

А. В. Осидак,  
доктор медицинских наук

М. Ю. Еропкин,  
доктор медицинских наук

М. К. Ерофеева,  
доктор медицинских наук

Е. А. Дондурей,  
кандидат медицинских наук

Е. В. Образцова,  
кандидат медицинских наук

В. В. Зарубаев,  
доктор медицинских наук

В. П. Дриневский,  
доктор медицинских наук

НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург

## Грипп типа А(H1N1) 2009 в России

Пандемии гриппа развиваются, примерно, 3 раза в столетие, унося жизни большого числа людей, но и в межпандемический период ежегодно в мире гриппом и ОРВИ заболевают до 500 млн человек (10–20% населения).

Отличительными признаками пандемии являются «весенне-летняя первичная волна», глобальное распространение в течение 1–2 лет, поражение всех возрастных групп, постепенное вытеснение вируса-предшественника, повышенная заболеваемость (в 3–4 раза в сравнении с текущими эпидемиями) с высокой частотой тяжелых и осложненных форм инфекции, повышенная в 5–10 раз смертность [1].

Выделяют три периода и шесть фаз развития пандемии: межпандемический (I и II фазы), период угрозы пандемии (III, IV и V фазы), пандемический (VI фаза) и постпандемический [2].

I фаза — нет опасных для человека подтипов вируса гриппа, но вирус, который может вызвать заболевания у людей, выявлен у животных. Риск заражения или заболевания человека невысок, продолжительность фазы — декады.

II фаза — подтипы вируса гриппа, циркулирующие среди животных, представляют значительную угрозу для людей.

III фаза — единичные случаи заражения людей новыми вирусами гриппа, но без передачи возбудителя от человека к человеку, продолжительность II и III фаз — годы.

IV фаза — обнаружены локальные случаи передачи вируса от человека к человеку. Предполагается, что вирус не вполне адаптировался к человеку, продолжительность фазы — месяцы.

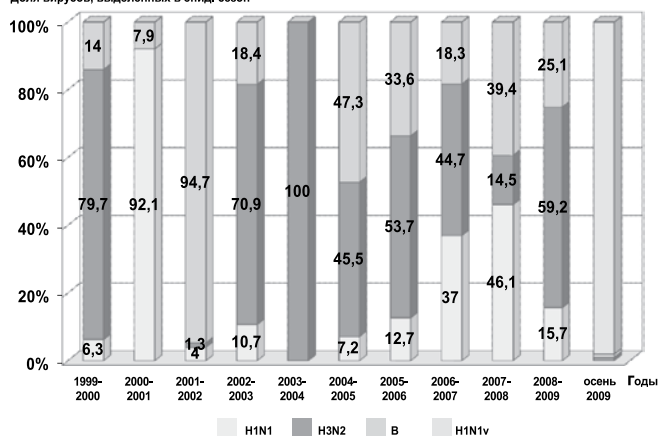
V фаза — появились большие группы зараженных людей с формированием обширных очагов, частые случаи передачи инфекции от человека к человеку (существенный риск пандемии), продолжительность фазы — 4–5 нед.

VI фаза — установился высокий уровень передачи инфекции, вовлечение всей популяции, высокая вероятность второй волны пандемии, продолжительность фазы — 1–2 года.

В настоящее время внимание общественности обращено к новому штамму вируса гриппа А/(H1N1)/Калифорния/07/09, впервые выделенному от заболевших в конце марта–апреле 2009 г. в Калифорнии и Мексике, а затем распространившемуся на все континенты земного шара, что послужило причиной объявления 12.06.2009 г. Всемирной организацией здравоохранения VI фазы угрозы пандемии, то есть собственно пандемии гриппа [3].

Современная эпидемическая обстановка по гриппу в мире существенно отличается от имевшей место в прошлом столетии. Если в последние десятилетия наблюдалась одновременная циркуляция нескольких типов вирусов гриппа А(H1N1), А(H3N2) и В с неодинаковой ролью в разные эпидемические сезоны, то в настоящее время у заболевших в странах как Южного полушария, так и Северного, в том числе и в России, обнаруживают, в основном, пандемические вирусы, подобные штаммам А/(H1N1)/Калифорния/07/09 и А/(H1N1)/Техас/05/09 (рисунк). Кроме того, вопреки представлениям о зимней сезонности гриппа, в 2006–2009 гг. повышенную заболеваемость регистрировали и в весенние месяцы, в том числе это относится и к пандемическому подъему 2009 г., начавшемуся в марте и продолжающемуся по настоящее время, с некоторым спадом в летние месяцы. В России резкий подъем заболеваемости был зарегистрирован в сентябре–октябре. Вместе с тем, следует иметь в виду, что этиологический спектр острых респираторных инфекций (ОРИ), в том числе и во время пандемии гриппа, не столь однообразен, а среди их возбудителей выявляются не

Доля вирусов, выделенных в эпид. сезон



Структура популяции вирусов гриппа в России в период 1999–2009 гг.

только вирусы гриппа, но и другие патогены вирусной и бактериальной природы.

В отличие от прежних эпидемий, среди заболевших пандемическим гриппом, в том числе и в России, преобладают дети  $\geq 10$  лет и молодые люди  $\leq 35$  лет (60 %), а лица  $\geq 60$  лет составили всего 5 %.

Считается, что специфический иммунитет после перенесенного гриппа остается стойким только по отношению к штамму, вызвавшему заболевание, так как основную роль в защите при гриппе играют антитела к гемагглютнину (HA) и нейраминидазе (NA). Однако, учитывая факт формирования иммунитета ко всем белкам вируса гриппа, в том числе и к консервативным внутренним (общим для одного серотипа вируса), образующийся типоспецифический иммунитет в какой-то мере предохраняет человека и от других вариантов вирусов, в том числе и новых.

Так, по данным CDC, пациенты  $< 30$  лет оказались полностью серологически негативными к пандемическому вирусу гриппа. Напротив, лица  $\geq 60$  лет имеют некоторый уровень антител против нового штамма, что может быть объяснено их предшествующим инфицированием вирусом, генетически или антигенно близким к новому [4]. Эти данные совпали с результатами исследований, выполненных в 2009 г. в НИИ гриппа РАМН и показавших, что в молекуле HA нового вируса имеется иммунодоминантный сайт, общий для вирусов гриппа с антигенной формулой  $A(HswN1)$ , что косвенно свидетельствует о возможности наличия у лиц  $\geq 60$  лет защитного уровня антител [5].

По данным ВОЗ и на основании собственных наблюдений, грипп, обусловленный новой разновидностью вируса  $A(H1N1)$ , имеет типичную для сезонного гриппа клиническую симптоматику [6]. Возможно развитие как легкого поражения верхних дыхательных путей типа ринофарингита с нормальной или субфебрильной температурой тела, так и тяжелой пневмонии с летальным исходом. У большинства заболевших на фоне повышенной температуры тела  $\geq 37,5^\circ\text{C}$  регистрируется интоксикация (головная боль, миалгия, а также боль в горле, глазах, суставах, озноб, адинамия, недомогание). Среди катаральных симптомов доминирует сухой болезненный кашель, но имеют место и другие симптомы поражения верхних дыхательных путей (трахеит, ринофарингит, ларинготрахеит). Кроме того, как и при гриппе, обусловленном вирусом типа  $A(H5N1)$  птиц, в 25–30 % случаев (в наших наблюдениях несколько реже — в 15 % случаев) регистрируется диарея и рвота. Из осложнений, типичных для гриппа, развиваются пневмонии, отит, синусит, реже — миокардит [7].

Отличительной особенностью пандемического гриппа 2009 г., в том числе и в России, является более частое поражение легких с развитием быстро про-

грессирующей острой дыхательной недостаточности вследствие пневмонии или острого респираторного дистресс-синдрома, требующего лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии с использованием ИВЛ. Почти всегда в этих случаях имел место отягощенный преморбидный фон (хронические заболевания легких, почек, печени, сердечно-сосудистые болезни, диабет, ожирение с метаболическим синдромом, бронхиальная астма, длительный прием аспирина). Отмечена довольно высокая частота беременных, нуждающихся в указанной помощи [8,9]. Все заболевшие были не привитыми, противовирусная терапия отсутствовала.

Эффективным способом предупреждения развития инфекций, в том числе и гриппа, является повышение специфической и неспецифической резистентности у восприимчивого контингента: детей, особенно часто болеющих, пожилых, лиц с хроническими заболеваниями, со сниженным иммунитетом любой природы.

В настоящее время завершены клинические исследования пандемических моновакцин на основе вакцинного штамма  $A/H1N1/\text{Калифорния}/04/09$ , лицензированных в США, Австралии, в странах Западной Европы и Китае. Иммунизацию населения, в первую очередь групп риска, начали в этих странах в октябре–ноябре 2009 г. В России также были успешно завершены клинические исследования живой и инактивированных вакцин против пандемического вируса. Инфлювир — живая моновакцина, Пандефлю — инактивированная субъединичная моновакцина (обе — производства ФГУП НПО «Микроген»), инактивированные вакцины Моно Гриппол Нео и Моно Гриппол (обе — производства ООО ФК «Петровакс»). Показанная хорошая переносимость, безопасность и иммунологическая эффективность указанных вакцин позволили зарегистрировать эти препараты и приступить к их промышленному выпуску. Прививки взрослого населения живой пандемической, а затем инактивированными моновакцинами были начаты в ноябре, а детских контингентов инактивированными вакцинами — в декабре 2009 г.

При дефиците вакцины приоритетными контингентами являются беременные женщины, люди, ухаживающие за младенцами до 6 мес, медицинские работники и работники сферы обслуживания, дети от 6 мес до 4 лет, а также от 5 до 18 лет, страдающие хроническими заболеваниями.

Признанными средствами укрепления неспецифической резистентности являются растительные адаптогены и препараты рекомбинантного интерферона ( $\alpha$ -ИФН), в том числе и разрешенные для применения у детей первого года жизни — Гриппферон, Виферон в виде мази или геля, индуктор интерферона — Анаферон детский, а также иммуномодулятор Деринат.

Эти же препараты и другие иммуномодуляторы могут быть использованы с целью экстренной профилак-

## Основные лекарственные средства для экстренной профилактики гриппа и ОРВИ

| Препарат                          | Способ введения  | Возрастная разовая доза                   |                             |                   |                | Кратность введения |            |
|-----------------------------------|------------------|---|-----------------------------|-------------------|----------------|--------------------|------------|
|                                   |                  | до 1 года                                 | 1–3 года                    | 4–6 лет           | 7 лет и старше |                    |            |
| Иммуноглобулин<br>Интерфероны     | Гриппферон       | 2 капли                                   |                             |                   |                | 2 р/день           |            |
|                                   | Ингарон          | —   |                             |                   |                | 1–2 капли          |            |
|                                   | Альфарона        | 1–2 капли, с 7 лет чередовать с Ингароном |                             |                   |                | 2 р/день           |            |
|                                   | Виферон          | мазь, гель                                | Смазывать носовые ходы      |                   |                |                    | 2–5 р/день |
|                                   |                  | суппозитории                              | 150 000 МЕ                  |                   | 500 000 МЕ     |                    | 2 р/день   |
| Реаферон ЕС липинт                | Перорально       | –   | С 3 лет —<br>250 000 МЕ/сут | 500 000<br>МЕ/сут |                | 2 р/нед            |            |
| Индукторы ИФН<br>Иммуномодуляторы | Циклоферон       | –   | –                           | 1 таблетка        |                | 1 р/2 дня          |            |
|                                   | Анаферон детский | С 6 мес 1 табл. рассасывать               |                             |                   |                | 1 р/день           |            |
|                                   | Цитовир-3        | –   | С 6 лет 1 капсула           |                   |                | 3 р/день           |            |
|                                   | Изопринозин      | –   | 50 мг/кг в сут              |                   |                | 2 р/день           |            |
|                                   | Деринат (капли)  | Интраназально                             | 2–3 капли                   |                   |                |                    | 3 р/день   |

тики в условиях уже начавшейся эпидемии гриппа, а также в семейных или иных очагах (внутрипалатных и др.) инфекций, где практически все окружающие подвергаются риску заражения (*таблица*).

Назначение контактным лицам с целью профилактики химиопрепаратов, в том числе и ингибиторов нейраминидазы, должно быть, по мнению ВОЗ, ограниченным.

Терапия гриппа успешна только в случае раннего начала введения противовирусных препаратов, при этом наименьшая резистентность пандемического возбудителя гриппа была установлена по отношению к селективным ингибиторам нейраминидазы — Осельтамивиру (Тамифлю), Занамивиру (Реленза), тормозящих выход вновь образовавшихся вирусов из зараженной клетки и, соответственно, препятствующих их дальнейшему распространению в организме. В США зарегистрирован препарат с подобным механизмом действия для парентерального введения — Перамивир. Их использование наиболее эффективно в первые 48 ч заболевания [10, 11].

Проведенное сотрудниками НИИ гриппа СЗО РАМН тестирование противовирусной активности ряда препаратов в отношении А/Н1N1/Калифорния/04/09 *in vitro* на культуре клеток МДСК выяснило, что, в отличие от Осельтамивира, Ремантадин оказался неэффективным во всех пробах, но его одновременное применение с Но-шпой, также обладающей противовирусной активностью, снижало инфекционный титр вируса в РГА на 3,0 log ТИД50; введение Арбидола по профилактической схеме сопровождалось снижением титров вируса на 2,0 2,5 ТИД50, а по лечебной

схеме — на 1,0 log. Доказана дозозависимая противовирусная эффективность препарата «Изопринозин», а также наличие вирусингибирующей активности у иммуномодулятора Кагоцела и препаратов рекомбинантных интерферонов «Гриппферон» и «Виферон-гель». В экспериментах на мышах была показана эффективность применения иммунокорректора природного происхождения Дерината, успешно используемого при лечении ОРВИ у детей.

Следовательно, кроме ингибиторов NA, можно использовать и другие противовирусные препараты (Арбидол, сочетание Ремантадина с Но-шпой, с препаратами ИФН (Гриппферон, Виферон), с иммуномодуляторами (Изопринозин, Деринат, Анаферон) и т.д.), причем сочетанное применение препаратов этиотропного и иммунокорректирующего действия в ранние сроки болезни позволяет получить максимальный клинический эффект, тем более, что эти препараты эффективны не только при гриппе, но и при других ОРВИ, наличие которых, особенно у детей, невозможно исключить при клиническом осмотре пациентов [7, 9, 12]. Необходимо помнить о более широком спектре показаний для назначения антибактериальных препаратов в связи с возможностью участия в инфекции бактериальных возбудителей, особенно у пациентов группы риска. Учитывая, что одним из основных факторов патогенеза тяжелых форм гриппа является повреждающее действие вируса на стенки мелких сосудов, преимущественно капилляров, с нарушением их проницаемости, необходимо обязательное включение в терапию заболевших гриппом витаминов, содержащих в своем составе аскорбиновую кислоту, рутин, витамины E и A.

## Литература

1. Подготовка к пандемии гриппа: Проект национальной программы / Под ред. О. И. Киселева, В. И. Покровского. СПб.–М., 2008.
2. WHO global influenza plan. The role of WHO and recommenda-

tions for national measures before and during pandemics. March, 2005. WHO/ CDC/EPR/ GIP/2005/-/5/.

3. WHO: Weekly epidemiological record. 2009. № 20. P. 173–184.
4. Garten J. R., Davis C. T., Russell C. A. et al. Antigenic and Genetic

- Characteristics of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans // Published Online. Sci. Express Index. 2009. May 22. № 10. P. 1126.
5. Соминина А. А., Еропкин М. Ю., Грудинин М. П. и др. Основные итоги лабораторного надзора за гриппом и ОРВИ в России (сезон 2008–2009): Отчет НИИ гриппа СЗО РАМН, 2009.
  6. Emergence of a novel swine-origin influenza a (H1N1) virus in Humans( Novel Swine ORIGI Influenza A(H1N1) Virus investigation Team/F/S/Dawood and al. // New Engl. J. Med. 2009; v/360 Jun 18. № 25. P. 2605–2615.
  7. Осидак Л. В. и др. Грипп как проблема XXI века // Дет. инфекции. 2009. Т. 8. № 3. С. 3–9.
  8. Perez-Padilla R. et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A(H1N1) in Mexico // New Engl. J. Med. 2009. № 361 P. 680–689.
  9. Методические рекомендации по лечению больных тяжелой формой гриппа H1N1 (опыт работы СПб ГУЗ Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина). СПб., 2009.
  10. Колбин А.С., Иванюк А.Б., Харчев А.В. Осельтамивир в педиатрической практике (мировой опыт применения) // Педиатр. фармакология. 2008. Т. 5. № 6. С. 16–21.
  11. Hayden F. G., Albert M. D., Osterhaus D.M.E. et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections// New Engl. J. Med. 1997. September 25. P. 874–880.
  12. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей// Дет. инфекции. 2008. Т. 7. № 4. С. 35–41.