

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.921.5-036.22-085

К. В. Жданов¹
Е. М. Войцеховская²

Н. И. Львов¹
Т. М. Гудкова²

О. В. Мальцев¹
Е. А. Брянцева³

С. С. Жабров¹

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

² Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург

³ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

Грипп A(H1N1)/California/04/2009: эпидемиология, клиническая картина и этиотропная терапия

2009 год ознаменовался появлением нового (пандемического) варианта вируса гриппа A(H1N1)/California/04/2009. Исследования, проведенные в вирусологической лаборатории НИИ гриппа (Санкт-Петербург) показали, что этот вирус не обладал детерминантами высокой патогенности, которые были присущи вирусу гриппа птиц A(H5N1), и поэтому не являлся высокопатогенным. В Санкт-Петербурге в 2009 г. зарегистрировано 23 835 случаев гриппа и 1 405 719 случаев других ОРВИ. Применялся отечественный индуктор интерферона препарат «Кагоцел», который является высокоэффективным противовирусным средством для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа, вызванного разными типами и штаммами вируса, включая пандемические.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, грипп A(H1N1)/California/04/2009, эпидемия, пандемия

Грипп — острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусами гриппа типов A, B и C, которые поражают эпителиальные клетки дыхательных путей, эндотелий сосудов и иммунокомпетентные клетки. Клинически оно характеризуется симптомами общей инфекционной интоксикации, острой фебрильной лихорадкой постоянного типа, синдромами поражения верхних дыхательных путей (наиболее характерен трахеит) и склонностью к осложнениям, обусловленным вторичной бактериальной флорой. Грипп характеризуется развитием эпидемий, пандемий, формированием ургентных (неотложных) состояний и, следовательно, возможностью летального исхода.

В эпидемиологическом отношении важен факт выделения вируса гриппа A не только от человека, но и от лошадей, свиней, многих видов диких и домашних птиц. Вирусы гриппа B и C выделяются только от человека.

Крупные эпидемии гриппа A возникают с интервалом в 2–3 года, а пандемии — с промежутком примерно 10–15 лет. Эпидемии гриппа B возникают с интервалом в 3–4 года. Грипп,

вызываемый вирусами типа C, отмечается спорадически или в виде небольших вспышек в закрытых коллективах.

Таким образом, всеобщая восприимчивость к гриппу, нестойкий типоспецифический иммунитет, короткий инкубационный период (1–2 дня), воздушно-капельный путь передачи болезни создают благоприятные условия для массового распространения этой острой инфекции.

Последнее десятилетие характеризовалось следующими особенностями эпидемиологии гриппа и других ОРЗ: снижение частоты напряженных эпидемий гриппа с нарастанием активности прочих респираторных вирусов, микоплазм, хламидий и бактерий; одномоментная циркуляция вирусов гриппа разных серотипов — A(H3N2), A(H1N1), B — и разных штаммов вирусов гриппа одного и того же серотипа (новые штаммы не вытесняли из циркуляции предыдущие); чаще, чем раньше, к эпидемическим событиям стали подключаться штаммы вируса гриппа B (особенно в 2003, 2006 и зимой–весной 2009 гг.). И, наконец, 2009 г.

ознаменовался появлением нового (пандемического) варианта вируса гриппа *A(H1N1)/California/04/2009* [1].

Эпидемиология гриппа *A(H1N1)/California/04/2009* характеризовалась всеми признаками пандемии: отсутствием популяционного иммунитета к моменту активной циркуляции вируса, весенне-летней первичной волной, вытеснением вируса-предшественника, повышением заболеваемости в 3–4 раза в сравнении с текущими эпидемиями, поражением всех возрастных групп населения, повышением частоты клинически тяжелых форм заболевания, осложненных пневмониями, увеличением летальности и смертности в 5–10 раз, глобальным распространением в течение 1–2 лет.

Однако до сих пор у практикующих врачей остались вопросы: обладает ли вирус гриппа *A(H1N1)/California/04/2009* свойствами высокопатогенного, какова реальная заболеваемость, летальность и смертность, была ли пандемия вообще и/или эпидемия в стране? Как диагностировать грипп в условиях недостаточной лабораторной базы и запрета на клинико-эпидемиологический диагноз «грипп»? Чем лечить при «большом спектре выбора» лекарств и в условиях создавшегося их дефицита и что ожидать в будущем?

Как показали исследования, проведенные в вирусологической лаборатории НИИ гриппа (Санкт-Петербург), вирус гриппа *A(H1N1)/California/04/2009* не обладал детерминантами высокой патогенности, которые были присущи вирусу гриппа птиц *A(H5N1)*, и поэтому не являлся высокопатогенным (табл. 1). Высокая же контагиозность вируса была обусловлена отсутствием протективных титров (1/40 и более) антител у большинства людей. Последнее подтверждается результатами исследова-

ния сывороток от больных гриппом и ОРВИ, лечившихся в Клинике инфекционных болезней ВМА в феврале–апреле 2009 г. (50 пар), и здоровых, привитых сезонной гриппозной вакциной в ноябре 2008 г. (50 проб). Пробы тестировали в июне 2009 г. по реакции торможения гемагглютинации, в качестве антигена использовали штамм вируса гриппа *A(H1N1)/California/04/2009*, полученный из лаборатории CDC (Атланта, США) в мае 2009 г. У 100 % обследованных титр специфических антител к вирусу гриппа *A(H1N1)/California/04/2009* был меньше 1/10.

Обследование больных гриппом по 49 опорным базам Федерального центра контроля по гриппу (НИИ гриппа, Санкт-Петербург) позволило выделить с июня по декабрь 2009 г. 309 штаммов вирусов гриппа *A(H1N1)/California/04/2009* и ни одного штамма других серотипов, что также свидетельствует об пандемическом характере гриппа [2, 3].

В Санкт-Петербурге в 2009 г. зарегистрировано 23 835 случаев гриппа и 1 405 719 случаев других ОРВИ, причем наблюдали два подъема заболеваемости (эпидемических сезона) по гриппу — зимне–весенний (сезонного гриппа) и осенне–зимний (пандемического гриппа). При сравнении двух эпидемических сезонов общая заболеваемость и заболеваемость среди детей и взрослых по отдельности во время эпидемии «пандемического» гриппа превысила этот показатель не больше чем в 1,5 раза по сравнению с весной 2009 г. Однако летальность существенно выросла, к тому же сравнивали эпидемический сезон по гриппу (зима–весна 2009 г.) с периодом осень–зима 2009 г., для которого эпидемии гриппа не характерны (табл. 2). Если бы сравнивали аналогичные периоды (например, осень–зима 2009 г. и осень–зима

Таблица 1

Детерминанты патогенности у вирусов гриппа *A(H5N1)* и *A(H1N1)v*

Детерминанты		Функция	<i>A(H5N1)</i>	<i>A(H1N1)v</i>
PB2	E 627 K	Эффективная репликация при t 33 °C	+	–
	D 701 N	Облегчение импорта PB2 в ядро	+	–
PB1–F2	N 66 S	Индукция апоптоза	+	–
		Сайт расщепления «высокопатогенного типа»	+	–
HA	D 92 E	Функция неизвестна	+	–
NS1	PDZ-домен	—	+	–

Таблица 2

**Заболееваемость, этиологическая структура и летальные исходы
в эпидемические сезоны 2009 г.**

Заболееваемость, на 100 тыс. чел.	Зима–весна С 23.02.09 (5 нед) — «сезонный» грипп	Осень–зима С 02.11.09 (5 нед) — «пандемический» грипп
Среди взрослых	2,5	3,4
Среди детей	22,3	32,4
Общая	4,8	6,7
Определено вирусов гриппа	A(H1N1) — 3 A(H3N2) — 128 B — 108 (вирусовыделение)	A(H1N1)v — 1 553, в том числе 526 детей до 18 л (по ПЦР)
Летальный исход	1	31

Таблица 3

Возрастная структура больных гриппом A(H1N1)v

Возраст, лет	0–4	5–14	15–29	30–64	65 и более
%	2,7	24,4	58,7	14,2	0

2008 г.), то оказалось бы, что заболееваемость по гриппу осенью 2009 г. существенно превысила таковую осенью 2008 г.

Существенной эпидемиологической особенностью пандемического гриппа 2009 г. явилось то, что в возрастной структуре заболевших преобладали лица молодого возраста (табл. 3).

Клинически грипп A(H1N1)/California/04/2009 средней степени тяжести характеризовался синдромами общей инфекционной интоксикации, острой фебрильной лихорадкой постоянного типа и респираторными синдромами (ринит, фарингит), в то время как такой характерный респираторный синдром гриппа, как трахеит, встречался только в 28 % случаев, что существенно осложняло клиническую диагностику этого заболевания (табл. 4) [4]. Среди основных причин летальных исходов ведущее значение имело специфическое гриппозное геморрагическое поражение легких с интерстициальным отеком (пневмонит), развитие острой дыхательной и полиорганной недостаточности [5, 6].

Среди большого разнообразия средств и методов лечения больных гриппом ведущее значение имеют противогриппозные препараты, так как они обеспечивают элиминацию возбудителя заболевания, эпидемиологическую безопасность больного и, таким образом, выполняют не только лечебную, но и профилактическую функ-

цию. Препараты этиотропной терапии с доказанным и более или менее ясным механизмом действия представлены в табл. 5. Однако проведенные исследования чувствительности штаммов вирусов пандемического гриппа 2009 г. показали, что они оказались резистентны к те-

Таблица 4

**Клиническая характеристика
гриппа A(H1N1)/California/04/2009
средней степени тяжести у лиц
молодого возраста**

Клинический признак	M+m _x	%
t °C максимальная	38,9±0,53	100
t > 38 °C, дней	2,8±1,02	100
t > 37 °C, дней	4,5±1,37	100
Длительность синдрома общей инфекционной интоксикации, дней	4,3±2,07	100
Ринит, дней	4,1±1,94	94
Фарингит, дней	3,5±1,58	89
Ларингит, дней	3,0±2,23	15
Трахеит, дней	3,5±1,66	28
Бронхит, дней	5,8±2,98	17
Кашель, дней	4,8±2,04	96

Таблица 5

Противогриппозные препараты

Класс препаратов	Препараты
Блокаторы M2-канала	Римантадин (Ремантадин, Орвирем, Полирем), Амантадин
Ингибитор гемагглютинаина	Арбидол
Ингибиторы нейраминидазы	Озельтамивир (Тамифлю), Занамивир (Реленза), Перамивир
Индукторы интерферона	Кагоцел
Ингибитор тримеризации NP	Ингавирин
Иммуноглобулины	Противогриппозный, нормальный

рапевтическим дозировкам препаратов адамантанового ряда, Ингавирину, а иммуноглобулиновые препараты не содержали протективных титров специфических антител, что существенно снижало их клиническую эффективность [7]. Поэтому препаратами выбора для противовирусной терапии гриппа оставались ингибиторы нейраминидазы (Тамифлю, Реленза) и гемагглютинаина (Арбидол). В то же время, успех противовирусной терапии гриппа зависит от соблюдения обязательных условий: экстренности применения (начинать терапию следует с появления первых симптомов общей инфекционной интоксикации); регулярности приема; соответствия препаратов этиологии ОРЗ [8, 9]. Вместе с тем, необходимо учитывать, что химиотерапевтические противовирусные средства действуют только на вирусы гриппа и не оказывают иммуномодулирующего действия (а вирусы гриппа вызывают иммуносупрессию). Нельзя не учитывать и рост числа резистентных штаммов вирусов гриппа, а также и то, что в организованных коллективах доля ОРВИ смешанной этиологии в неэпидемический сезон может достигать 60% [10]. Поэтому в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ отдается предпочтение препаратам с двойным механизмом действия — индукторам интерферона, которые наряду с противовирусным действием обладают иммунокорригирующим эффектом. Это связано с тем, что, в отличие от химиотерапевтических препаратов и экзогенных интерферонов (ИФН), индукторы ИФН вызывают образование эндогенного ИФН, а это более физиологичный процесс, чем постоянное введение больших доз ИФН. Индукторы ИФН не приводят к образованию в организме анти-

тел к ИФН и, большей частью, низко аллергенны. Они вызывают пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах, оказывают антивирусное действие и иммунокорригирующий эффект, что позволяет отнести их к препаратам универсально широкого спектра действия.

Во время пандемии 2009 г. хорошо зарекомендовал себя современный отечественный индуктор эндогенного ИФН Кагоцел. Это средство при однократном применении стимулирует длительную (в течение одной недели) продукцию ИФН в организме пациента на терапевтическом уровне, что позволяет эффективно использовать Кагоцел для лечения гриппа и других ОРВИ, а также в профилактических целях. Рекомендованная Минздравсоцразвития РФ схема приема препарата «Кагоцел» (таблетки по 12 мг) для лечения пандемического гриппа следующая: внутрь в первый день 72 мг (по 2 табл. 3 раза в день), в последующие 3 дня — по 36 мг в день (по 1 табл. 3 раза в день).

Клиническая эффективность Кагоцела была доказана ранее в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании по оценке эффективности и безопасности препарата для лечения гриппа и других ОРЗ у взрослых (Протокол НМК0100), которое было проведено в 2001 г. в ВМА им. С. М. Кирова и НИИ гриппа РАМН. Всего в исследовании участвовали 85 больных гриппом A(H1N1)/Новая Каледония: 44 человека получали Кагоцел, 41 — плацебо. Показано, что использование Кагоцела в комплексной терапии больных гриппом достоверно сокращало длительность синдромов общей инфекционной интоксикации, лихорадки, поражения респираторного тракта, а так-

же уменьшало частоту развития осложнений. Не отмечено влияние Кагоцела на показатели общего анализа крови и биохимические параметры крови (билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, тимоловая проба, креатинин, мочевины, холестерин, глюкоза). Ни в одном случае применения Кагоцела не было выявлено побочного действия препарата. Профилактический прием Кагоцела приводил к снижению и прекращению циркуляции респираторных вирусов в коллективах.

В связи с пандемией гриппа, вызванной вирусом *A(H1N1)*, в июне 2009 г. в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского (Москва) и в НИИ гриппа СЗО РАМН (Санкт-Петербург) были проведены исследования вирусингибирующей активности Кагоцела в отношении пандемических штаммов вируса *in vitro*. При использовании Кагоцела отмечено дозозависимое снижение инфекционной активности вируса. Уровень противовирусного эффекта Кагоцела (в концентрации 10 мг/мл) оказался сопоставим с противовирусным действием Осельтамивира (рекомендован ВОЗ для профилактики и лечения пандемического гриппа). Было установлено выраженное ингибирующее влияние Кагоцела как на продукцию вируса гриппа *A(H1N1)*

в клеточной культуре, так и на способность вирусного потомства к репликации. В связи с этим, Кагоцел был включен в комбинацию Арбидол+Кагоцел для лечения больных пандемическим гриппом среднетяжелой и тяжелой формами [Временные методические рекомендации Минздравсоцразвития РФ, 2009 г.].

Кагоцел имеет ряд преимуществ по сравнению с другими индукторами: наилучший профиль безопасности, удобство применения, отсутствие побочных реакций. Кагоцел обладает прямым противовирусным эффектом даже будучи назначен относительно поздно, вплоть до четвертых суток от начала болезни.

Данные о высокой профилактической эффективности Кагоцела, удобная схема применения, отсутствие нежелательных явлений позволяет рекомендовать Кагоцел в качестве средства для профилактики гриппа и ОРВИ у взрослых в период сезонного и эпидемического подъема заболеваемости.

Таким образом, отечественный индуктор интерферона Кагоцел является высокоэффективным средством для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций и гриппа, вызванного разными типами и штаммами вируса, включая пандемические.

Литература

1. Galwankar S., Clem A. Swine influenza A(H1N1) strikes a potential for global disaster//J. emergenc. trauma shock. 2009. № 2. P. 99–105.
2. Рахманова А. Г. Грипп А (H1N1) Калифорния («Свиной грипп»). Клиника, диагностика, этиология: Метод. рекомендации для врачей. СПб.: АВ-Студия, 2009.
3. Грипп: Информационный бюллетень ВОЗ. 2009. № 211.
4. Жданов К. В., Львов Н. И., Жабров С. С. и др. Клиническая характеристика гриппа A/California/07/2009 (H1N1) у лиц молодого возраста//В сб.: Развитие научных исследований и надзор за инфекционными заболеваниями: Матер. междунар. конф. СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2010. С. 59.
5. Жданов К. В., Карпов А. В., Львов Н. И. и др. Клинический случай тяжелой формы гриппа A(H1N1)//Журн. инфекцион. патологии. 2010. Т. 2. № 3. С. 28–31.
6. Методические рекомендации по лечению больных тяжелой формой гриппа H1N1 (опыт работы СПб ГУЗ Клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина)/Под ред. А. Г. Рахмановой. СПб., 2009.
7. Линева И. А. Грипп A(H1N1): Стратегия выбора противовирусных препаратов для лечения гриппа и ОРВИ (Доклад на Всерос. ежегод. конгр. «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика»). СПб., 5–6 октября 2010 г. (Устное сообщение).
8. Лобзин Ю. В., Лихопоев В. П., Львов Н. И. Воздушно-капельные инфекции. СПб.: Фолиант, 2000.
9. Руководство по инфекционным болезням/Под ред. Ю. В. Лобзина. СПб.: Фолиант, 2003.
10. Львов Н. И., Войцеховская Е. М., Голованова А. К. и др. Структура острых респираторных заболеваний в организованных коллективах в эпидсезон 2003–2004 г. //В сб.: Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика вирусных инфекций. Всерос. науч. конф. СПб., 2005. С. 104–106.
11. Методические рекомендации «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа A(H1N1) для взрослых» (Минздравсоцразвития России, № 24-0/10/1-4053 от 30.06.2009).
12. Отчет о результатах клинического испытания по оценке клинической эффективности и безопасности препарата кагоцел таблетки 0,012 г для лечения гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний у взрослых. СПб.: НИИ гриппа РАМН, 2001. С. 9.
13. Отчет о проведении рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Кагоцел таблетки 0,012 г для лечения гриппа и других острых респираторных заболеваний у взрослых. СПб.: ВМА, 2001. С. 9.

**K. V. Zhdanov¹, N. I. Lvov¹, O. V. Maltsev¹, S. S. Zhabrov¹,
E. M. Voitsekhovskaya², T. M. Gudkova², E. A. Bryantseva³**

¹S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

²Scientific Research Institute of Influenza, St. Petersburg

³Louis Pasteur Scientific Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg

**Influenza A(H1N1)/California/04/2009: epidemiology,
clinical features and etiologic therapy**

2009 was marked by occurrence of new pandemic variant of influenza virus A(H1N1)/California/04/2009. The researches conducted in virology laboratory of the Russian Academy of Medical Sciences Scientific Research Institute of Influenza, have shown that this virus didn't possess determinants of high pathogenicity, which were inherent in avian flu A(H5N1) virus, and consequently wasn't high pathogenic. In St. Petersburg in 2009 23 835 cases of influenza and 1 405 719 cases of other acute respiratory viral infections are registered. The domestically produced interferon inducer Kagotsel which is highly effective for treatment and preventive maintenance of acute respiratory viral infections and influenza caused by various virus types (including pandemic) was applied.

Key words: *infectious diseases, influenza A(H1N1)/California/04/2009, epidemic, pandemic*