологии показана в 9 сравнительных клинических исследованиях с участием 2215 пациентов. Лечебный эффект при гриппе сопоставим с эффективностью осельтамивира, применение препарата в первые 48 ч болезни приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, интоксикации и катаральных симптомов. ИПК уменьшает вирусную нагрузку и значительно снижает риск развития осложнений, в комплексной антибактериальной терапии вирусно-бактериальной смешанной инфекции достоверно улучшает эффективность лечения и сокращает сроки выздоровления [35—40]. ИПК не является интерфероногеном. Механизм действия препарата заключается в повышении синтеза интерфероновых рецепторов IFNAR и усилении чувствительности клеток к сигналам интерферона, которые подавляются факторами патогенности вирусов. ИПК в зараженных клетках стимулирует выработку противовирусных эффекторных белков PKR и MxA, подавляемых вирусами. Накопление указанных белков в цитоплазме зараженных клеток приводит к замедлению/остановке репродукции вируса вследствие блокирования трансляции вирусных белков активированной PKR и нарушения транспортировки рибонуклеопротеиновых комплексов вируса при взаимодействии с MxA. Таким образом, препарат компенсирует иммуносупрессорное действие патогена на систему зависимых от интерферона генов и белков клетки, изменяя иммунологический ответ на вирусную инвазию. Избирательность действия (только в клетках, пораженных вирусом) гарантирует эффективность, высокую безопасность и хорошую переносимость препарата [41, 42].

Таким образом, выбор препаратов для начальной терапии при гриппе осуществляется врачом с учетом меха-

низма действия и на основании данных об эффективности препаратов, полученных в многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях. Назначение ранней стартовой терапии способствует уменьшению частоты развития вторичных осложнений, сокращению продолжительности и выраженности основных клинических симптомов гриппа и возвращению пациентов к нормальной активности.

В рамках эпидемиологического надзора за циркуляцией вирусов гриппа в Российской Федерации, осуществляемого ЦЭЭГ (рук. — акад. РАН Д.К. Львов) Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, проводили госпитальный мониторинг в ИКБ №1 Департамента здравоохранения Москвы, что в условиях специализированного стационара позволяет определить количественное и качественное распределение штаммов вирусов гриппа А и В среди госпитализированных пациентов, в том числе с тяжелой формой заболевания, а также провести анализ частоты развития осложнений и эффективности ПВТ.

В исследование на этапе скрининга включали пациентов, госпитализированных в ИКБ №1 Москвы с декабря 2015 г. по апрель 2016 г., имеющих не менее одного симптома интоксикации и одного катарального симптома, и длительностью заболевания не более 72 ч. Выявление вирусов в назальных смывах с помощью метода полимеразной цепной реакции, совмещенной с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), с последующим анализом биологических и молекулярно-генетических свойств изолированных штаммов осуществляли в лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа ЦЭЭГ. За период с 40-й недели 2015 г. по 8-ю неделю 2016 г. грипп лабораторно подтвержден у 524 (35,2%) из 1491 пациента. Доля вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 составила 93,1%; А(Н3N2) — 5,7% и В — 1,2%. Преобладающая этиологическая роль пандемического вируса гриппа наблюдалась до конца февраля; в марте доля госпитализированных с гриппом А(Н1N1)pdm09 составила 42,9%, с А(Н3N2) и В — 17,1 и 40% соответственно. В апреле увеличилось число пациентов с гриппом В до 82,1% (96 из 138 обследованных), в мае сохранялась спорадическая заболеваемость, как правило, вызванная вирусом гриппа В. В окончательный анализ включили 3 когорты пациентов: 546 детей от 0 до 14 лет, 375 взрослых от 15 лет и старше и 570 беременных. Все пациенты не иммунизированы против гриппа в предэпидемический период сезона 2015—2016 гг. Лабораторную диагностику проводили методом ОТ-ПЦР в реальном времени с использованием универсальных праймеров и зонда, специфических для гена *H1* (АмплиСенс Influenza virus A/ H1-Swine-FL «ИнтерЛабСервис», Россия). Изоляцию вирусных штаммов из назальных смывов осуществляли на двух биологических моделях: перевиваемой клеточной культуре почки собаки (MDCK) с добавлением 2 мкг/мл ТРСК — трипсина и аллантоиновой полости 9—11-дневных развивающихся куриных эмбрионов (РКЭ). Типирование изолятов проводили с помощью реакции торможения гемагглютинации с диагностическими сыворотками А/Калифорния/7/2009(Н1N1)pdm09, А/Гон-конг/4801/2014(Н3N2), В/Брисбен/60/2008, В/Пхукет/3079/2013 из диагностического набора ВОЗ.

Из 1491 обследованного пациента грипп верифицирован у 104 (21,3%) взрослых, 208 (42,5%) беременных и 177 (36,2%) детей. Из назальных смывов изолированы и изучены 247 штаммов вирусов гриппа: А(Н1N1)pdm09 ($n=173$), А(Н3N2) ($n=21$) и В ($n=53$). По антигенным свойствам штаммы пандемического вируса подобны вакцинному А/Калифорния/7/2009 (Н1N1)pdm09. Результаты молекулярно-генетического мониторинга выявили характерные изменения, определившие принадлежность изолятов к новому генетическому клайду-6В — замены в первой субъединице гемагглютинаина (НА1): S84N, S162N+, I216T. Штаммы вируса гриппа А(Н3N2) относились к А/Гонконг/5738/2014 (дрейф-варианту вакцинного штамма). Штаммы вируса гриппа В были родственны штамму В/Брисбен/60/2008 Викторианской генетической линии, не входившего в состав трехвалентных вакцин, рекомендованных ВОЗ на сезон 2015—2016 гг.

В когорте взрослых пациентов грипп А(Н1N1)pdm09 диагностировали чаще в возрастной группе от 15 до 40 лет (63,7%), причем, также, как в период пандемии, лица от 15 до 30 лет составили 53,3%, вместе с тем увеличилась доля пациентов старше 50 лет (22,1%). Анализ возрастной структуры госпитализированных детей показал, что в отличие от предыдущих лет грипп чаще диагностировали у детей раннего и дошкольного возраста: от 0 до 3 лет у 42,9% (в том числе от 0 до 1 года у 7,6%), от 4 до 6 лет — у 41,2%; у детей старшего возраста — 15,9% (7—9 лет — 10%, 10—12 лет 5,9%). В первые 2 дня болезни госпитализированы 38,7% детей. Важно подчеркнуть, что на догоспитальном этапе во всех случаях ПВТ не проводилась.

В клинической картине гриппа преобладало острое начало, с повышением температуры тела от 38,5 до 40 °С в 1-е сутки болезни, продолжительность лихорадки более 5—6 дней отмечена у 46% детей. Явления интоксикации, выраженную слабость, головную боль отмечали у детей старшего возраста. Рвота, менингизм, фебрильные судороги регистрировали у 6 (2,5%) детей. Симптомы поражения респираторного тракта — ринит, кашель, трахеит наблюдали у всех пациентов (100%). Сравнительный анализ показал, что в клинической картине гриппа, вызванного различными штаммами вируса, значительных отличий не наблюдали.

Наиболее часто грипп у детей осложнялся острым тонзиллитом (19,4%) и стенозом гортани разной степени выраженности (12,4%). Бронхообструктивный синдром (БОС) развился у 2,5%, на долю пневмоний пришлось 6,2%. Заболевание во всех случаях протекало в среднетяжелой форме. Важно отметить, что 4 (1,6%) пациента с гриппом от общего числа обследованных в возрасте от 4 до 12 лет вакцинированы в предэпидемический период (октябрь 2015 г.).

Течение гриппа у большинства взрослых пациентов оказалось среднетяжелым, пневмония осложнила грипп у 27,4%, из них у 48,4% диагностировали двустороннее поражение легких. У пациентов с неосложненным гриппом А(Н1N1)pdm09 были характерными высокая лихорадка (38,1—40 °С у 81,6%), диарея (27,6%), сухой кашель (90,8%), трахеит (63,2%). Пациенты с тяжелым и осложненным пневмонией течением гриппа были в возрасте от 22 до 77 лет, клинически характеризовались одышкой (100%), низкой сатурацией крови (92,3%), гипотонией (30,8%), тромбоцитопенией

(61,5%) и лейкопенией (23,1%). В искусственной вентиляции легких нуждались 28 пациентов с тяжелым осложненным течением гриппа А(Н1N1)pdm09, из них у 13 (46,4%) заболевание закончилось летальным исходом. Возрастной анализ в группе умерших показал, что в эпидемическом сезоне 2015—2016 гг. по сравнению с 2009—2011 гг. произошел сдвиг в старшие (после 50 лет) возрастные категории. Среди умерших у 92% пациентов имелись сопутствующие заболевания: ожирение 50%, сахарный диабет и ожирение 15,4%, сердечно-сосудистые заболевания 11,5%, болезни легких 7,7%, хроническая алкогольная интоксикация 11,5%.

В когорте беременных привитых от гриппа не было. В 1—2-е сутки от начала болезни госпитализированы 54,3% пациенток, на 3—4-е сутки — 37,6%, позднее 5-х суток — 8,1%. На раннем сроке гестации поступили 23,8% женщин, во II триместре — 38,6%, в III — 37,6%. С симптомами угрозы прерывания беременности и преждевременных родов поступили 19 пациенток, из них у 5 (26,3%) произошел самопроизвольный выкидыш, у 1 (11,1%) — преждевременные роды. Роды у 5 (26,3%) прошли своевременно, без осложнений. Новорожденные дети родились здоровыми (оценка по шкале Апгар 8—9 баллов) и выписаны в удовлетворительном состоянии. Пневмония диагностирована у 10 (4,8%) беременных. Заболевание у всех пациенток с гриппом А(Н1N1)pdm09, включая осложненные случаи, протекало в среднетяжелой форме.

Проанализированы результаты патолого-анатомического исследования умерших пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09: морфологической особенностью, также как и в предыдущие годы, являлось раннее образование диффузного гиалиново-мембранозного поражения стенок альвеол с явлениями фиброза, которое приводит к развитию альвеолярно-капиллярного блока, возникающего уже на 4—5-е сутки от начала заболевания.

ПВТ у пациентов, госпитализированных в ИКБ №1 Москвы в эпидемическом сезоне 2015—2016 гг., представлена осельтамивиром, занамивиром, ИПК (ингавирин) и интерфероном- α_2b (виферон) в суппозиториях. У детей при стенозе гортани и БОС проводили кислородно-медикаментозную ингаляционную терапию в специальных камерах через небулайзер.

Таким образом, вирус гриппа А(Н1N1)pdm09, продолжающий циркулировать в человеческой популяции в эпидемическом сезоне 2015—2016 гг., вызывал высокую заболеваемость, подобную уровню 2009—2010 гг. Результаты молекулярно-генетических исследований свидетельствуют о продолжающейся эволюции вируса. Выявленные мутации в рецепторсвязывающем сайте гемагглютинаина, увеличивают вирулентность и способность к поражению нижних отделов респираторного тракта, повышают риск возникновения пневмоний с неблагоприятным исходом. Группами высокого риска остаются дети раннего возраста, молодые люди и беременные. Произошел сдвиг летальности в старшие возрастные группы, в которых сопутствующие заболевания значительно увеличили риск неблагоприятного исхода. Следует подчеркнуть необходимость ранней ПВТ. Назначение ПВТ в первые 48 ч болезни позволяет снизить риск развития тяжелых форм и летального исхода. Как показывает опыт, эффективность препаратов с прямым механизмом действия уменьшается

пропорционально срокам заболевания. Теоретическое обоснование клинической эффективности ингавирина подтверждено экспериментальными данными отечественных и зарубежных ученых: препарат активирует выработку противовирусных эффекторных белков в зараженных клетках, препятствуя супрессорному действию

вирусов в отношении системы интерферона. Клиническая эффективность ингавирина, не уступающая осельтамивиру при гриппе, и широкий спектр фармакологической активности, т.е. возможность применения при других ОРВЗ у взрослых и детей, позволяют считать его препаратом выбора.

ЛИТЕРАТУРА

- Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng PY, Bandaranayake D, Breiman RF, Brooks WA, Buchy P, Feikin DR, Fowler KB, Gordon A, Hien NT, Horby P, Huang QS, Katz MA, Krishnan A, Lal R, Montgomery JM, Mølbak K, Pebody R, Presanis AM, Razuri H, Steens A, Tinoco YO, Wallinga J, Yu H, Vong S, Breese J, Widdowson M-A. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modeling study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(9):687-695. doi:10.1016/S1473-3099(12)70121-4
- Estimates of deaths associated with seasonal influenza in United States, 1976—2007. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(33):1057-1062.
- Sominina A, Burtseva E, Eropkin M, Karpova L, Zarubaev V, Smorodintseva E, Konovalova N, Danilenko D, Prokopetz A, Grudinin M, Pisareva M, Anfimov P, Stolyarov K, Kiselev O, Shevchenko E, Ivanova V, Trushakova S, Breslav N, Lvov D, Klimov A, Moen A, Cox N. Influenza surveillance in Russia based on epidemiological and laboratory data for the period from 2005 to 2012. *Am J Infect Dis.* 2013;9(3):77-93. doi:10.3844/ajidsp.2013.77.93
- Карпова Л.С., Соминина А.А., Бурцева Е.И., Пелих М.Ю., Феодоритова Е.Л., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Киселев О.И. Сравнение эпидемий гриппа в России, вызванных пандемическим вирусом гриппа А(H1N1) pdm09 в период с 2009 по 2013г. *Вопросы вирусологии.* 2015;60(3):19-25.
- Review of the 2014—2015 influenza season in the northern hemisphere. The link is active on: 04.08.2016. Available at: <http://www.who.int/wer/2015/wer9023.pdf>
- Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г., Кириллова Е.С., Трушакова С.В., Феодоритова Е.Л., Беляев А.Л., Меркулова Л.Н., Вартанян Р.В., Кистенева Л.Б., Оскерко Т.А., Мукашева Е.А., Краснослободцев К.Г., Гарина Е.О., Альховский С.В., Прилипов А.Г., Федакина И.Т., Самохвалов Е.И., Аристова В.А., Малышев Н.А. Особенности эпидемического сезона 2014/2015 гг. по гриппу в разных регионах России. *Инфекционные болезни.* 2015;4:59-67.
- Skowronski D, Chambers C, Sabaiduc S, De Serres G, Dickinson J, Winter A, Drews S, Fonseca K, Charest H, Gubbay J, Petric M, Kraiden M, Kwindt T., Martineau C, Eshaghi A, Bastien N, Li Y. Interim estimates of 2014/2015 vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) from Canada's Sentinel Physician Surveillance network, January 2015. *Eurosurveillance.* 2015. doi:10.2807/1560-7917.es2015.20.4.21022
- Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Thompson C, von Wissmann B, Green H, Cottrell S, Johnston J, de Lusignan S, Moore C, Gunson R, Robertson C, McMenamin J, Zambon M. Low effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/2015 mid-season results. *Eurosurveillance.* 2015. doi:10.2807/1560-7917.es2015.20.5.21025
- Обзорные информации ВОЗ активности вирусов гриппа в мире (GISRS). Ссылка активна на: 04.08.2016. Доступно по: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/en
- Данные вирусологических исследований ВОЗ (FluNet). Ссылка активна на: 04.08.2016. Доступно по: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summaryreport/en
- Сайт Центров контроля заболеваемости и профилактики (CDC&P), Атланта США. Ссылка активна на: 04.08.2016. Доступно по: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm>
- Reports: Countries Reporting to FluID and FluNet. Influenza and other respiratory virus. Доступно по: www.paho.org/influenza Ссылка активна на: 04.08.2016
- Сайт Европейского отделения ВОЗ. Ссылка активна на: 04.08.2016. Доступно по: <http://www.flunewseurope.org/Archives>
- Ссылка активна на: 04.08.2016. http://EuroMOMO.eu/bulletin_pdf/2016/2016_26_bulletin.pdf
- Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Фролова Н.В., Михеев В.Н., Рыжиков А.Б. «О предварительных итогах эпидемического сезона 2015—2016 гг. по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям в Российской Федерации». *Consilium Medicum* 2016;18(3):8-11.
- Ссылка активна на: 04.08.2016. <http://www.who.int/flunet>
- Ссылка активна на: 04.08.2016. www.influenza.spb.ru/system/epidemiological_situation
- Ссылка активна на: 04.08.2016. http://rospotrebnadzor.ru/statisticheskie_materialy_f1_17.06.2016g
- Komissarov A, Fadeev A, Petrov S, Komissarov A, Fadeev A, Sergeeva M, Petrov S, Sintsova K, Egorova A, Pisareva M, Buzitskaya Z, Musaeva T, Danilenko D, Konovalova N, Petrova P, Stolyarov K, Smorodintseva E, Burtseva E, Krasnoslobodtsev K, Kirillova E, Karpova L, Eropkin M, Sominina A, Grudinin M. Rapid spread of influenza A(H1N1)pdm09 viruses with a new set of specific mutations in the internal genes in the beginning of 2015—2016 epidemic season in Moscow and Saint-Petersburg (Russian Federation). «Influenza & Other Respiratory Viruses». Accepted manuscript on-line, 19 March 2016, 04:50 AM. doi:10.1111/irv.12389
- Raymond FL, Caton AJ, Cox NJ, Kendal AP, Brownlee GG. The antigenicity and evolution of influenza H1 Hemagglutinin from 1950—1957 and 1977—1983: two pathways from one gene. *Virology.* 1986;148:257-287. doi:10.1016/0042-6822(86)90325-9
- Азаренок А.А., Еропкана Е.М., Прочуханова А.Р., Шалджян А.А., Козлова Н.М., Козелецкая К.Н., Жилинская И.Н. Воздействие вирусов гриппа А и их поверхностных белков на метаболизм клеток эндотелия кровеносных сосудов человека. *Вопросы вирусологии.* 2013;325-327.
- Цинзерлинг В.А., Воробьев С.Л., Зарубаев В.В., Беляевская С.В., Эсауленко Е.В., Григорьева И.В., Дедов В.А., Грудинин М.П., Бузицкая Ж.В., Писарева М.М., Прочуханова А.Р., Стукова М.А., Азаренок А.А., Жилинская И.Н. Патогенетические аспекты гриппа в период эпидемии, вызванной вирусом А(H1N1) в 2009—2010 гг. *Архив патологии.* 2011;6(13):21-25.
- Belshe RB, Smith MH, Hall CB, Betts R, Hay AJ. Genetic basis of resistance to rimantadine emerging during treatment of influenza virus infection. *J Virol.* 1988;62:1508-1512.

24. World Health Organization. WHO Rapid Advice Guidelines on pharmacological.
25. Колобухина Л.В., Кистенева Л.Б., Кружкова И.С., Бурцева Е.И., Трушакова С.В., Краснословцев К.Г., Базарова М.В., Ревазян Н.Р., Мианджиев Г.Д., Афонина Ю.В., Малышев Н.А. Противовирусная терапия гриппа у беременных в эпидемиологическом сезоне 2012—2013 гг. XI Научно-практическая конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства» 1—2 октября 2013 г. Москва. с.32-34
26. Hayden FG, Jennings L, Robson R, Schiff G, Jackson H, Rana B, McClelland G, Ipe D, Roberts N, Ward P. Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. *Antivir Ther.* 2000;5(3):205-213.
27. Oxford JS, Lambkin R. Targeting influenza virus neuraminidase — a new strategy for antiviral therapy. *Drug Discover Today.* 1998;3:448-456.
doi:10.1016/s1359-6446(98)01241-0
28. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnorsley N, Ward P, Mills RG, for the US Oral Neuraminidase Study Group. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA.* 2000;283(8):1016-1024.
doi:10.1001/jama.283.8.1016
29. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, Rode A, Kinnorsley N, Ward P, on behalf of the Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Efficacy and safety of oseltamivir in treating of acute influenza: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2000;355(9218):1845-1850.
doi:10.1016/S0140-6736(00)02288-1
30. Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Меркулова Л.Н., Шелканов М.Ю. Осельтамивир (Тамифлу®): возможность высокоэффективного лечения гриппа. *Русский медицинский журнал.* 2008;2(312):69-73.
31. Kandun IN, Tresnaningsih E, Purba WH, Lee V, Samaan G, Harun S, Soni E, Septiawati C, Setiawati T, Sariwati E, Wandura T. Faktors associated virus infections in Indonesia a case series. *Lancet.* 2008.
doi:10.1016/S0140-6736(08)61125-3
32. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. *Вопросы вирусологии.* 2015;60(2):5-10.
33. Trinchieri G. Type I interferon: friend or foe? *J Exp Med.* 2010;207(10):2053-2063.
doi:10.1084/jem.20101664. PubMed PMID: 20837696; PubMed Central PMCID: PMC2947062
34. Davidson S, Crotta S, McCabe TM, Wack A. Pathogenic potential of interferon alpha in acute influenza infection. *Nat Commun.* 2014;5:3864.
doi:10.1038/ncomms4864. PubMed PMID: 24844667; PubMed Central PMCID: PMC373792
35. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Шелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Исаева Е.И., Малышев Н.А. Львов Д.К. Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых. *Терапевтический архив.* 2009;81(3):51-54.
36. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С., Шелканов М.Ю., Оспельникова Т.П., Гусева О.А., Бурцева Е.И., Исаева Е.И., Орлова С.Н., Борзунов В.М., Волжанин В.М., Шульдяков А.А., Суточникова О.А., Малышев Н.А., Чучалин Л.Г., Львов Д.К. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. *Справочник поликлинического врача.* 2010;9:1-6.
37. Колобухина Л.В., Шелканов М.Ю., Прошина Е.С., Кириллов И.М., Кружкова И.С., Богданова В.С., Меркулова Л.Н., Федякина И.Т., Самохвалов Е.И., Варганян Р.В., Бурцева Е.И., Лавришева В.В., Аристова В.А., Маркова Н.А., Базарова М.В., Бойцов П.В., Маликов В.Е., Келли Е.И., Арсеньева Т.В., Амброси О.Е., Авдеев С.Н., Суточникова О.А., Малышев Н.А., Чучалин А.Г., Львов Д.К. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа А(H1N1)pdm09. *Вопросы вирусологии.* 2012;Приложение 1. Специальный выпуск, посвященный 120-й годовщине открытия вирусов русским ученым Д.И. Ивановским:189-198.
38. Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Шелканов М.Ю., Альховский С.В., Прилипов А.Г., Меркулова Л.Н., Кистенева Л.Б., Варганян Р.В., Кружкова И.С., Трушакова С.В., Краснословцев К.Г., Авдеев С.М., Суточникова О.А., Базарова М.В., Келли Е.И., Амброси О.Е., Малышев Н.А., Львов Д.К., Чучалин А.Г. Эпидемиологический сезон 2013—2014 г. Госпитальный мониторинг и противовирусная терапия гриппа. *Терапевтический архив.* 2014;86(10):52-59.
39. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И., Зрячкин Н.И., Ситников И.Г., Перминова О.А., Анохин В.А., Фаткуллина Г.Р. Новые возможности терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2015;10(5):21-28.
40. Геппе Н.А., Теплякова Е.Д., Шульдяков А.А. и др. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия. *Педиатрия.* 2016;95(2):96-103.
41. Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. Влияние препарата Ингавирин (имидазоллэтанамид пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016;21(4):196-205.
42. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В., Ершов Ф.И. Стимуляция генов сигнальной трансдукции препаратами «Ридостин», «Циклоферон» и «Ингавирин». *Цитокины и воспаление.* 2015;14(2):26-34.

Поступила 29.07.2016