

## Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в группах риска

В.А. БУЛГАКОВА<sup>1</sup>, А.А. ПОРОМОВ<sup>2</sup>, А.И. ГРЕКОВА<sup>3</sup>, Н.Ю. ПШЕНИЧНАЯ<sup>4</sup>, Е.П. СЕЛКОВА<sup>5</sup>,  
Н.И. ЛЬВОВ<sup>6</sup>, И.А. ЛЕНЕВА<sup>7</sup>, И.В. ШЕСТАКОВА<sup>8</sup>, В.В. МАЛЕЕВ<sup>9</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ НЦЗД Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <sup>5</sup>ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия; <sup>6</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; <sup>7</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия; <sup>8</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия; <sup>9</sup>ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Выявить факторы риска (ФР) развития бактериальных осложнений и длительного течения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) среди пациентов, находившихся на стационарном лечении в российских медицинских учреждениях в постпандемическом периоде; установить особенности клинической картины болезни (гриппоподобного синдрома — ГПС) у лиц групп риска и оценить эффективность противовирусной терапии (ПВТ) умифеновиром (арбидол).

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ случайно выбранных историй болезни пациентов, госпитализированных с гриппом и другими ОРВИ в 88 лечебных учреждениях 50 регионов Российской Федерации: 3532 — в сезоне 2010—2011 гг., 1755 в сезоне 2014—2015 гг. с использованием параметрических и непараметрических методов статистики.

**Результаты.** Построенная база данных пациентов с ГПС содержала сведения из историй болезни 2072 мужчин и 2537 женщин, из которых 317 (12,49%) беременные, у 678 пациентов пол в карте стационарного больного не указан. Вакцинированных против гриппа 382 (7,2%). Поступили в стационар с различными осложнениями 1528 (28,9%) человек. Сведения о лабораторном обследовании имелись у 1691 (31,98%) пациента, из них у 1291 (76,4%) обнаружены вирусы гриппа и другие респираторные вирусы. Вирусы гриппа найдены у 1026 (60,7%) обследованных больных, вирусы гриппа типа А — у 712 (42,1%), при этом пандемический штамм «свиного» гриппа А/Н1N1 выявлен у 487 (28,8%) и штамм А/Н3N2 — у 107 (6,3%) пациентов, у 118 (7%) человек с лабораторно подтвержденным гриппом подтип вируса гриппа А был указан. Вирусы гриппа типа В найдены у 314 (18,6%) обследованных пациентов. Другие виды респираторных вирусов обнаружены у 265 (15,7%) больных. У 227 (4,3%) пациентов индекс массы тела превышал 30 кг/м<sup>2</sup>. На основе однофакторного дисперсионного анализа выделены факторы, влияющие на течение ГПС, и определены группы риска: дети младше 2 лет и взрослые старше 65 лет; беременные; лица с хроническими соматическими заболеваниями и ожирением. В группах риска наблюдалось более тяжелое течение ГПС по сравнению с пациентами вне групп риска. Частота развития осложнений выше, особенно у детей младше 2 лет, у пациентов с болезнями эндокринной системы и нарушениями обмена веществ, с болезнями органов дыхания, при этом большая доля осложнений приходилась на пневмонию. У пациентов пожилого возраста, больных хроническими заболеваниями, а также беременных эффективность ПВТ была выше, чем у пациентов, не относящихся к группам риска. У пролеченных умифеновиром пациентов (при условии его применения в первые 48 ч после начала заболевания) длительность лихорадки и частота развития осложнений оказались меньше, чем у пациентов, не получавших ПВТ.

**Заключение.** ФР развития осложнений гриппа и ОРВИ являются возраст пациента (детский — младше 2 лет и пожилой — старше 65 лет), наличие хронических соматических заболеваний, беременность. Высокий риск развития осложнений гриппа и ОРВИ имеют пациенты с болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ (включая ожирение), болезнями системы кровообращения и органов дыхания. Терапия умифеновиром существенно сокращает продолжительность лихорадки и риск развития осложнений, особенно у пациентов с лабораторно подтвержденной гриппозной инфекцией.

*Ключевые слова:* грипп, острые респираторные вирусные инфекции, осложнения, пневмония, группы риска, хронические соматические заболевания, ожирение, противовирусная терапия, умифеновир, арбидол.

## Pharmacoepidemiological study of the course of influenza and other acute respiratory viral infections in risk groups

V.A. BULGAKOVA<sup>1</sup>, A.A. POROMOV<sup>2</sup>, A.I. GREKOVA<sup>3</sup>, N.Yu. PSHENICHNAYA<sup>4</sup>, E.P. SELKOVA<sup>5</sup>, N.I. LVOV<sup>6</sup>,  
I.A. LENEVA<sup>7</sup>, I.V. SHESTAKOVA<sup>8</sup>, V.V. MALEEV<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Children's Health Research Centre, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Smolensk, Russia; <sup>4</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; <sup>5</sup>G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia; <sup>6</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; <sup>7</sup>I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia; <sup>8</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>9</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia

**Aim.** To identify risk factors (RFs) for the development of bacterial complications and the prolonged course of influenza and other

acute respiratory viral infections (ARVIs) among inpatients treated in Russian healthcare facilities in the post-pandemic period; to determine the clinical presentation of the disease (flu-like syndrome) in risk-group people and to evaluate the efficacy of antiviral therapy with arbidol (umifenovir).

**Materials and methods.** The investigators retrospectively analyzed randomly selected medical records of inpatients with influenza and other ARVI in 88 hospitals from 50 regions of the Russian Federation: those of 3532 and 1755 patients in the 2010-2011 and 2014-2015 seasons, respectively, by applying parametric and nonparametric statistical methods.

**Results.** The built database of patients with influenza-like syndrome contained data from the histories of 2072 men and 2537 women, of whom there were 317 (12.49%) pregnant women; gender evidence was not given in the medical records for 678 patients. 382 (7.2%) were vaccinated against influenza. 1528 (28.9%) people were admitted to hospital with various complications. Information on laboratory tests was available in 1691 (31.98%) patients; of these, 1291 (76.4%) were detected to have influenza and other respiratory viruses. Influenza viruses were found in 1026 (60.7%) examinees; influenza A viruses in 712 (42.1%) people while pandemic strain of swine influenza A/H1N1 and A/H3N2 viruses was detected in 487 (28.8%) and 107 (6.3%) patients, respectively; influenza A subtype was indicated in 118 (7%) persons with laboratory-confirmed influenza virus. Influenza B viruses were found in 314 (18.6%) examinees. Other types of respiratory viruses were detected in 265 (15.7%) patients. The body mass index exceeded 30 kg/m<sup>2</sup> in 227 (4.3%) patients. Single-factor analysis of variance revealed factors influencing the course of flu-like syndrome and identified risk groups: children younger than 2 years old and adults over 65, pregnant women, and people with chronic somatic diseases and obesity. The high-risk groups exhibited a more severe course of flu-like syndrome than did the patients outside the risk groups. The incidence of complications was higher, especially in the under 2-year-year-old children and in patients with endocrine, metabolic, or respiratory diseases, with a large proportion of complications being pneumonia. The efficacy of antiviral therapy was higher in the elderly, patients with chronic diseases, and pregnant women than in patients not at risk. In patients treated with umifenovir (provided that it was administered in the first 48 hours after disease onset), the duration of fever and frequency of complications proved to be lower than those in patients who did not receive antiviral therapy.

**Conclusion.** The FRs for influenza and ARVI complications are patient's age (children under 3 years of age and adults older than 65 years), the presence of chronic somatic diseases, and pregnancy. Patients with endocrine, eating, metabolic (including obesity), circulatory, and respiratory disorders are at high risk for influenza and ARVI complications. Umifenovir therapy substantially reduces the duration of fever and risk of complications, especially in patients with laboratory-confirmed influenza infection

**Keywords:** influenza, acute respiratory viral infections, complications, pneumonia, risk groups, chronic somatic diseases, obesity, antiviral therapy, umifenovir, arbidol.

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
ГПЗ — гриппоподобные заболевания  
ГПС — гриппоподобный синдром  
ДИ — доверительный интервал  
МПС — мочеполовая система  
ОД — органы дыхания

ОП — органы пищеварения  
ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции  
ПВТ — противовирусная терапия  
СК — система кровообращения  
ФР — факторы риска  
ФЭИ — фармакоэпидемиологические исследования

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), особенно грипп, являются одной из глобальных причин заболеваемости и смертности. По разным экспертным оценкам, ежегодно грипп и гриппоподобные заболевания (ГПЗ) вызывают от 3 до 5 млн случаев тяжелой болезни и приводят к 250–500 тыс. смертей [1–4]. Риск развития осложнений гриппа, в том числе бактериальных инфекций нижних дыхательных путей, госпитализации и летального исхода варьирует в зависимости от особенностей пациента, таких как возраст и сопутствующие хро-

нические болезни, а также факторов, связанных с вирусом, таких как вирулентность циркулирующих штаммов [1–3, 5].

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и большинство стран, в том числе Российская Федерация, определяют приоритетные группы повышенного риска для проведения вакцинопрофилактики и химиотерапии гриппозной инфекции [3, 6–8]. К группам высокого риска развития неблагоприятных последствий заболевания гриппом относят детей в возрасте младше 5 лет и взрослых в возрасте старше 65 лет, беременных и женщин в послеродовом периоде (2 нед после родов), лиц с хронической соматической патологией, независимо от возраста (с избыточной массой тела; имеющих бронхолегочные, сердечно-сосудистые хронические заболевания, хронические болезни почек и печени, неврологические, гематологические заболевания, болезни эндокринной системы) [3, 8].

По данным ВОЗ, смертность от гриппа в группах риска значительно выше, чем среди пациентов вне групп риска (2 случая на 100 тыс. населения), смертность среди людей с болезнями сердца и легких составляет 104 и 240

*Сведения об авторах:*

Поромов Артем Андреевич — к.б.н., н.с.

Грекова Антонина Ивановна — к.м.н., доцент, зав. каф. инфекционных болезней у детей

Пшеничная Наталья Юрьевна — д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней с курсом детских инфекционных болезней

Селькова Евгения Петровна — д.м.н., проф., зам. дир. института по клинико-эпидемиологической работе

Львов Николай Иванович — к.м.н., доц., проф. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

Ленева Ирина Анатольевна — д.б.н., зав. лаб. экспериментальной вирусологии

Шестакова Ирина Викторовна — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии

Малеев Виктор Васильевич — акад. РАН, д.м.н., проф., зам. дир. института по научной работе

*Контактная информация:*

Булгакова Вера Ахтямовна — д.м.н., г.н.с. отд. прогнозирования и планирования научных исследований; e-mail: bulgakova@nczd.ru (ORCID: 0000-0003-4861-0919; Researcher ID: D-1119-2013)

случаев на 100 тыс. населения соответственно. Среди людей с сочетанными заболеваниями, имеющих несколько хронических соматических заболеваний, смертность еще выше: 481 случай 100 тыс. населения среди больных сахарным диабетом и имеющих заболевания сердца; 870 на 100 тыс. населения среди лиц с заболеваниями сердца и легких одновременно [9, 10]. По данным российских исследований, летальность больных с поражением легких при пандемическом гриппе А/Н1N1/pdm09 составила 10,4%, а больных с ожирением — 30% [11].

По данным Росстата, число как взрослых, так и детей, имеющих хроническую патологию и соответственно относящихся к группам повышенного риска заболевания гриппом и ОРВИ, в последние годы растет, это требует повышенного внимания и осторожности для своевременного проведения у этой популяции населения эффективной противовирусной терапии (ПВТ) [12]. Кроме высокого риска заболевания и развития осложнений, в том числе летального исхода гриппа или ГПС, у людей с хроническими соматическими и сочетанными заболеваниями чаще возникают неблагоприятные последствия гриппозной инфекции. Показано, что у людей с хроническими болезнями системы кровообращения (СК), болезнями органов дыхания (ОД) и болезнями эндокринной системы существует вероятность отсроченной смерти, ограниченной сроками сезонного подъема заболеваемости гриппозной инфекцией [13]. Для конкретной территории эти сроки определяют по дате первого официально зарегистрированного выделения вируса и по дате сообщения о последнем выявлении патогена. Ко второй дате прибавляют 2 нед, что позволяет учесть практически все случаи отсроченной смерти [14].

Рандомизированные контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности противогриппозных препаратов в большинстве случаев ограничиваются участием соматически здоровых взрослых добровольцев, поэтому дополнительные пострегистрационные исследования с использованием методов фармакоэпидемиологического анализа являются чрезвычайно актуальными. В частности, обсервационные фармакоэпидемиологические исследования (ФЭИ) позволяют расширить представления об эффективности и безопасности терапевтического средства в условиях клинической практики, в том числе у пациентов групп риска, которых обычно не включают в регистрационные клинические исследования [15]. Именно поэтому результаты ФЭИ важно учитывать при выборе наиболее рациональных с точки зрения соотношения стоимости, эффективности и безопасности методов лечения [16].

Все изложенное обосновывает актуальность освещения результатов ФЭИ практики использования лекарственных средств при гриппе и других ОРВИ, особенно в группах риска. В 2009 г. одновременно в 9 регионах Российской Федерации впервые проведено многоцентровое наблюдательное исследование — ретроспективный описательный анализ историй болезни 284 взрослых пациентов больных гриппом и другими ОРВИ. Это исследование продолжено в первом постпандемическом сезоне 2010/2011 гг. на основе случайно отобранных историй болезни 1462 взрослых пациентов и 2044 детей с гриппом и другими ОРВИ, проходивших стационарное лечение в 26 и 37 регионах соответственно [17–19].

Цель данного исследования — выявить факторы риска (ФР) развития бактериальных осложнений и длительного течения гриппа и других ОРВИ среди пациентов, находившихся на стационарном лечении в российских медицинских учреждениях в постпандемическом периоде, установить особенности клинической картины болезни (гриппоподобного синдрома — ГПС) при гриппе и других ОРВИ у лиц из групп риска и оценить эффективность ПВТ умифеновиром (арбидол).

## Материалы и методы

**Структура исследования.** Проведен ретроспективный анализ случайно выбранных историй болезни пациентов в возрасте от 1 мес до 89 лет, госпитализированных с диагнозами гриппа или ОРВИ в сезонах постпандемического периода 2010–2011 и 2014–2015 гг. Сформирована база данных, которая включает 5287 историй болезни пациентов, обратившихся за медицинской помощью и находившихся на стационарном лечении в 88 лечебных учреждениях 50 регионов Российской Федерации: в сезоне 2010–2011 гг. 3532 пациента, в сезоне 2014–2015 гг. 1755 пациентов. Включены истории болезни пациентов, у которых при поступлении диагностирован ГПС (клинически идентифицировался по наличию лихорадки  $>38^{\circ}\text{C}$  и как минимум двух из следующих симптомов: кашель, боль в горле, ринорея, заложенность носа).

**Форма сбора данных.** Сбор необходимых для исследования данных осуществляли путем копирования соответствующей информации из истории болезни пациента в специально разработанную индивидуальную карту стационарного больного. В карту вносили следующую информацию: общие сведения о пациенте, эпидемиологический анамнез, клинические признаки в начале заболевания при поступлении в стационар, результаты лабораторной диагностики, рентгенографического обследования органов грудной клетки, сведения о проводимой в стационаре терапии и сроках нормализации основных показателей, информация о наличии осложнений и нежелательных побочных реакций на проводимую терапию, исход заболевания. Внесение данных в индивидуальные карты из историй болезни осуществлялось после выписки пациента из стационара. Во избежание дублирования данных каждой истории болезни присваивали идентификационный номер. Для информации, отсутствующей в истории болезни, в соответствующих полях карты стационарного больного ставили отметку н.д.

**Группы риска.** Факторы, потенциально способные влиять на течение ГПС, включены в анализ на основе данных литературы [3, 6–8]. Хронические болезни разделены на основе Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), выделены те группы болезней, которые способны влиять на течение гриппа [3, 9]. В ходе статистического анализа выделены факторы и группы болезней, достоверно влияющие на продолжительность ГПС и частоту развития осложнений в обследуемой популяции, на основе этого выделены группы риска. По фактору «возраст» в группы риска выделены пациенты младше 2 лет и старше 65 лет.

**Критерии эффективности ПВТ.** Эффективность ПВТ оценивали по показателям продолжительности лихорадки, госпитализации и общей продолжительности болезни в сравнении с пациентами, не получавшими ПВТ.

Продолжительность лихорадки рассчитывали как число дней от начала заболевания, когда отмечалась температура тела выше 37 °С. Продолжительность стационарного лечения рассчитывали как число полных дней с момента поступления в стационар до выписки пациента. Общую продолжительность болезни рассчитывали, как число полных дней с момента проявления первых симптомов до выписки пациента из стационара. Долю осложнений определяли как процент осложнений, диагностированных на госпитальном этапе у пациентов, поступивших в стационар без осложнений.

В группу не получивших ПВТ включены пациенты, которые не принимали противовирусные препараты, антибиотики, иммуномодулирующие или гомеопатические средства на догоспитальном и госпитальном этапах. Пациенты этой группы получали только симптоматическую терапию (жаропонижающие, обезболивающие, местные антисептики и деконгестанты).

Осложнения разделяли на следующие группы: бактериальные инфекции нижних дыхательных путей (пневмония); бактериальные инфекции ЛОР-органов; обострения хронических заболеваний; у детей дополнительно оценивали случаи развития острой обструкции верхних дыхательных путей (круп), бронхообструктивного синдрома, судорожного синдрома.

Продолжительность лихорадки выбрана как основной критерий, на значение которого в наименьшей степени влияет лечебное учреждение, в котором пациенты проходили лечение.

Эффективность ПВТ (формула) определяли как отношение продолжительности лихорадки при приеме умифеновира в первые 24 ч после начала болезни и продолжительности лихорадки у пациентов, не получивших ПВТ. Значение коэффициента в отсутствие ПВТ равняется 1 и уменьшается при увеличении эффективности терапии.

$$Ef = \frac{t_{\text{умифеновир}}}{t_{\text{без терапии}}} / n$$

где,  $Ef$  — эффективность ПВТ,  $t_{\text{умифеновир}}$  — продолжительность лихорадки при приеме умифеновира в первые 24 ч после начала болезни,  $t_{\text{без терапии}}$  — средняя продолжительность лихорадки в отсутствие ПВТ,  $n$  — число наблюдений.

**Статистические методы.** Размер выборки предварительно не рассчитывали. Данные из индивидуальных карт стационарных больных вносили в единую базу данных в MS Excel. ФР, влияющие на критерии эффективности терапии, определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Значения количественных признаков представляли в форме среднего со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ) в случае нормального распределения значений или медианы и квартилей (2,5 и 97,5%). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Достоверность различий средних значений определяли с использованием  $t$ -критерия для независимых выборок в случае нормального распределения значений и с применением непараметрического критерия Тьюки в иных случаях. Качественные признаки представляли в форме доли пациентов с данным значением признака от общего числа пациентов с известным значением данного признака. Доверительный интервал (95% ДИ) для доли пациентов определяли по методу Sterne or Wald [20]. Частоты качественных признаков в группах

сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Достоверными считали различия при  $p \leq 0,05$ . При множественных сравнениях учитывали поправку Бонферрони.

Анализ данных проводили в пакете R-Studio version 0.99.893. Представление результатов приведено в соответствии со стандартом STROBE [21].

**Ограничения исследования.** В данной работе отсутствовали причины, способные существенным образом повлиять на выводы исследования. Однако в связи с ретроспективным характером исследования не было возможности добиться необходимой точности в постановке диагнозов или определения патологических состояний, наличие которых устанавливалось по имеющимся в медицинской документации сведениям.

## Результаты

**Общая и клиническая характеристика пациентов при поступлении в стационар.** Сформированная база данных пациентов с ГПС включает сведения из истории болезни 2072 мужчин и 2537 женщин, в том числе 317 (12,49%) беременных, для 678 пациентов пол в карте не указан. Вакцинированы 382 (7,2%) пациента, поступили в стационар с различными осложнениями 1528 (28,9%). Летальные исходы в анализируемой выборке отсутствовали. Общая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Сведения о лабораторном обследовании имелись у 1691 (31,98%) пациента, из них у 1291 (76,4%) обнаружены вирусы гриппа и другие респираторные вирусы. Вирусы гриппа среди обследованных больных диагностированы у 1026 (60,7%). Вирус гриппа типа А обнаружен у 712 (42,1%) человек, при этом пандемический штамм «свиного» гриппа А/Н1N1 у 487 (28,8%) и штамм А/Н3N2 у 107 (6,3%); у 118 (7%) пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом подтип вируса гриппа А не указан. Вирусы гриппа типа В найдены у 314 (18,6%) обследованных. Другие виды респираторных вирусов обнаружены у 265 (15,7%).

**Выделение факторов, оказывающих влияние на течение ГПС, и выбор групп риска.** Факторы, влияющие на течение ГПС, выделены на основе значений  $F$ -критерия Фишера (однофакторный дисперсионный анализ) при анализе потенциальных факторов, способных влиять на эффективность ПВТ, т.е. продолжительность лихорадки, период пребывания больного в стационаре и общую продолжительность заболевания. Результаты анализа показывают, что на эффективность ПВТ при гриппе и других ОРВИ влияют возраст пациента и наличие хронических заболеваний, а также беременность, при этом вакцинация влияет только на продолжительность лихорадки (табл. 2). По возрасту выделены две группы риска: дети младше 2 лет и взрослые старше 65 лет.

В ходе выделения хронических заболеваний, влияющих на течение гриппа и ОРВИ, использован  $t$ -критерий для независимых выборок при сравнении показателей продолжительности заболевания у пациентов с разными группами хронических заболеваний и у пациентов, не входящих в группы риска. На продолжительность лихорадки влияли болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (включая избыточную массу тела и ожирение), болезни СК и болезни ОД (табл. 3).

Показатели, представленные в табл. 2 и 3, позволили определить факторы, достоверно влияющие на течение

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	абс.	%
Общее число историй болезни, из них	5287	100
в сезоне 2010–2011 гг.	3521	66,6
в сезоне 2014–2015 гг.	1766	33,4
Возраст пациентов (от 0, 1 до 89 лет)		
дети младше 2 лет	334	6,31
дети от 2 до 5 лет	1104	20,88
дети от 5 до 18 лет	1612	30,5
взрослые от 18 до 65 лет,	1984	37,52
пациенты старше 65 лет	119	2,26
не указан	134	2,53
Мужчины	2072	39,1
Женщины	2537	47,9
из них беременные	317	12,49
пол не указан	678	13
Вакцинированные пациенты	382	7,2
Хронические заболевания:	1668	
крови и органов кроветворения	159	3
ЭС, расстройства питания и нарушения обмена веществ (включая ожирение)	285	5,4
из них пациентов с индексом массы тела более 30 кг/м <sup>2</sup>	227	4,3
нервной системы	39	0,75
системы кровообращения	190	3,6
органов дыхания	100	1,9
органов пищеварения	173	3,27
мочеполовой системы	74	1,4
другие (аллергозы, энтеробиозы, заболевания опорно-двигательного аппарата, стоматозы, алкоголизм)	648	12,27
Осложнения при поступлении	1528	28,9
в том числе пневмония	400	6,8
бактериальные инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов	148	2,8
круп, бронхообструктивный синдром	952	18
другие (обострения хронических заболеваний, судорожный синдром)	69	1,3
Результаты лабораторной диагностики:		
всего обследовано		
из них случаи подтверждения:	1691	31,98
обнаружены вирусы гриппа А	712	42,1
обнаружены вирусы гриппа В	314	18,6
обнаружены другие респираторные вирусы	265	15,7
отрицательный результат	400	23,6

ГПС. На основе рекомендаций ВОЗ по группам риска [3, 6–8] и выявленных в данном исследовании факторов, выделены группы риска для дальнейшего анализа: дети младше 2 лет; пожилые люди старше 65 лет; беременные; пациенты с хроническими соматическими заболеваниями (болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, включая ожирение; болезни СК; болезни ОД).

К пациентам, не вошедшим в группы риска, отнесены лица в возрасте от 2 до 65 лет, без хронических заболеваний или с заболеваниями, в соответствии с табл. 3,

не влияющими на течение и тяжесть ГПС (болезни крови и кроветворных органов, болезни нервной системы, болезни органов пищеварения, болезни мочеполовой системы и др.).

Для дальнейшего анализа также использовались данные пациентов, поступивших без осложнений со среднетяжелым течением ГПС. Всего в исследование включены 5287 пациентов, из них 5084 поступили со среднетяжелым течением ГПС (исключены пациенты с тяжелым течением), в том числе 4715 поступили без бактериальных осложнений на догоспитальном этапе (исключены пациенты, поступившие с бактериальными осложнениями).

В исследуемую популяцию вошли 303 ребенка младше 2 лет, которые поступили в стационар со среднетяжелым течением гриппа без бактериальных осложнений. Из них 48 детей не получали ПВТ, 38 получили умифеновир, 217 — другие препараты. На госпитальном этапе бактериальные осложнения развились у 68 детей.

Сравнительная оценка течения ГПС у пациентов в группах риска и в группе пациентов, не входящих в группы риска, приведена в табл. 4.

Во всех выделенных группах риска, за исключением группы беременных и детей младше 2 лет, продолжительность течения ГПС больше по сравнению с группой пациентов без риска. Частота развития осложнений в группах риска выше у детей младше 2 лет, лиц с БЭС и нарушениями обмена веществ, с болезнями ОД, при этом значительная доля осложнений приходилась на пневмонию. Таким образом, в группах риска ГПС имеет более тяжелое течение, чем в группах без риска. У беременных наблюдались более низкая продолжительность ГПС и более короткое пребывания в стационаре, как и низкая частота развития бактериальных осложнений, что может быть связано с более ранним обращением к врачу и короткой продолжительностью пребывания в инфекционном стационаре.

**Оценка эффективности ПВТ умифеновиром у пациентов без ФР.** Из 4715 пациентов, поступивших без бактериальных осложнений со среднетяжелым течением гриппа и других ОРВИ, выделены 3533 пациента, не относящихся к группам риска, в возрасте от 2 до 65 лет, не имеющих хронических заболеваний и избыточной массы тела (беременные в эту группу также не включены). На госпитальном этапе 2851 (80%) пациент получали ПВТ умифеновиром, 183 (5%) — только симптоматическую терапию (группа «без терапии»), остальные пациенты получали другой вид терапии (смешанная терапия, гомеопатические, иммуномодулирующие препараты).

Из 2851 пациента, получавшего ПВТ умифеновиром, 1606 поступили в первые 24 ч от начала заболевания, 715 — в первые 48 ч от начала заболевания, 530 — более чем через 48 ч. Оценка эффективности терапии умифеновиром у 2319 пациентов, поступивших в первые 48 ч после начала заболевания, проведена в сравнении со 183 пациентами, не получавшими ПВТ (табл. 5).

Из 2502 пациентов грипп типа А или В лабораторно подтвержден у 379, другие вирусы, вызывающие ОРВИ, подтверждены у 141, у 1982 пациентов лабораторная диагностика не проводилась или получен отрицательный результат. В табл. 5 представлены сравнительная характеристика терапии умифеновиром для пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом и для остальных пациентов

Таблица 2. Факторы, влияющие на продолжительность и тяжесть течения гриппа и других ОРВИ (данные всех пациентов)

Показатель	Продолжительность			Частота осложнений
	лихорадки	пребывания в стационаре	болезни	
Возраст	$F_{(3;5000)}=14,7; p=0,000001$	$F_{(3;5000)}=30,1; p=0,000001$	$F_{(3;5000)}=43,3; p=0,000001$	$F_{(3;5000)}=6,7; p=0,00015$
Беременность	$F_{(1;2424)}=13,2; p=0,00028$	$F_{(1;2424)}=32,2; p=0,0000001$	$F_{(1;2424)}=23,2; p=0,000002$	$F_{(1;2424)}=16,06; p=0,000063$
Вакцинация	$F_{(1;4523)}=5,03; p=0,025$	$F_{(1;4523)}=2,0; p=0,15$	$F_{(1;4523)}=0,7; p=0,38$	$F_{(1;4523)}=0,012; p=0,91$
Хронические заболевания	$F_{(8;5034)}=5,17; p=0,000002$	$F_{(8;5034)}=14,9; p=0,000001$	$F_{(8;5034)}=12,54; p=0,000001$	$F_{(8;5034)}=7,0; p=0,000001$

Примечание. F — критерий Фишера (дисперсионный анализ).

Таблица 3. Хронические заболевания, влияющие на продолжительность и тяжесть течения гриппа и других ОРВИ (все пациенты базы данных)

Хронические заболевания	Продолжительность			Частота осложнений
	лихорадки	пребывания в стационаре	болезни	
Крови и кровяных органов	T=1,75 $p=0,08$	-0,57 0,568	0,06 0,95	$\chi^2=0,65$ 0,51
Эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	-2,44 <b>0,042</b>	2,45 <b>0,040</b>	-2,22 <b>0,040</b>	2,40 <b>0,04</b>
Нервной системы	-0,89 0,37	-1,84 0,066	-2,44 <b>0,01</b>	-0,62 0,53
СК	-2,29 <b>0,02</b>	2,14 <b>0,032</b>	1,76 0,08	-2,35 <b>0,01</b>
ОД	1,98 <b>0,05</b>	2,08 <b>0,038</b>	2,33 <b>0,02</b>	1,77 0,07
ОП	0,21 0,83	1,29 0,198	0,88 0,38	2,48 <b>0,012</b>
МПС	1,23 0,22	0,70 0,482	2,46 <b>0,01</b>	-0,29 0,77
Прочие (заболевания опорно-двигательного аппарата, аллергии, алкоголизм и др.)	1,01 0,31	-0,68 0,494	-0,83 0,41	-0,17 0,86

Примечание. T — Tukey-test и  $\chi^2$  — по сравнению с пациентами без сопутствующих хронических заболеваний. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

(с исключением лабораторно подтвержденного гриппа) для уточнения вклада лабораторно подтвержденного гриппа в оценку эффективности терапии указанным противовирусным средством.

В целом у пациентов, получивших ПВТ в первые 48 ч, продолжительность лихорадки была короче, а частота развития пневмонии ниже, чем у пациентов, не получивших ПВТ. При этом наиболее значительные различия наблюдаются у пациентов с лабораторно верифицированным гриппом.

**Оценка эффективности ПВТ умифеновиром в группах риска.** Результаты ПВТ препаратом умифеновир и результаты лечения пациентов, не получивших ПВТ, в группах риска представлены в табл. 6.

По показателю «продолжительность лихорадки» между пациентами, получившими ПВТ умифеновиром в первые 24 ч после начала заболевания и не получившими противовирусные средства во всех выделенных группах риска наблюдались достоверные различия. По показателю «продолжительность лихорадки» между пациентами, получившими ПВТ умифеновиром в первые 48 ч после начала заболевания, и пациентами, не получившими ПВТ, достоверные различия наблюдались в группах старше 65 лет и лиц с болезнями СК. По показателю «частота развития осложнений» между пациентами, получившими ПВТ умифеновиром в первые 48 ч после начала заболева-

ния, и не получившими ПВТ, различия достоверны во всех выделенных группах.

**Оценка безопасности терапии.** Нежелательных реакций, связанных с приемом умифеновира, не выявлено. При этом по данным всей выборки у 15 пациентов зафиксированы нежелательные реакции аллергического характера при приеме антибиотиков и/или симптоматических препаратов; у 7 — нежелательные реакции в виде диареи при приеме антибиотиков; у 3 — тошнота и рвота при приеме противовирусного препарата (осельтамивир).

## Обсуждение

Эффективность ПВТ определялась в сравнении с пациентами, не получившими ПВТ, по показателю продолжительности лихорадки (рис. 1).

Данные о влиянии ПВТ, начатой в первые 48 ч от начала болезни, на частоту развития осложнений приведены на рис. 2. В группах риска частота развития бактериальных осложнений (пневмонии) выше, чем в среднем по исследуемой популяции (жирная пунктирная линия). Частота развития пневмонии у пациентов, получивших умифеновир, достоверно ниже, чем средняя частота развития пневмонии у пациентов в группах риска, не получивших ПВТ (жирная сплошная линия).

Таблица 4. Характеристика течения гриппа и ОРВИ на госпитальном этапе у 4715 пациентов со среднетяжелым ГПС, поступивших в стационар без осложнений

Группа риска	Продолжительность, сут			Частота осложнений, %	
	лихорадки	пребывания в стационаре	болезни	все	пневмонии
Пациенты, не вошедшие в группы риска (n=3533)	3,62±1,9	6,72±2,5	8,52±3,1	17,1 (от 14,9 до 19,6)	15,4 (от 13,3 до 17,8)
Возраст:					
младше 2 лет (n=303)	3,87±2,6	6,26±3,4	8,14±4,28	27,2 (от 23,3 до 31,5)**	25,1 (от 21,4 до 29,2)**
старше 65 лет (n=97)	3,74±2,1	7,57±2,6*	9,76±3,0*	22,9 (от 16,0 до 31,3)	22,0 (от 15,1 до 30,4)
Беременность (n=307)	3,18±1,8	5,83±2,7*	7,67±3,34	6,5 (от 4,7 до 8,6)**	5,4 (от 3,8 до 7,4)**
Хронические заболевания:					
болезни эндокринной системы, расстройства питания, и нарушения обмена веществ (n=146)	4,18±3,5	8,18±3,7*	10,39±4,7*	32,2 (от 26,3 до 38,5)**	29,5 (от 23,7 до 35,8)**
болезни СК (n=160)	3,67±2,1	7,87±3,3*	9,79±3,8*	20,8 (от 15,5 до 27,3)	19,8 (от 14,5 до 25,0)
болезни ОД (n=81)	4,55±2,7*	7,9±3,32*	10,07±3,8*	40,6 (от 31,1 до 50,4)**	39,6 (от 30,1 до 49,5)**

Примечание. \*, \*\* — статистически достоверные различия между пациентами в группах риска и пациентами, не вошедшими в группы риска, с учетом поправки на множественные сравнения  $p < 0,0025$ ; \* — Tukey-test для количественных данных, \*\* — критерий  $\chi^2$  для качественных данных.

Таблица 5. Эффективность умифеновира при гриппе и других ОРВИ у пациентов, не входящих в группы риска

Показатель	Умифеновир		
	в первые 24 ч	в первые 48 ч	Без терапии
<i>Все пациенты (n=2502)</i>			
Число пациентов	1605	714	183
Продолжительность лихорадки, сут	2,86±1,57*	3,55±1,68	3,76±2,83
Частота развития пневмонии, %	11,1** (от 9,7 до 12,7)	16,1** (от 13,5 до 18,9)	22,2 (от 17,4 до 26,5)
<i>Пациенты с лабораторно подтвержденным гриппом (379 из 2502)</i>			
Число пациентов	240	132	7
Продолжительность лихорадки, сут	3,1±1,5*	3,3±1,4*	7,5±2,8
Частота развития пневмонии, %	14,1** (от 10,3 до 19,1)	18,1** (от 12,5 до 25,6)	85,7 (от 48,6 до 99,2)
<i>Пациенты с лабораторно подтвержденным ОРВИ или не прошедшие лабораторную диагностику (2123 из 2502)</i>			
Число пациентов	1365	582	176
Продолжительность лихорадки, сут	2,8±1,5*	3,5±1,7	3,6±2,7
Частота развития пневмонии, %	10,6** (от 9,0 до 12,3)	15,6 (от 12,9 до 18,8)	20 (от 15,1 до 27,0)

Примечание. Здесь и в табл. 6: данные представлены в виде  $M \pm SD$  или доли пациентов (95% ДИ). \* — Tukey-test, статистически значимые различия с группой, не получившей ПВТ,  $p < 0,025$  (с учетом поправки на множественные сравнения); \*\* — тест  $\chi^2$ , статистически значимые различия между группой, принимавшей умифеновир, и группой, не получившей ПВТ.

Полученные данные по группам риска с выделением таких прогностически значимых признаков, как возраст больного (младше 2 лет и старше 65 лет), беременность, наличие хронических соматических заболеваний (болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, включая ожирение, болезни СК и болезни ОД), согласуются с международными и российскими рекомендательными документами по гриппу. В то же время в последние годы ожирение у пациентов определяется как новый прогностически значимый ФР для связанных с гриппом и ОРВИ осложнений [22].

Установлено, что у пациентов в группах риска не только грипп, но и не гриппозные ОРВИ имеют более тяжелое течение. Это указывает на актуальность применения у таких пациентов противовирусных препаратов широкого спектра действия, каковым является умифеновир

[23–25]. В настоящем исследовании исключением по более тяжелому течению ГПС явились беременные, что, как мы полагаем, связано с более ранним обращением заболевших женщин за медицинской помощью и более ранней их выпиской из стационара и не может рассматриваться как достоверный признак.

Результаты исследования показали, что ПВТ умифеновиром существенно влияет на продолжительность лихорадки и риск возникновения осложнений как при лабораторно подтвержденном гриппе, так и при других ОРВИ. Пациенты, получившие указанный противовирусный препарат в первые 48 ч от начала болезни, имеют меньшую продолжительность лихорадки и частоту развития пневмонии, чем пациенты, не получившие ПВТ. При этом наиболее значительные различия наблюдаются у пациентов с лабораторно верифицированным гриппом.

Таблица 6. Результаты ПВТ препаратом умифеновир и лечения без ПВТ пациентов в группах риска

Группа риска	Продолжительность лихорадки, сут			Частота осложнений, %	
	умифеновир в первые 24 ч	умифеновир 24–48 ч	без ПВТ	умифеновир	без ПВТ
Возраст младше 2 лет <i>n</i>	2,97±1,48* 26	4,13±1,3 8	3,67±2,53 48	13,8** (от 4,8 до 30,8)	32 (от 19,4 до 47,6)
Возраст старше 65 лет <i>n</i>	2,74±1,4* 35	2,45±1,34* 22	4,27±2,2 15	3,2** (от 0,5 до 10,8)	64,3 (от 53,1 до 84,7)
Беременность <i>n</i>	2,46±0,9* 13	2,8±1,0 5	3,45±1,8 33	0 (от 0)	5,7 (от 1,0 до 19)
Хронические заболевания ( <i>n</i> )	2,9±1,44* 140	3,32±1,68* 107	4,44±2,56 25	17** (от 13,5 до 23,0)	53 (от 35,4 до 71,2)
эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ ( <i>n</i> )	2,60±1,14* 53	3,55±1,94 54	4,5±1,69 14	8** (от 1,4 до 25,5)	46,7 (от 22,2 до 70,6)
СК <i>n</i>	3,10±1,38* 63	3±1,5* 51	4,58±1,78 12	0** (от 0)	66,7 (от 37,0 до 87,7)
ОД <i>n</i>	3,82±2,9* 33	4,17±2,66 18	5,88±3,65 8	27,4** (от 17,5 до 40,2)	91,7 (от 62,9 до 99,5)

Примечание. \* — Tukey-test, статистически значимые различия с группой, не получавшей ПВТ,  $p < 0,025$  (с учетом поправки на множественные сравнения); \*\* — тест  $\chi^2$ , статистически значимые различия между группой, принимавшей умифеновир, и группой, не получавшей ПВТ. *n* — число пациентов в группе.

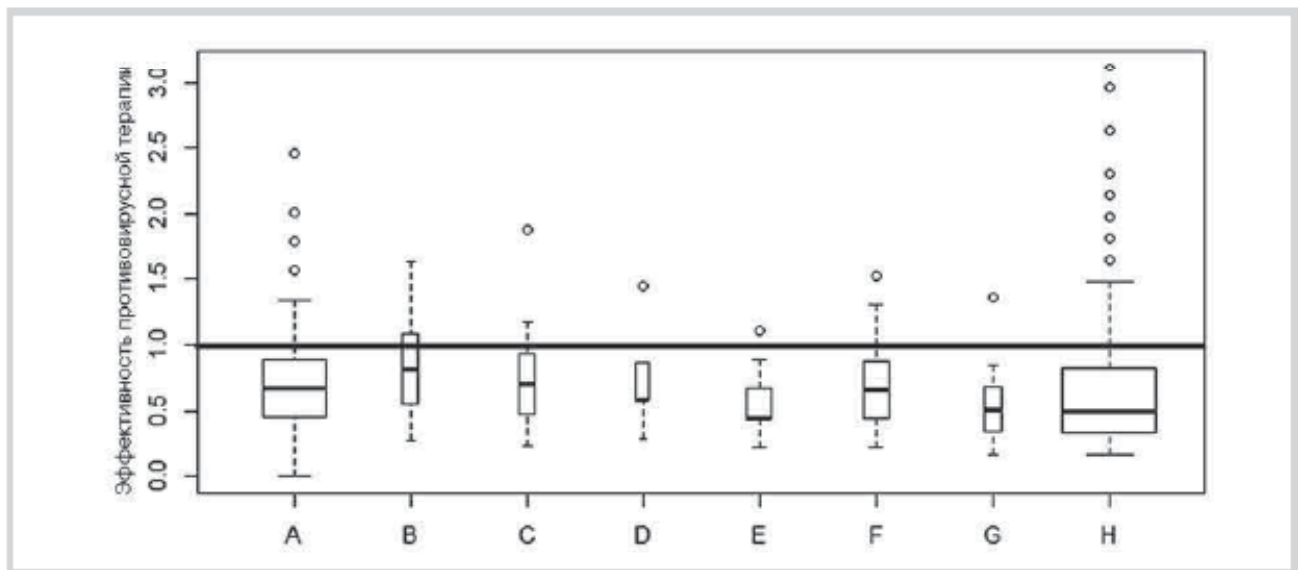


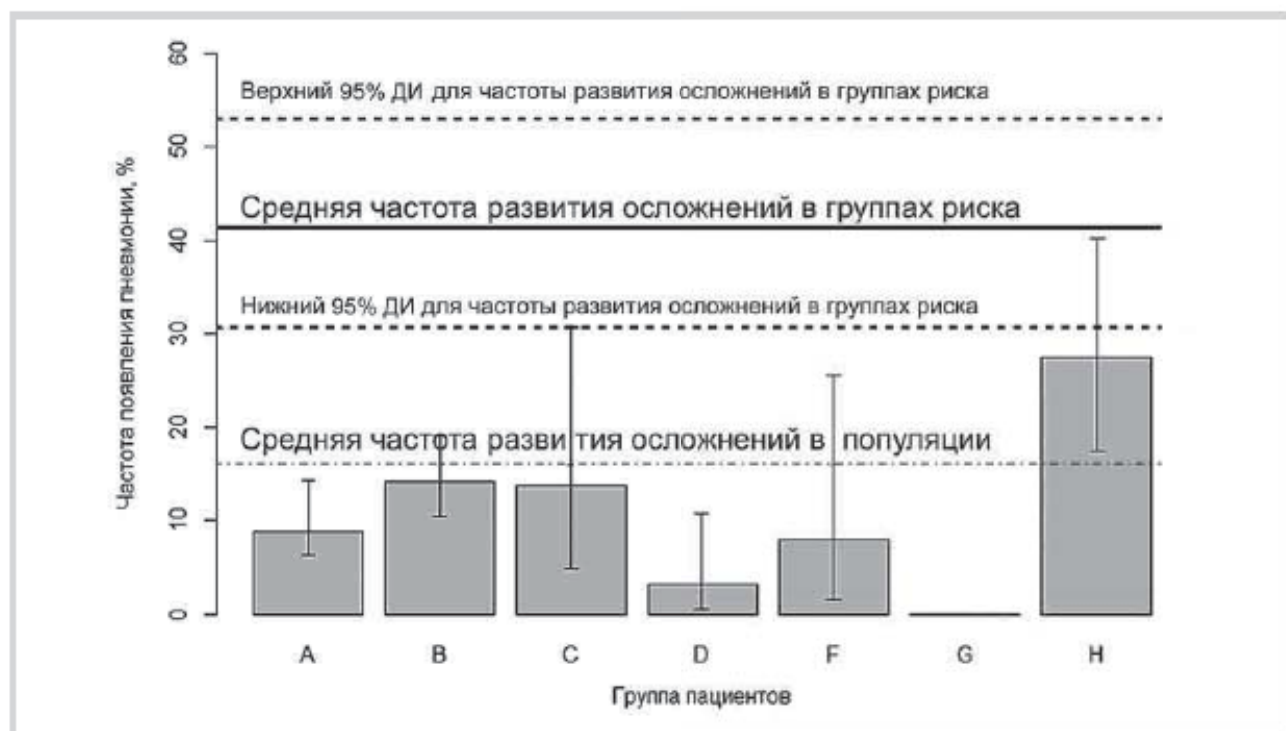
Рис. 1. Эффективность ПВТ у здоровых пациентов и пациентов в группах риска.

А — взрослые пациенты, поступившие с осложнениями и без хронических заболеваний; В — пациенты младше 2 лет; С — пациенты старше 65 лет; D — беременные; E — пациенты с заболеваниями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ; F — пациенты с заболеваниями СК; G — пациенты с заболеваниями ОД; H — пациенты без осложнений и не имеющие хронических заболеваний с лабораторно подтвержденным гриппом А и В. Линия со значением коэффициента равным 1, соответствует равной продолжительности лихорадки при приеме умифеновира в первые 24 часа и продолжительности лихорадки при отсутствии противовирусной терапии.

Разработка стратегии для ослабления тяжести новой пандемии гриппа в настоящее время является одним из приоритетов общественного здравоохранения [26]. Основными предупреждающими мерами служат вакцинация, применение противовирусных лекарственных пре-

паратов, проведение карантинных мероприятий. Известно, что раннее начало ПВТ может снизить передачу гриппозной инфекции [27]. Проведенный сравнительный анализ между группой пациентов, получивших ПВТ в течение 48 ч после появления симптомов, и теми, кто полу-





**Рис. 2.** Частота развития пневмонии у пациентов на госпитальном этапе из групп риска, получивших ПВТ (умифеновир), по сравнению со средней частотой появления пневмонии у пациентов из групп риска, не получавших ПВТ, горизонтальная линия, 95% ДИ (тонкий пунктир) и средней частотой появления пневмонии на госпитальном этапе у всех пациентов (жирный пунктир).

Группы пациентов: А — взрослые пациенты, поступившие без осложнений и хронических заболеваний; В — пациенты без осложнений и хронических заболеваний с лабораторно подтвержденным гриппом А и В; С — пациенты младше 2 лет; D — пациенты старше 65 лет; F — пациенты с заболеваниями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушения обмена веществ; G — пациенты с болезнями СК; H — пациенты с болезнями ОД.

чил противовирусные препараты позже 48 ч, еще раз подтвердил приоритет раннего начала ПВТ. Данная стратегия позволяет эффективно подавлять размножение вирусов на ранних этапах заболевания, что сокращает продолжительность симптомов респираторной инфекции и риск развития осложнений [28].

## Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования определены особенности состояния организма пациента — основные факторы, влияющие на течение гриппа и ОРВИ в настоящее время. Наиболее весомыми причинами развития осложнений гриппа и ОРВИ являются возраст пациента (детский — младше 2 лет и пожилой — старше 65 лет), наличие хронических соматических заболеваний и сочетанных состояний, беременность. Высокий риск развития осложнений гриппа и ОРВИ имеют пациенты с болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ (включая избыточную массу тела или ожирение), болезнями СК и болезнями ОД. Связанные с гриппом и ОРВИ осложнения имеют клинически значимую зависимость с имеющимся у пациента ожирением, которое отдельно выделено как новый существенный ФР в условиях современной жизни.

Исследование показало, что у пациентов в выделенных группах риска грипп и ОРВИ протекают тяжелее. Терапия умифеновиром достоверно влияет на продолжи-

тельность лихорадки и риск возникновения осложнений у пациентов с лабораторно подтвержденной гриппозной инфекцией — у получавших ПВТ пациентов длительность лихорадки и частота развития осложнений меньше, чем у не леченных противовирусным препаратом, и эти параметры имеют клиническую зависимость. Ранний (в первые 48 ч от начала болезни) прием противовирусного препарата умифеновир позволяет сократить продолжительность лихорадки, свести к минимуму риск развития осложнений (пневмонии) у пациентов во всех группах риска и обеспечить скорейшее их возвращение к нормальной жизнедеятельности.

## Выражение признательности

Мы благодарим за сотрудничество и помощь в сборе данных администрацию и персонал всех медицинских учреждений, принявших участие в исследовании, и лично: Белан Ю.Б. (Омск), Горбачеву Е.В. (Хабаровск), Девяткина А.В. (Москва), Егорова В.Б. (Уфа), Иванову А.П. (Орел), Климанову Е.М. (Томск), Кокореву С.П. (Воронеж), Леонтьева О.Ю. (Архангельск), Мартьянову Г.П. (Красноярск), Мескину Е.Р. (Москва), Плоскиреву А.А. (Москва), Орлову С.Н. (Иваново), Попова А.Ф. (Владивосток), Притулину Ю.Г. (Воронеж), Селиванову Г.Б. (Москва), Серову Ю.С. (Новосибирск), Халиуллина С.В. (Казань), Целипанову Е.Е. (Москва).

## Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Olsen SJ, Karron RA, Jemigan DB, Bresee JS. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(No. RR-5):1-54. doi: 10.15585/mmwr.r6505a1
- World Health Organization. Seasonal influenza factsheet no. 211. 2014. Accessed 9 October 2016. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
- Center for Disease Control and Prevention. People at High Risk of Developing Flu-Related Complications. 2016. Accessed 9 October 2016. Available at: [http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high\\_risk.htm](http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm)
- Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(9):687-695. doi:10.1016/S1473-3099(12)70121-4
- Hui DS, Hayden FG. Editorial commentary: Host and viral factors in emergent influenza virus infections. *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1104-1106. doi:10.1093/cid/ciu054
- Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60(1):1-24.
- World Health Organization. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Report for the SAGE meeting of April 2016. Accessed 9 October 2016. Available at: <http://www.who.int/wer/2016/wer9121.pdf?ua=1>
- Вакцинопрофилактика — красульный камень в контроле над гриппом. Ссылка активна на 9.11.2016. Доступно по: [http://www.influenza.spb.ru/institute\\_for\\_population/gripp\\_prof/](http://www.influenza.spb.ru/institute_for_population/gripp_prof/)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimates of deaths associated with seasonal influenza - United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:1057-1062.
- Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine*. 1999;23(suppl):3-10.
- Лещенко И.В., Кривоногов А.В. Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе А/Н1N1/09. *Пульмонология*. 2011;(6):62-68. doi:10.18093/0869-0189-2011-0-6-62-68
- Здравоохранение в России. 2015: Стат.сб./Росстат. М., 2015. 174 с. ISBN 978-5-89476-413-9.
- Семнов Б.Ф. Концепция отложенной смерти при гриппе и тактика вакцинопрофилактики инфарктов, инсультов и летальных исходов при этой инфекции. *Русский медицинский журнал*. 2003;11(22):1266-1267.
- Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza Vaccination and Reduction in Hospitalizations for Cardiac Disease and Stroke among the Elderly. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1322-1332. doi:10.1056/NEJMoa02502
- Прикладная фармакоэпидемиология: учебник*. Под ред. В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 384 с. ISBN 978-5-9704-0632-8
- Berger ML, Dreyer N, Anderson F, Towse A, Sedrakyan A, Normand SL. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report. *Value Health*. 2012;15(2):217-230. doi: 10.1016/j.jval.2011.12.010
- Малеев В.В., Селькова Е.П., Простяков И.В., Осипова Е.А. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. *Инфекционные болезни*. 2012;10(3):15-23.
- Bulgakova V, Uchaikin V, Shamsheva O et al. Pharmacologic and Epidemiologic Study of the Course of Influenza and Other Acute Respiratory Viral Infections in Postpandemic Season in Children Younger than 18 years. *J Pediatr Infect Dis*. 2016;10(03):068-075. doi:10.1055/s-0036-1571306
- Leneva IA, Burtseva EI, Yatsyshina SB, Fedyakina IT, Kirillova ES, Selkova EP, Osipova E, Maleev VV. Virus susceptibility and clinical effectiveness of anti-influenza drugs during the 2010-2011 influenza season in Russia. *Int J Infect Dis*. 2016;43:77-84. doi: 10.1016/j.ijid.2016.01.001
- Reiczigel J. Confidence intervals for the binomial parameter: some new considerations. *Stat Med*. 2003;22(4):611-621. doi:10.1002/sim.1320
- von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007;335(7624):806-808. doi:10.1136/bmj.39335.541782.AD
- Cocoros NM, Lash TL, DeMaria A, Klompas M. Obesity as a risk factor for severe influenza-like illness. *Influenza Other Respi Viruses*. 2014;8(1):25-32. doi:10.1111/irv.12156
- Brooks MJ, Burtseva EI, Ellery PJ, et al. Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions. *J Med Virol*. 2012;84(1):170-181. doi:10.1002/jmv.22234
- Shi L, Xiong H, He J, et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus in vitro and in vivo. *Arch Virol*. 2007;152(8):1447-1455. doi:10.1007/s00705-007-0974-5
- Pécheur E-I, Borisevich V, Halfmann P, et al. The Synthetic Antiviral Drug Arbidol Inhibits Globally Prevalent Pathogenic Viruses. *J Virol*. 2016;90(6):3086-3092. doi:10.1128/JVI.02077-15
- Ferguson NM, Cummings DAT, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature*. 2006;442(7101):448-452. doi:10.1038/nature04795
- Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):623-633. Accessed November 7, 2016.
- Kumar A, Singh S. Editorial: Influenza Virus Vaccines and Immunotherapies. *Frontiers in Immunology*. 2015;6:599. doi:10.3389/fimmu.2015.00599

Поступила 16.11.2016