

На правах рукописи

ГРИШИН Игорь Станиславович

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, РАЦИОНАЛЬНАЯ
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ ГРИППА А
У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

14.01.09 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ

Научный консультант:

доктор медицинских наук профессор **Жданов Константин Валерьевич**

Официальные оппоненты:

Яковлев Алексей Авенирович, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ, кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, заведующий.

Эсауленко Елена Владимировна, доктор медицинских наук профессор, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии, заведующая.

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава РФ.

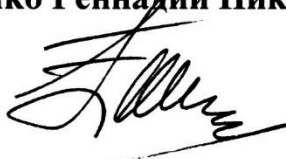
Защита диссертации состоится «19» октября 2015 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.01 при ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ и на сайте <http://vmeda.org/disser/~sovinfo/1>

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук профессор

Пономаренко Геннадий Николаевич



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. По частоте и количеству случаев грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают первое место среди инфекционных заболеваний [Литвинова О.М., 2001; Лобзин Ю.В. 2003; Рахманова А.Г. 2004; Лусс Л.В., 2007]. Заболеваемость гриппом до настоящего времени не имеет тенденции к снижению. Это обусловлено широкой распространенностью и быстрой изменчивостью возбудителя гриппа А с тенденцией к формированию более вирулентных штаммов. Ежегодно в мире гриппом и ОРВИ заболевают до 500 млн человек, в 3–5 млн случаев инфекция протекает в тяжелой форме с сотнями тысяч летальных исходов [Осидак Л.В., 2009; Лобзин Ю.В., Жданов К.В., 2011]. В Российской Федерации, заболеваемость гриппом за последние 10 лет в различные эпидемические сезоны у взрослого населения варьировала от 4,4 до 14,0 % от общей численности населения, а ежегодный экономический ущерб составлял 86% от экономических потерь, наносимых инфекционными заболеваниями в целом [Онищенко Г.Г., 2006].

Отличительной особенностью вируса гриппа А является его высокая антигенная изменчивость, что ведет к регулярному обновлению штаммов и развитию пандемий заболевания. Наиболее известны пандемии гриппа А вызванные вирусами подтипа А(Н1N1) в 1918–1920 гг. (испанка), А(Н2N2) в 1957–1958 гг. (азиатский грипп) и А(Н3N2) в 1968–1969 гг. (гонконгский грипп), которые послужили причиной смерти примерно 30 млн., 1 млн. и 800 тыс. человек соответственно [Щелканов М.Ю., 2010; 2011]. Последняя пандемия гриппа А(Н1N1)pdm09 (2009–2010 гг.) показала, какую опасность представляет эта инфекция для здоровья и жизни людей любого возраста (18,5 тыс. летальных случаев по официальным данным ВОЗ) [Яковлев А.А. и др., 2010].

Высокий уровень заболеваемости гриппом отмечается и в Вооруженных Сил Российской Федерации, где в условиях организованного коллектива активно реализуется воздушно-капельный механизм передачи инфекции [Недоборский К.В. и др., 2001]. По данным медицинской службы Министерства обороны Российской Федерации именно эпидемические подъемы заболеваемости гриппом определяют высокий показатель пневмоний у военнослужащих [Гучев И.А., 2003; Богомоллов А.Б., 2010]. Грипп и связанные с ним осложнения – одна из причин временной негодности к военной службе, снижения боеготовности [Лобзин Ю.В., Жданов К.В., 2011].

Вариабельность эпидемических процессов при гриппе А с преобладанием различных его подтипов определяет необходимость мониторинга циркулирующих респираторных вирусов, как основы планирования лечебно-профилактических мероприятий в организованных коллективах. Более того, проведение эффективной специфической профилактики гриппозными вакцинами возможно только при совпадении их штаммового состава с циркулирующими штаммами вируса. [Григорьева Е.П. и др., 2005; Nekrasova

L.S. et al., 2007; Некрасов А.В. и др., 2008; Брико Н.И., 2011; Костинов М.П. и др., 2011].

Степень разработанности темы исследования

Изучению различных аспектов гриппа А в нашей стране посвящены исследования Л.В. Осидак, В.П. Дриневского, Ю.В. Лобзина, К.В. Жданова, Н.И. Львова, В.П. Лихопоев, Е.И. Бурцевой, И.А. Ленева, О.И. Киселева, О.И. Афанасьевой, Л.В. Колобухиной, А.А. Смородцева и множеством других авторов. В зарубежной литературе грипп А описан R.A. Brigh, F.S. Dawood, J. Hsu, S.M. Zimmer, A. Moeller. Однако имеющиеся исследования не позволяют сделать однозначные выводы на ряд особенностей клинических проявлений и течения заболевания [Киселев О.И. и др., 2007; Бондаренко А.Л. и др., 2012]. Несомненный интерес представляет выявление таких особенностей у военнослужащих с учетом влияния процессов адаптации к различным условиям военной службы [Рахманов Р.С., 2000].

Существенной проблемой является повышения эффективности профилактики и терапии в связи с постоянной сменой возбудителя и резистентности вирусов гриппа А к ряду противовирусных химиопрепаратов [Бектемиров Т.А., 2003; Ленева И.А. и др., 2004; Brigh R.A. et al., 2005; 2006].

Попытка решения некоторых вышеуказанных проблем гриппа А послужило стимулом к проведению настоящего исследования.

Цель исследования. Изучить современные особенности течения, эффективность вакцинопрофилактики и противовирусной терапии гриппа А у военнослужащих.

Задачи исследования

1. Изучить этиологическую структуру гриппа А у военнослужащих за 2001–2013 гг.
2. Определить клинические особенности гриппа А, вызванного различными серотипами вируса у военнослужащих.
3. Выявить влияние специфической профилактики на характер течения гриппа А у военнослужащих.
4. Дать сравнительную оценку клинической эффективности современных противовирусных препаратов в терапии гриппа А.

Научная новизна

Особенности военной службы и широкое внедрение специфической профилактики военнослужащих изменяют этиологическую структуру гриппа А у лиц молодого возраста из организованных коллективов.

Клинические особенности гриппа А(H1N1)pdm09 характеризуются высокой частотой развития среднетяжелых и тяжелых форм (90,3%), меньшей продолжительностью основных респираторных синдромов (ринита $4,6 \pm 0,24$ дней, $p < 0,05$, бронхита $6,0 \pm 0,42$ дней, $p < 0,05$, кашля $5,4 \pm 0,29$ дней, $p < 0,05$) и меньшей частотой осложнений (10,8%). Осложнения (пневмонии) протекают более тяжелее – характерны полисегментарные (66,6%), двухсторонние (50%), пневмонии с развитием дыхательной недостаточности.

Сезонная специфическая профилактика оказывает положительный клинический эффект только при полном совпадении вакцинальных штаммов с циркулирующими уменьшая общую продолжительность лихорадки ($2,6 \pm 0,31$ дней, $p < 0,05$), продолжительность фебрильной лихорадки ($0,9 \pm 0,15$ дней, $p < 0,05$), синдрома общей инфекционной интоксикации ($4,5 \pm 0,41$ дней, $p < 0,05$) и меньшего количества осложнений (6,8%).

Противовирусные препараты с прямым механизмом действия более клинически эффективны в терапии гриппа А, чем с непрямым, в частности озельтамивир, который уменьшал общую продолжительность лихорадки ($2,6 \pm 0,30$ дня, $p < 0,05$), продолжительность фебрильной лихорадки ($1,6 \pm 0,20$ дня, $p < 0,05$), ринита ($4,5 \pm 0,62$ дня, $p < 0,05$), кашля ($3,8 \pm 0,56$ дня, $p < 0,05$), общее количество осложнений (5%) и частоту пневмоний (0%).

Препараты с опосредованным противовирусным действием в терапии гриппа А, уменьшают частоту развития осложнений при приеме 1-2 день болезни в 2 и 3 раза по сравнению с базисной терапией (интерфероны – 13%, индукторы интерферона – 5,8% против 25,5%, $p < 0,05$), при приеме препаратов на 3-5 день болезни в 2 и 4,5 раза соответственно (интерфероны – 14,2%, индукторы интерферона – 2,9% против 24,6%, $p < 0,05$).

Теоретическая и практическая значимость

Мониторинг циркулирующих респираторных вирусов в организованных коллективах позволяет определять актуальные возбудители с целью планирования лечебно-профилактических мероприятий.

При развитии двухсторонней, полисегментарной пневмонии, рекомендуется проводить диагностику на пандемический штамм вируса гриппа А.

Вакцинация оказывает клинический эффект только при полном совпадении вакцинальных штаммов с циркулирующими штаммами вируса гриппа А.

При лечении больных с гриппом А средней степени тяжести и неосложненным течением препаратами выбора являются противовирусные средства прямого действия (озельтамивир, умифеновир).

Препараты интерферона и индукторов раннего интерферона в монотерапии уменьшают частоту развития осложнений, что позволяет рекомендовать их использование в комбинации с препаратами прямого противовирусного действия.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне ретроспективного сравнительного открытого исследования и проспективного обследования с использованием клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Этиологическая структура гриппа А у военнослужащих отличается от этиологической структуры гражданских лиц.

2. Клиническое течение гриппа А у военнослужащих зависит от серотипа вируса.

3. Специфическая профилактика гриппозными вакцинами облегчает течение гриппа А при полном совпадении штаммового состава с циркулирующими вирусами.

4. Наиболее эффективными этиотропными средствами терапии гриппа А у лиц молодого возраста являются противовирусные препараты прямого действия.

Степень достоверности исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативностью выборки включенных в исследование индивидуальных регистрационных карт (ИРК), использованием современных методов исследований (вирусологических, молекулярно – генетических серологических, клинических и инструментальных), применением современных статистических методов.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены на итоговой конференции Военно-научного общества слушателей и ординаторов I факультета ВМедА (Санкт-Петербург, 2013), на XIII Конгрессе терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа России (Санкт-Петербург, 2014).

Основные положения и результаты исследования используются в практической работе клиники инфекционных болезней, в педагогическом процессе кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова и на их основе составлены Указания по профилактике диагностике и лечению ОРЗ и гриппа в Вооруженных Силах Российской Федерации, утвержденные Начальником Главного Военно-медицинского управления МО РФ (2015 г.). По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 2 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России.

Личный вклад автора

Автор настоящего диссертационного исследования принимал непосредственное участие на всех этапах работы. Диссертантом собраны и обобщены современные данные научной медицинской литературы. Соискатель принимал участие в планировании данного исследования, в разработки формализованной ИРК, заполнении ИРК (20%), в комплексном клиническом обследовании и лечении пациентов (25%), самостоятельно выполнял забор материала для вирусологических исследований и экспресс-диагностику гриппа тест-системами при поступлении пациентов в клинику (30%), а также полностью формировал базу данных, проводил статистическую обработку материала, обобщал и анализировал полученные результаты.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 44 таблицами и 4 рисунками. Список литературы включает 232 источника, из которых 164 отечественных и 68 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе «Современные данные о возбудителях гриппа А у человека, патогенез, клинических особенностях, специфической профилактике и противовирусной терапии гриппа А» (обзор литературы) представлен аналитический материал отечественных и зарубежных авторов, характеризующий эпидемиологию, клиническую картину, особенности течения, патогенез и терапию гриппа А. Отражены современные взгляды на течение, клинические особенности и осложнения при гриппе А. Приведен обзор литературы по клинической эффективности современных противовирусных препаратов.

Характеристика материалов и методов исследования. Проанализировано 659 ИРК пациентов с гриппом, находившихся на лечении в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова с января 1997 по март 2014 гг. Все обследуемые лица мужского пола, в возрасте от 18 до 25 лет (средней возраст составил 19,4 года), из организованных коллективов, с одинаковыми условиями проживания, питания и повседневной деятельности, с подтвержденным диагнозом «грипп А». Средней срок поступления в стационар от начала заболевания составил $2,6 \pm 0,07$ дня.

При обследовании больных гриппом использовали лабораторные и инструментальные методы исследования:

1. Клинические анализы крови и мочи – при поступлении (1–5 дни болезни) и при выписке (6–10 дни болезни), а при необходимости на 11–15 дни болезни и позже 15-го дня заболевания.

2. Для верификации гриппа и исключения других острых респираторных заболеваний (ОРЗ) использовали вирусологические и серологические методы исследования.

Вирусологическое исследование проводили при поступлении (в начальном периоде заболевания или в периоде разгара). Материалом для исследования были мазки-отпечатки со слизистой оболочки носа и задней стенки глотки, назофарингеальные аспираты (НФА), бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и мокрота.

Применяли методы иммунолюминисцентной микроскопии (ИЛМС), иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакция (ПЦР), методы вирусовыделения, экспресс методы.

Серологическое исследование сывороток крови проводили с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА), реакции связывания комплемента (РСК) и ИФА.

По показаниям проводили общее клиническое исследование мокроты, посев мокроты на питательные среды для выделения микрофлоры с последующим определением ее чувствительности к антибиотикам, рентгенологические исследования (в том числе, компьютерная томограмма (КТ) – по показаниям) органов грудной клетки (ОГК) и околоносовых пазух (ОНП), электрокардиографию (ЭКГ), спирографию, консультации врачей-специалистов (оториноларинголог, терапевт), лечебно-диагностические пункции (ЛДП) околоносовых пазух (ОНП).

Всем пациентам назначали базисную терапию: режим (при легкой тяжести – III, при средней – II, при тяжелой – ОРИТ), диета (№15 – при легкой и средней степени тяжести, №2 – при тяжелой степени тяжести), поливитамины, патогенетическое лечение. Противовирусные препараты прямого и опосредованного действия назначали по схемам согласно аннотациям, утвержденным фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения.

Рандомизация в исследовании. На первом этапе проводили скринирование больных ОРЗ. Больные с ОРЗ средней степени тяжести с неосложненным течением составили группу первичного изучения, а больные с ОРЗ легкой степени тяжести, тяжелой степени тяжести и осложненным течением вошли в группу исключения. На втором этапе проводили рандомизацию больных ОРЗ средней степени тяжести с не осложненным течением. Противовирусные препараты назначали согласно внутренним инструкциям по номеру истории болезни. Проводили обследование, лечение, динамическое наблюдение. После выписки больных все данные о течении заболевания переносили из истории болезни в ИРК. При получении результатов этиологической расшифровки ИРК пациентов (659 ИРК) с подтвержденным диагнозом грипп А составили группу изучения. Таким образом скринирование и рандомизация была осуществлена дважды (скринирование пациентов, ОРЗ средней степени тяжести и дальнейшая их рандомизация на терапию, после верификации гриппа А скринирование ИРК в группу изучения) (рисунок 1).



Рисунок 1 – Блок-схема скринирования пациентов, рандомизации препаратов и скринирования ИРК пациентов с гриппом А в исследование.

Данные клинического обследования, лабораторных и инструментальных исследований из ИРК переносили в базу данных, которая была сформирована в

модуле Data "Statistica for Windows". Математическое обеспечение решения задач исследования проводили с использованием пакета прикладных программ "Statistica for Windows", версия 8.0. При этом использовали модули описательной статистики – определение числовых характеристик переменных, средней арифметической (M), средней ошибки выборки (m_x), непараметрической статистики – определение различия частоты встречаемости признака в независимых выборках по критерию χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера, χ^2 с поправкой Йетса. За достоверность различия принимали (p) равный 0,05.

Особенности этиологической структуры гриппа А у военнослужащих. При анализе этиологической структуры гриппа А у военнослужащих отмечено, что грипп А(Н1N1) преобладал над гриппом А(Н3N2) в эпидемических сезонах 2006–2007 (36,7%), 2009–2010 (92,5%) и 2010–2011 (56,3%) годов. В остальные эпидемические сезоны среди военнослужащих, преобладал грипп А(Н3N2). Надо отметить, что в эпидемиологических сезонах 2005 по 2009 гг. в общей структуре гриппа преобладал грипп В.

В эпидемический сезон 2001–2002 гг. доля гриппа А(Н1N1) у военнослужащих составляла – 31,3%, на территории Северо-Западного региона – 0,8% ($p < 0,05$), гриппа А(Н3N2) – 36,5%, гриппа В – 2,2%, соответственно ($p < 0,05$).

Частота гриппа А(Н1N1) у гражданских лиц и военнослужащих в эпидемическом сезоне 2001-2002 гг. составило 0,8% и 31,3% ($p < 0,05$), 2002-2003 гг. – 22,0% и 37,4% ($p < 0,05$), в 2003-2004 гг. – 0,2% и 12,7% ($p < 0,05$), в 2004-2005 гг. – 2,0% и 33,3% ($p < 0,05$), в 2007-2008 гг. – 44,4% и 30,0% ($p < 0,05$).

На грипп А(Н3N2) в общей этиологической структуре у гражданских лиц и у военнослужащих в 2001-2002 гг. приходилось 2,2% и 36,5% ($p < 0,05$), 2002-2003 гг. – 66,0% и 39,4% ($p < 0,05$), в 2003-2004 гг. – 99,0% и 76,4% ($p < 0,05$), в 2005-2006 гг. – 63,5% и 24,0% ($p < 0,05$), в 2006-2007 гг. – 44,7% и 14,8% ($p < 0,05$), в 2007-2008 гг. – 15% и 30% ($p < 0,05$), в 2008-2009 гг. – 58,7% и 35% ($p < 0,05$), в 2010-2011 гг. – 1,0% и 42,5% ($p < 0,05$), в 2012-2013 гг. – 31,0% и 54,0% ($p < 0,05$), соответственно.

Таким образом, этиологическая структура гриппа у военнослужащих и гражданских лиц достоверно отличалась в 2001-2004 гг. и 2007-2008 гг. сезонах – по гриппу А(Н1N1) и по гриппу А(Н3N2), в 2004-2005 гг. сезоне – по гриппу А(Н1N1), в сезонах 2005-2007 гг., 2008-2009 гг., 2010-2011 гг., 2012-2013 гг. – по гриппу А(Н3N2).

Клинические особенности гриппа А, вызванного различными серотипами вируса. При сравнении гриппа А, вызванного различными серотипами, по степени тяжести выявлено, что при сезонном гриппе А(Н1N1) доля больных с легкой степенью тяжести составляла 24,6%, средней степени тяжести – 71,9%, тяжелой степени тяжести – 3,5%. При гриппе А(Н1N1)pdm09 пациентов с легкой степенью тяжести поступило 9,7%, средней степени тяжести – 84,9%, тяжелой степени тяжести – 5,4% ($p > 0,05$). При гриппе А(Н3N2) доля пациентов с легкой степенью тяжести составила 18,5%, средней степени тяжести – 78,5%, тяжелой степени тяжести – 2,7% пациентов. Отмеченные различия

были статистически не достоверны, однако при гриппе A(H1N1)pdm09 доля больных со средней степенью тяжести и тяжелой степенью тяжести была больше по сравнению с гриппом A(H1N1) сезонным и гриппом.

Для выявления клинических особенностей течения гриппа А, вызванных различными серотипами вируса, было проведено сравнение частоты и продолжительности основных синдромов и симптомов у наблюдаемых лиц.

Частота развития фебрильной лихорадки была сопоставима при гриппе A(H1N1)pdm09, A(H1N1) и A(H3N2) (85,0% против 76,3% и 81,5%, соответственно, $p > 0,05$), частота СОИИ достоверно не различались.

Продолжительность фебрильной лихорадки и синдрома ОИИ были сопоставимы в исследуемых группах. Более длительная лихорадка зарегистрирована при гриппе A(H1N1)pdm09, что может свидетельствовать о замедленной элиминации вируса ввиду отсутствия перекрестного иммунитета.

При сравнении частоты возникновения синдромов и симптомов поражения респираторного тракта при гриппе А, вызванном различными серотипами вируса, можно отметить, что при гриппе A(H1N1)pdm09 по сравнению с сезонным гриппом A(H1N1) частота встречаемости фарингита была 84,8% против 74,6% ($p > 0,05$), трахеита - 31,5% против 26,4% ($p > 0,05$), ларингита - 9,8% против 17,3% ($p > 0,05$), а при гриппе A(H3N2) по сравнению с гриппом A(H1N1)pdm09 частота возникновения фарингита составила 71,7% против 84,8% ($p > 0,05$), бронхита - 31% против 21,7% ($p > 0,05$). Различия частоты развития респираторных синдромов была не достоверной.

При гриппе A(H1N1)pdm09 в отличие от сезонного гриппа A(H1N1) отмечается меньшая продолжительность ринита ($4,6 \pm 0,24$ и $7,0 \pm 0,36$ дней, $p < 0,05$), бронхита ($6,0 \pm 0,62$ и $7,9 \pm 0,74$ дней, $p < 0,05$) и кашля ($5,4 \pm 0,29$ и $6,9 \pm 0,36$ дней, $p < 0,05$). У гриппа A(H1N1)pdm09 в отличие от гриппа A(H3N2) отмечается меньшая продолжительность кашля ($5,4 \pm 0,29$ и $6,7 \pm 0,24$ дней, $p < 0,05$). При оценке продолжительности других синдромов и симптомов поражения респираторного тракта при гриппе А, вызванном различными серотипами вируса, достоверно значимых различий не выявлено. Различия в длительности респираторных синдромов могут указывать на более легкое течение гриппа A(H1N1)pdm09 по сравнению с сезонным гриппом A(H1N1) и A(H3N2).

В связи с тем, что причиной летальных исходов при гриппе А в основном являются осложнения в виде пневмоний, мы провели сравнения продолжительности симптомов и синдромов между пациентами с гриппом А средней степени тяжести и тяжелой степенью тяжести, протекавших без осложнений и осложненные пневмонией.

При гриппе А тяжелой степени тяжести, осложненный пневмонией, по сравнению с гриппом А средней степени тяжести, не осложненный пневмонией отмечается более длительная продолжительность общей инфекционной интоксикацией и лихорадка.

При гриппе А тяжелой степени тяжести осложненный пневмонией более длительную продолжительной ринита $12,6 \pm 4,40$ дней, чем при гриппе А средней степени тяжести осложненный пневмонией $8,4 \pm 2,20$ дней ($p > 0,05$), ларингита

($8,5 \pm 2,50$ дней против 0,0 дней, $p > 0,05$), трахеита ($7,5 \pm 2,50$ дней против $5,0 \pm 1,53$ дней, $p > 0,05$), кашля ($15,6 \pm 3,10$ дней против $12,4 \pm 2,34$ дней, $p > 0,05$).

Частота развития пневмоний при гриппе А(Н1N1)pdm09 была меньше (6,5%), чем при сезонном гриппе А(Н1N1) (8,1%, $p > 0,05$) и гриппе А(Н3N2) (9,8%, $p > 0,05$). Частота возникновения острых гнойных синуситов при гриппе А(Н1N1)pdm09 составила 4,3% и была меньше, чем при сезонном гриппе А(Н1N1) и гриппе А(Н3N2) (9,1% и 9,5%, соответственно, $p > 0,05$).

Меньшее количество осложнений при гриппе А(Н1N1)pdm09 указывает на то, что у преморбидно здоровых военнослужащих грипп А(Н1N1)pdm09 протекал легче сезонного гриппа А(Н1N1) и гриппа А(Н3N2). При гриппе А(Н1N1)pdm09 общая частота осложненного течения была меньше, чем при сезонном гриппе А(Н1N1) и гриппе А(Н3N2), и составило 10,8%, 17,2% и 19,3%, соответственно ($p > 0,05$).

Несмотря на меньшую частоту осложнений при гриппе А(Н1N1)pdm09 по данным многих авторов было зарегистрировано большое количество летальных исходов от пневмоний при гриппе А(Н1N1)pdm09.

В этой связи в исследовании проанализирована зависимость частоты развития полисегментарных и двусторонних пневмоний в зависимости от серотипа вируса гриппа А.

Для сезонного гриппа А(Н1N1) и гриппа А(Н3N2) было отмечено более раннее развитие пневмоний (81,3% и 83,3%), а для гриппа А(Н1N1)pdm09 более позднее развитие пневмоний (33,3%). Односторонние пневмонии были характерны для гриппа А(Н3N2) и сезонного гриппа А(Н1N1) (100% и 93,6%), в то время как одно- и двусторонние пневмонии при гриппе А(Н1N1)pdm09 развивались с одинаковой частотой (по 50%).

При сезонном гриппе А (Н1N1) поражение 1 сегмента отмечалось в 50% случаев, 2 сегментов – в 31,3%, при гриппе А(Н3N2) – в 41,7% и 55,6%, соответственно. При гриппе А(Н1N1)pdm09 в 66,6% регистрировалось поражение 3 и более сегментов легкого.

Таким образом, при сезонных гриппах А(Н1N1) и А(Н3N2) поражением легких затрагивало 1-2 сегмента, а при пандемическом гриппе А(Н1N1)pdm09 поражение легких затрагивало чаще две стороны, пневмонии были полисегментарными и их развитие было более поздним.

Приведенные результаты исследований свидетельствуют о том, что клиническими особенностями гриппа А(Н1N1)pdm09 у молодых лиц из числа военнослужащих в отличие от сезонного гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) являются: высокая частота среднетяжелых и тяжелых форм, меньшая продолжительность ринита, бронхита, кашля, более низкая частота осложнений, однако развивающиеся пневмонии были двусторонними, полисегментарными и их развитие было более поздним.

Влияние вакцинопрофилактики на клиническое течение гриппа А у военнослужащих. В качестве критериев клинической эффективности приняли продолжительности основных синдромов гриппа, а также уменьшение частоты развития осложнений и критических состояний у больных гриппом, ранее

привитых гриппозными вакцинами. Контролем приняты продолжительность основных синдромов гриппа, частоту развития осложнений и критических состояний у больных гриппом, которые в преддверии эпидемического сезона не были привиты гриппозными вакцинами.

Продолжительность основных синдромов заболевания (общее инфекционных, поражения респираторного тракта) у привитых достоверно не отличалась от продолжительности подобных синдромов у не привитых военнослужащих, хотя и была несколько меньше. У привитых военнослужащих по сравнению с не привитыми достоверно меньшей были продолжительность бронхита ($5,4 \pm 0,52$ дня против $7,6 \pm 0,43$ дня, $p < 0,05$) и кашля ($5,8 \pm 0,24$ дня против $7,2 \pm 0,26$ дня $p < 0,05$).

В связи с отсутствием выраженного влияния предшествующей вакцинации на длительность основных синдромов и симптомов гриппа интересным представляется оценить влияние вакцинации на частоту основных осложнений гриппа.

При сравнении частоты развития осложнений гриппа у привитых в преддверии эпидемического сезона и не привитых военнослужащих достоверных различий обнаружено не было. Вакцинация не повлияла на клиническое течение гриппа, что может быть связано с тем, что заболели те вакцинированные у которых не образовались протективные титры.

Сравнительный анализ антигенного состава гриппозных вакцин и циркулировавших вирусов гриппа А(Н1N1) и А(Н3N2). Совпадение антигенов вирусов гриппа, входящих в состав гриппозных вакцин, и циркулировавших антигенных вариантов вирусов гриппа А отмечены в эпидемические сезоны 1997-1998 гг., 1999-2000 гг., 2000-2001 гг., 2001-2002 гг., 2005-2006 гг., 2008-2009 гг., 2010-2011 гг. и 2012-2013 гг.

Диссоциации (несовпадение) вакцинальных и циркулирующих штаммов отмечены в эпидемические сезоны 1998-1999 гг., 2002-2003 гг., 2003-2004 гг., 2004-2005 гг., 2006-2007 гг., 2007-2008 гг., 2009-2010 гг. и 2011-2012 гг.

Столь частое несовпадение вакцинальных и циркулирующих штаммов вирусов гриппа А может определять относительную клиническую неэффективность вакцинации у военнослужащих, отсутствие благоприятного влияния вакцинации на течение гриппа у заболевших.

Для проверки этой гипотезы провели сравнительный анализ влияния вакцинации на продолжительность основных синдромов гриппа, частоту развития осложнений при совпадении вакцинальных штаммов с циркулирующими и при несовпадении штаммового состава вакцин с актуальными штаммами вируса гриппа.

Сравнение продолжительности основных синдромов и симптомов у привитых при совпадении циркулирующих и вакцинальных штаммов и не привитых выявило положительное влияние предшествующей вакцинации на течение гриппа А. Так достоверно меньше у привитых чем у не привитых были продолжительность синдрома общей инфекционной интоксикации ($4,5 \pm 0,41$ и $6,0 \pm 0,48$ дня, $p < 0,05$), продолжительность общей ($2,6 \pm 0,21$ и $3,4 \pm 0,24$ дня,

$p < 0,05$) и фебрильной лихорадки ($0,9 \pm 0,15$ и $1,6 \pm 0,18$ дня, $p < 0,05$). Длительность респираторных синдромов гриппа у вакцинированных достоверно не изменялась.

Частота развития осложнений гриппа у привитых военнослужащих при совпадении циркулирующих и вакцинальных штаммов была меньше в 3 раза, чем у не привитых, однако достоверной разницы между привитыми и не привитыми не отмечено, что, вероятно, связано с малым количеством наблюдений.

Для оценки неспецифического влияния вакцинации гриппозной вакциной, при несовпадении вакцинальных и циркулирующих штаммов вирусов гриппа, сравнили продолжительность основных симптомов и синдромов гриппа, частоту развития осложнений у привитых и не привитых военнослужащих.

Факт предшествующей вакцинации гриппозными вакцинами, в которой не содержались антигены актуальных в каждом конкретном эпидемическом сезоне штаммов вирусов гриппа, влиял только на продолжительность синдрома ООИ и лихорадки. Так достоверно меньше у привитых, чем у не привитых, была продолжительность синдрома общей инфекционной интоксикации ($3,6 \pm 0,28$ и $4,3 \pm 0,19$ дня, $p < 0,05$), продолжительность общей ($2,5 \pm 0,22$ и $3,4 \pm 0,24$ дня, $p < 0,05$) и фебрильной лихорадки ($1,2 \pm 0,17$ и $1,8 \pm 0,20$ дня, $p < 0,05$). Предшествующая вакцинация неспецифическими гриппозными вакцинами достоверного не влияла на длительность основных респираторных синдромов гриппа.

Проведенный анализ клинической эффективности вакцинации у военнослужащих, сравнение этиологической структуры гриппа А у военнослужащих и гражданских лиц, госпитализированных в стационары, а так же сопоставление циркулировавших штаммов вирусов гриппа А и антигенного состава гриппозных вакцин в различные эпидемические сезоны позволил определить особенности эпидемического процесса при гриппе у военнослужащих и клиническую эффективность вакцинации при совпадении или несовпадении вакцинальных антигенов и циркулирующих штаммов.

Таким образом вакцинация оказывает положительный клинический эффект только при полном совпадении вакцинальных штаммов с циркулирующими уменьшая общую продолжительность лихорадки ($2,6 \pm 0,31$ дней, $p < 0,05$), продолжительность фебрильной лихорадки ($0,9 \pm 0,15$ дней, $p < 0,05$), синдрома общей инфекционной интоксикации ($4,5 \pm 0,41$ дней, $p < 0,05$) и меньшего количества осложнений (6,8%).

Оценка эффективности современных противовирусных препаратов при лечении гриппа А у военнослужащих. В данном исследовании была проведена сравнительная оценка эффективности этиотропной терапии гриппа А с применением противовирусных препаратов прямого (ремантадин, умифеновир, озельтамивир, рибавирин) и непрямого (интерферон (ИФ) и индукторы раннего интерферона (ИИФ) – тилорон, циклоферон) действия.

Оценили эффективность противовирусных препаратов прямого действия, назначенных в 1-2 день болезни, на течение гриппа А у военнослужащих: на

продолжительность общей инфекционной интоксикации (ОИИ), лихорадки, синдромов и симптомов поражения респираторного тракта и частоту осложнений (таблица 2).

Таблица 2 – Длительность синдромов лихорадки и общей инфекционной интоксикации у больных гриппом А при назначении противовирусных препаратов прямого действия с 1-2 дня болезни

Клинические синдромы	Длительность (дни), $M \pm m$				
	Базисная терапия n=118	Ремантадин n=92	Умифеновир n=23	Озельтамивир n=20	Рибавирин n=20
	1	2	3	4	5
Синдром ОИИ (продолжительность)	3,8 \pm 0,24	4,0 \pm 0,33	3,8 \pm 0,33	2,8 \pm 0,34	4,1 \pm 1,02
Лихорадка (общая продолжительность)	3,7 \pm 0,18	3,8 \pm 0,17	3,6 \pm 0,27	2,6 \pm 0,30*	3,5 \pm 0,28
Лихорадка ($T > 38,0^{\circ}\text{C}$)	2,4 \pm 0,14	2,4 \pm 0,12	1,9 \pm 0,20	1,6 \pm 0,20*	2,5 \pm 0,20

Примечание: *- достоверно меньше ($p < 0,05$) по сравнению с базисной терапией

Общая продолжительность лихорадки в группах пациентов, получавших базисную терапию, составила 3,7 \pm 0,18 дня, ремантадин – 3,8 \pm 0,17 дня ($p > 0,05$), умифеновир – 3,6 \pm 0,27 дня ($p > 0,05$), рибавирин – 3,5 \pm 0,28 дня ($p > 0,05$). При приеме озельтамивира (2,6 \pm 0,30 дня, $p < 0,05$) отмечалась достоверно меньшая продолжительность лихорадки.

Достоверных различий в продолжительность фебрильной лихорадки при применении ремантадина (2,4 \pm 0,12 дня, $p > 0,05$), умифеновира (1,9 \pm 0,20 дня, $p > 0,05$), рибавирин (2,5 \pm 0,20 дня, $p > 0,05$) по сравнению с базисной терапией (2,4 \pm 0,14 дня) не выявлено, за исключением озельтамивира (1,6 \pm 0,20 дня, $p < 0,05$).

Меньшая продолжительность синдромов общей лихорадки и фебрильно отмечено при приеме озельтамивир (2,6 \pm 0,30 дня и 1,6 \pm 0,20 дня, $p < 0,05$, соответственно).

Продолжительность ринита составила при ремантадине – 4,3 \pm 0,25 дня ($p < 0,05$) и озельтамивире 4,5 \pm 0,62 дня ($p < 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 – Длительность синдромов и симптомов поражения респираторного тракта у больных гриппом А при назначении противовирусных препаратов прямого действия с 1-2 дня болезни

Синдромы и симптомы поражения респираторного тракта	Длительность (дни), $M \pm m$				
	Базисная терапия n=118	Ремантадин n=92	Умифеновир n=23	Озельтамивир n=20	Рибавири n=20
	1	2	3	4	5
Ринит	6,1 \pm 0,33	4,3 \pm 0,25*	5,3 \pm 0,50	4,5 \pm 0,62*	4,9 \pm 1,03
Фарингит	3,8 \pm 0,24	3,7 \pm 0,23	3,3 \pm 0,42	3,3 \pm 0,51	5,1 \pm 1,24
Ларингит	5,3 \pm 1,10	3,0 \pm 0,55	-	-	-
Трахеит	3,7 \pm 0,38	2,9 \pm 0,31	2,8 \pm 0,56	2,8 \pm 0,86	-
Бронхит	6,4 \pm 0,83	4,6 \pm 0,64	8,5 \pm 3,50	4,7 \pm 2,19	4,8 \pm 1,38
Кашель	6,9 \pm 0,46	4,9 \pm 0,37*	4,8 \pm 0,66	3,8 \pm 0,56*	5,9 \pm 1,10

Примечание: *- достоверно меньше ($p < 0,05$) по сравнению с базисной терапией

Длительность кашля в группе больных, получавших базисную терапию, составила $6,9 \pm 0,46$ дня, умифеновир – $8,5 \pm 3,50$ дня ($p > 0,05$), рибавирин – $5,9 \pm 1,10$ дня ($p > 0,05$). Меньшая длительность кашля отмечена при назначении ремантадин ($4,9 \pm 0,64$ дня, $p < 0,05$) и озельтамивира ($3,8 \pm 0,56$ дня, $p < 0,05$).

При приеме озельтамивира отмечена достоверно меньшая продолжительность ринита ($4,5 \pm 0,62$ дня, $p < 0,05$) и кашля ($3,8 \pm 0,56$ дня, $p < 0,05$).

Далее оценивали эффективность противовирусных препаратов прямого действия при более позднем назначении на 3-5 день болезни.

Продолжительность ОИИ и лихорадки при назначении противовирусных препаратов прямого действия на 3-5 день болезни достоверно значимо в исследуемых группах не различалась.

Длительность ринита в группе больных, получавших базисную терапию, составила $7,9 \pm 0,42$ дня, умифеновир – $6,4 \pm 0,65$ дня ($p > 0,05$), озельтамивир – $5,0 \pm 2,00$ дня ($p > 0,05$), рибавирина – $6,3 \pm 0,45$ дня ($p > 0,05$). достоверно меньшая длительность ринита была при приеме ремантадин ($6,1 \pm 0,43$ дня, $p < 0,05$).

Отмечены отличия частоты осложнений у группы больных получавших базисную терапию – 25,5%, ремантадин – 1,1%, умифеновир – 0%, озелтамивир – 5%, рибавирин 0%.

Оценивали также частоту развития осложнений у военнослужащих, получавших противовирусные препараты прямого действия, назначенные на 3-5 день заболевания. Частота осложнений при приеме базисной терапии составила 24,6%, ремантадине – 2,9%, умифеновире – 6,7%, озелтамивире 0,0%, рибавирине 0,0%.

При оценке влияния ИФ и ИИФ на продолжительность ОИИ и лихорадки при назначении с 1-2 дня болезни достоверно значимых различий не выявлено. Продолжительность ринита в группе пациентов, получавших базисную терапию, составила $6,1 \pm 0,37$ дня, ИФ – $7,8 \pm 0,87$ дня ($p > 0,05$), ИФФ – $6,2 \pm 0,95$ дня ($p > 0,05$).

При оценке влияние ИФ и ИИФ, назначенных с 3-5 дня болезни, на продолжительность синдрома ОИИ и длительность лихорадки достоверно значимых различий не выявлено.

Продолжительность ринита у группы больных, получавших базисную терапию, составила $7,9 \pm 0,42$ дня, ИФ – $7,4 \pm 1,24$ дня ($p > 0,05$) и – ИИФ ($8,3 \pm 1,15$ дня, $p > 0,05$).

Длительность фарингита у пациентов, получавших базисную терапию, составила – $5,5 \pm 0,40$ дня, ИФ – $4,9 \pm 0,85$ дня ($p > 0,05$) и ИИФ – $6,9 \pm 1,00$ дня ($p > 0,05$). Так же можно отметить большую продолжительность трахеита при применении ИИФ ($5,9 \pm 1,00$ дня, $p > 0,05$) и большую продолжительность кашля при применении ИФ ($8,6 \pm 1,51$ дня, $p > 0,05$) и ИИФ ($8,4 \pm 1,21$ дня, $p > 0,05$). Частота осложнений в группе пациентов, получавших базисную терапию, составила 25,5%, ИФ – 13%, что меньше (в 2 раза), ИФФ – 5,8% (в 3 раза). Достоверно значимых различий в частоте возникновения осложнений при приеме ИФ и ИИФ на 1-2 день болезни не выявлено. Значимых различий нет в связи меньшим количеством осложнений в сравниваемых группах.

Достоверно значимых различий в частоте возникновения осложнений при приеме ИФ и ИИФ на 3-5 день болезни не выявлено. Частота осложнений в группе больных, получавших базисную терапию, составила 24,6%, ИФ – 14,2%, что меньше (в 2 раза), ИФФ – 2,9% (в 4,5 раза).

При сравнительной оценке влияния противовирусных препаратов на течение гриппа А, наиболее эффективными оказались противовирусные препараты прямого действия, которые назначали как с 1-2 дня так и на 3-5 день болезни. Среди противовирусных препаратов прямого действия наибольшую эффективность по сравнению с базисной терапией оказал препарат группы ингибиторов нейраминидазы – озельтамивир. При этом при назначении озельтамивира с 1-2 дня болезни, отмечено уменьшение общей продолжительности лихорадки и продолжительность фебрильной лихорадки ($2,6 \pm 0,30$ дня, $1,6 \pm 0,20$ дня, $p < 0,05$), в том числе – ринита ($4,5 \pm 0,62$ дня, $p < 0,05$) кашля ($3,8 \pm 0,56$ дня, $p < 0,05$), общего количества осложнений (5%) и отсутствие пневмоний (0%).

Препараты с опосредованным противовирусным действием (ИФ и ИИФ) существенного достоверного влияния на течение гриппа А не оказали, но уменьшили количество осложнений по сравнению с базисной терапией, вне зависимости от дня назначения.

ВЫВОДЫ

1. Этиологическая структура гриппа А у военнослужащих достоверно отличалась от этиологической структуры гриппа А у гражданских лиц в 2001-2004 гг., 2007-2008 гг. сезонах по гриппу А(Н1N1) и по гриппу А(Н3N2), в 2004-2005 гг. сезоне по гриппу А(Н1N1) и 2005-2007 гг., 2008-2009 гг., 2010-2011 гг., 2012-2013 гг. по гриппу А(Н3N2).

2. Клиническими особенностями гриппа А(Н1N1)pdm09 у госпитализированных военнослужащих в отличие от сезонного гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) являются: высокая частота среднетяжелых и тяжелых форм (90,3% против 75,4% и 81,2%, соответственно, $p > 0,05$), меньшая продолжительность ринита ($4,6 \pm 0,24$ дня против $7,0 \pm 0,36$ и $6,3 \pm 0,19$ дня, соответственно, $p < 0,05$), бронхита ($6,0 \pm 0,42$ дня против $7,9 \pm 0,74$ дня, $p < 0,05$), кашля ($5,4 \pm 0,29$ дня против $6,9 \pm 0,36$ и $6,7 \pm 0,24$ дня, соответственно, $p < 0,05$), более низкая частота осложнений (10,8% против 17,2%, 19,3%, $p > 0,05$), пневмонии были двухсторонними (50%), полисегментарными (66,6%) и их развитие было более поздним (33,3%).

3. Вакцинация при полном совпадении вакцинальных штаммов с циркулирующими уменьшала продолжительность лихорадки ($2,6 \pm 0,31$ дней, $p < 0,05$), в том числе фебрильной лихорадки ($0,9 \pm 0,15$ дней, $p < 0,05$), синдрома общей инфекционной интоксикации ($4,5 \pm 0,41$ дней, $p < 0,05$) и количество осложнений (6,8%).

4. Назначение озельтамивира по сравнению с базисной терапией уменьшало продолжительность лихорадки ($2,6 \pm 0,30$ дня против $3,7 \pm 0,18$ дня, $p < 0,05$), в том числе фебрильной лихорадки ($1,6 \pm 0,20$ дня против $2,4 \pm 0,14$ дня, $p < 0,05$), ринита ($4,5 \pm 0,62$ дня против $6,1 \pm 0,33$ дня, $p < 0,05$), кашля ($3,8 \pm 0,56$ дня

против $6,9 \pm 0,46$ дня, $p < 0,05$), общее количество осложнений (5%) и частоту пневмоний (0%).

5. Препараты интерферона и индукторов раннего интерферона при гриппе А по сравнению с базисной терапией уменьшали только частоту развития осложнений: препараты интерферона при назначении с 1-2 дня заболевания (13% против 25,5%, $p > 0,05$), при назначении на 3-5 день болезни (5,8% против 24,6%, $p > 0,05$), индукторы раннего интерферона при назначении с 1-2 дня заболевания (14,2% против 25,5%, $p > 0,05$), при назначении на 3-5 день болезни (2,9% против 24,6%, $p > 0,05$).

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всех военнослужащих следует вакцинировать от гриппа А, вакцины должны содержать штаммы вируса гриппа А, совпадающие с циркулирующими штаммами вируса гриппа А на данной территории и в данный период.

2. В случаях развития двухсторонней, субтотальной пневмонии, рекомендуется проводить диагностику на пандемический штамм гриппа А методом иммуноферментного анализа (ИФА) или полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазков-отпечатков со слизистой оболочки носа и задней стенки глотки, назофарингиальных аспиратов (НФА), бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) или мокроты.

3. Для лечения больных гриппом А целесообразно назначать препарат прямого противовирусного действия – озельтамивир 75 мг в капсулах внутрь по 1 капсуле 2 раза в сутки, курсом – 5 дней, независимо от сроков поступления.

4. При отсутствии препаратов прямого противовирусного действия для лечения больных гриппом А следует назначать препараты интерферона или индукторов интерферона (Тилорон 125 мг в таблетках внутрь по 1 таблетки в течение первого и второго дня лечения, затем по 1 таблетки через 48 часов – на 4, 6 и 7 день назначения. Меглумина акридоацетат в таблетках внутрь по 4 таблетки на прием первый и второй дни, затем по 2 таблетки на 4, 6, 8 сутки. Курс 1,5-3 г (10-20 таблеток). Кагоцел 12 мг в таблетках внутрь по 2 таблетки 3 раза в сутки. Курс 4 дня).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Требуют дальнейшего изучения динамики распространения гриппа А у военнослужащих, закономерности его появления в различные эпидемические сезоны, циркуляции разновидностей гриппа А и возможные профилактические мероприятия, с разработкой вакцин, содержащих штаммы вируса гриппа А, совпадающие с циркулирующими штаммами вируса гриппа А.

2. Для более детального анализа связи между различными серотипами гриппа А и их клиническими проявлениями требуется тщательно изучить данные о природе вирулентности и патогенности вирусов гриппа А, особенность течения заболевания и возникающих осложнений в зависимости от выделяемых в различные эпидемические сезоны вирусов гриппа А у военнослужащих.

3. Полученные данные о клинической эффективности противовирусных препаратов с прямым и опосредованным действием, большое количество

препаратов для лечения больных с гриппом А, не имеющих достаточной доказательной базы, требуют в дальнейшем проведения рандомизированных исследований, направленных на уточнение спектра применяемых в настоящее время противовирусных препаратов для лечения больных гриппом А.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гришин, И.С. Этиология аденовирусных заболеваний в организованных коллективах / К.В. Жданов, Н.И. Львов, И.С. Гришин, О.В. Мальцев, С.С. Жабров, А.К. Голованова, М.М. Писарева, А.В. Задонска // *Инфекционные болезни*. – 2012. – Т. 10. – № 1. – С. 228.

2. Гришин, И.С. Клинические и иммунологические особенности гриппа, вызванного вирусным штаммом В/Виктория/2/87 / Н.И. Львов, О.В. Мальцев, С.С. Жабров, И.С. Гришин, Е.В. Передельский // *Терапевтическая школа С.П.Боткина и ее вклад в развитие отечественной клинической медицины: Материалы Научно-практической конференции с международным участием*. – СПб.: Издательство “Человек и здоровье”, 2012 – С.64.

3. Гришин, И.С. Дифференциально-диагностические критерии первично вирусных и вторично бактериальных пневмоний / Н.И. Львов, О.В. Мальцев, И.С. Гришин, Е.В. Передельский // *Инфекционные болезни / Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 25-27 мая 2013 г.)* – 2013, Т. 11. – № 1. – С. 240 – 241.

4. Гришин, И.С. Специфическая лабораторная диагностика острых респираторных вирусных заболеваний у военнослужащих в эпидемический сезон 2012-2013 годов / Н.И. Львов, О.В. Мальцев, И.С. Гришин, Е.В. Передельский // *Микробиология: от микроскопа до нанотехнологий: материалы юбилейной научно-практической конференции*. – СПб., ВМедА, 2013. – С. 51–52.

5. Гришин, И.С. Организация оказания медицинской помощи больным ОРЗ в эпидемический период в условиях многопрофильного медицинского учреждения / К.В. Жданов, С.М. Захаренко, Н.И. Львов, О.В. Мальцев, И.С. Гришин, Е.В. Передельский, Д.М. Шахманов, С.С. Жабров, И.С. Дамбаев, Е.Н. Куделка, Т.М. Зубик // *Многопрофильная клиника XXI века. Современные технологии в эндовидеохирургии: тезисы Международной научно-практической конференции / Под ред. С.С. Алексанина* – СПб., 2013. – С. 85–88.

6. Гришин, И.С. Грипп В: Особенности клинической картины и этиотропной терапии / О.В. Мальцев, И.С. Гришин, Е.В. Передельский, Н.И. Львов, К.В. Жданов // *Журнал инфектологии*. – 2013. – Т.5. – №3. – С. 28 -34.

7. Гришин, И.С. Клинико-эпидемиологическое значение аденовирусной инфекции у военнослужащих / Н.И. Львов, К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, И.С. Гришин, О.В. Мальцев, Е.В. Передельский // *Военно-медицинский журнал*. – 2013. – № 8. – С. 19 – 25.

8. Grishin I. S. Flu before-, post- and pandemic: old problems – new decisions / K.V. Zhdanov, Lvov N. I., Maltsev O.V., Grishin I. S. // *Military health care in regional military, climatic, epidemiological environment: scientific abstracts*. – SPb.: «People&Health», 2012. – P. 152 –153.