**Введение**

Первооткрывателем вирусов является Ивановский Дмитрий Иосифович – выпускник кафедры физиологии растений Петербургского университета. 12 февраля 1892 г. он доложил о результатах своих опытов с возбудителем табачной мозаики. К настоящему моменту описано множество различных вирусов бактерий, растений и животных. Однако наибольшую социальную значимость представляют вирусы, которые являются возбудителями опасных инфекционных болезней человека: вирус иммунодефицита, вирусы гепатитов B и С, полиомиелита, клещевого энцефалита и многие другие.

Неоднозначную оценку в обществе вызвала пандемия вируса гриппа А (H1N1) 2009 г., получившего название «свиного гриппа». Данный вирус впервые появился в апреле 2009 г. в Калифорнии и Мексике и быстро распространился по всему миру, вызвав первую в XXI веке пандемию вируса гриппа (1, 2). Данный вирус гриппа является тройным реассортантом: он содержит в себе гены вирусов гриппа свиней, человека и птиц. Наибольшим родством по антигенной структуре он обладает с вирусами свиней (3). В отличие от так называемого «птичьего гриппа», вспышки которого регистрировались 2005–2007 годах, вирус гриппа А (H1N1) обладал способностью к передаче от человека к человеку. Необычайная скорость распространения вируса по планете стала причиной для объявления Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) 6 уровня пандемической угрозы уже 11 июня 2009 г. Серьезные опасения вызвали первичные данные уровню смертности от «свиного» гриппа. В Мексике он был оценен в 10,5%. Однако позднее после адаптации методов лабораторного подтверждения к новому вирусу этот показатель был существенно снижен. В то же самое время в ряде средств массовой информации, а так же и в профессиональном сообществе, высказывалась точка зрения о сильном преувеличении опасности развивающейся пандемии вируса гриппа А (H1N1). В частности появилось мнение о том, что она «придумана» крупными фармацевтическими концернами. На данный момент, по истечении двух волн циркуляции пандемического вируса гриппа, можно дать более объективную оценку произошедшим событиям.

**1. Краткие сведения о вирусе гриппа А**

По структуре внутренних белков вирионов (NP и M1) вирусы гриппа подразделяются на три типа: А, В и С (здесь и далее по 4). Вирусы гриппа А циркулируют не только среди людей, но и среди животных (лошадей, свиней, птиц, китов и т.д.). На поверхности вирусных частиц гриппа имеются «шипы». Они представляют собой два основных антигена вируса – гемагглютинин (HA или Н) и нейраминидазу (NA или N). Описано 13 подтипов гемагглютинина (Н1-Н13) и 9 подтипов нейраминидазы (N1-N9). Для человека наибольшее значение имеют три подтипа гемагглютинина (H1-H3) и два подтипа нейраминидазы (N1 и N2).

Вирусы гриппа А характеризуются постоянной изменчивостью своих антигенов. Это свойство имеет важнейшее эпидемиологическое значение. Результатом антигенной изменчивости являются периодически возникающие обширные эпидемии гриппа, которые в некоторых случаях приобретают глобальный характер, т.е. становятся пандемиями. Эпидемии гриппа возникают в результате появления новых антигенных вариантов вируса, которые способные преодолевать сформировавшийся у людей иммунологический барьер, образовавшийся в результате циркуляции предшествующих штаммов. Несмотря на то, что иммунологическая память к гриппу у человека очень продолжительная, каждый новый эпидемический сезон появляются такие штаммы гриппа, против которых иммунологическая защита не эффективна. Выделяют два типа антигенной изменчивости вируса гриппа: антигенный шифт и антигенный дрейф. В результате антигенного шифта появляются вирусы новых подтипов. Подобные события были зарегистрированы ранее в 1918 г. (H1N1), в 1957 г. (H2N2), в 1968 г. (H3N2) и в 1977 г. (H1N1). Антигенный дрейф приводит к образованию новых вариантов вирусов в пределах подтипа. В результате этого процесса вирус гриппа ежегодно вызывает эпидемические вспышки.

Клиническая картина заболевания гриппом выражается в появлении у пациентов следующих симптомов: лихорадка, кашель, чихание, боль в горле, мышечные и суставные боли, головная боль, общая слабость, недомогание, сонливость. По сравнению с сезонным гриппом, пандемический грипп H1N1 с более высокой частотой вызывал появление более тяжелых симптомов, таких как диарея, рвота, нарушение функции почек, дыхательная и сердечная недостаточность, неврологические осложнения. Было показано, что пандемический вирус гриппа вызывал чрезмерную реактивность иммунной системы («цитокиновый шторм») (5, 6). С этим явлениям связывают появление почечной недостаточности и системного поражения органов при гриппе.

**2. Пандемии гриппа в новейшей истории человечества**

В новейшей истории описано 6 случаев пандемий: русский грипп H2N2 (1889 г.), гонконгский грипп H3N8 (1900 г.), «испанка» H1N1 (1918 г.), азиатский грипп H2N2 (1957 г.), гонконгский грипп H3N2 (1968 г.) и современный «свиной» грипп H1N1 (2009 г.). В табл. 1 приведены характеристики пандемий гриппа, имевших место за последние 100 лет. Из приведенных данных можно сделать вывод, что пандемии гриппа носят периодический характер. Это дает основание специалистам прогнозировать появление новых массовых вспышек заболевания гриппа. Наблюдение за случаями инфицирования людей «птичьим» гриппом в 2005–2007 гг. послужило поводом для объявления ВОЗ данного периода предпандемическим (6, 8). Основной мониторинг производился за вирусами животных, вызывающих региональные вспышки (6, 7). Однако пандемия гриппа 2009 г. Принесла много неожиданностей. Прежде всего, никто из специалистов не ожидал появления вируса подтипа H1N1, основное внимание было сфокусировано на птичьи вирусы H5N1 и в меньшей степени вирусам H7, H9 и H2. Вызвало удивление также и тройственное происхождение вируса – от вирусов гриппа птиц, свиней и человека. Кроме того, он обладал повышенным уровнем патогенности и с высокой частотой вызывал осложненные формы заболевания (5, 6).

**3. Статистические характеристики заболеваемости вирусом гриппа А/H1N1**

Характерной чертой пандемического гриппа, вызванного вирусом А (H1N1), является более высокая частота заболеваемости детей и молодых людей, по сравнению с более старшими возрастными группами (9). Исследования в США показали, что хотя возраст заболевших колебался от 3 месяцев до 81 года, однако 60% пациентов были в возрасте 18 лет и младше (10). Такое возрастное распределение заболевших объясняется наличием иммунологической памяти у лиц старше 60 лет к вирусам подтипа H1N1. Эти люди контактировали с вирусом гриппа H1N1, вызвавшим пандемию в начале XX века. В результате сформировавшаяся в ранние годы их жизни иммунологическая память оказалась частично эффективной против нового вируса.

В 2–5% случаях заболеваний вирусом гриппа H1N1 в США и Канаде и в 6% случаев в Мексике пациентам требовалась госпитализация. Пятая часть из этих пациентов была помещена в отделения интенсивной терапии. Большая часть этих людей имела различные патологии, предрасполагающие к более тяжелому течению болезни, такие как сердечно-сосудистые и аутоиммунные заболевания, ожирение, респираторные заболевания, включая астму, диабет и рак (6). Астма является наиболее значимым фактором, предрасполагающим к осложненному течению заболевания. Тяжелые формы гриппа у изначально здоровых людей приводили к появлению легочной недостаточности, которая часто сопровождалась недостаточностью других органов.

Табл. 1. Пандемии гриппа за последние 100 лет

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Пандемия | Годы | Подтип вируса гриппа А | Число инфицированных людей | Количество смертельных исходов | Смертность (%) |
| «Испанка» | 1918–1919 | H1N1 | ~ 1 млрд. | 50 млн. | >2,5% |
| Азиатский грипп | 1957 | H2N2 | ~ 0,5 млрд. | 2 млн. | > 1.2 |
| Гонконгский грипп | 1968–1969 | H3N2 | До 0,5 млрд. | 0,5–1 млн. | <0,1% |
| «Свиной» грипп | 2009–2011 | H1N1 | Более 100 млн. | Более 120 тыс. | 0,8–2,4% |

Беременные женщины, особенно на 2 и 3 треместре беременности, находились в группе высокого риска тяжелого течения гриппа, вызванного H1N1 (12, 13). В США примерно трети беременных женщин, с подтвержденной инфекцией H1N1, требовалась госпитализация вследствие острого респираторного синдрома. 22% из них потребовалось помещение в отделение интенсивной терапии, а 8% погибли (14).

В Южной Африке большинство летальных случаев заболевания Н1N1 связано с сопутствующей ВИЧ-инфекцией у пациентов. Однако треть погибших от болезни там людей были клинически здоровыми. В Нью-Йорке и Милуоки от гриппа Н1N1 в среднем погибал 1 человек из 4000 заболевших, 1 из 400 требовалось помещение в отделение интенсивной терапии и 1 из 70 – помещение на стационарное лечение (15). В Аргентине частота госпитализации детей, с подтвержденным заболеванием H1N1, была в 2 раза выше, чем в предыдущий год с заболеванием сезонным гриппом. Из 251 госпитализированного ребенка с H1N1, 19% были помещены в отделение интенсивной терапии, 17% потребовалась искусственная вентиляция легких и 5% погибли (в 10 раз больше, чем от сезонного гриппа).

На 28 марта 2010 г. ВОЗ официально подтвердила 17 483 смерти людей с лабораторно подтвержденным заболеванием гриппом H1N1. Это число значительно меньше, чем ежегодно регистрируется смертей от сезонного гриппа. Приближенная оценка смертности может достигать нескольких сотен тысяч, как показано в табл. 1. Трудности с точностью измерения данного показателя связаны с очень широким распространением инфекции и невозможностью всегда и везде точно подтверждать инфицирование гриппом именно подтипа Н1N1.

**4. Разработка вакцин против пандемического гриппа H1N1**

В настоящее время вакцинация является наиболее эффективным способом предотвращения распространения гриппа и уменьшения тяжести вызываемого им заболевания. Однако данный подход оказался неэффективным при распространении пандемического вируса гриппа в 2009 г. Вновь появившийся вирус сильно отличался от современных сезонных штаммов гриппа, поэтому вакцины, изготовленные на основе последних, не предоставляли человеку никакой защиты против него. Непосредственно процесс изготовления противогриппозной вакцины представляет собой трудоемкую техническую задачу. Кроме того, оценка иммуногенности и безопасности новой вакцины требует значительных временных затрат. Еще одна проблема состояла в недостатке производственных мощностей предприятий, изготавливающих тривалентные сезонные гриппозные вакцины. На июнь 2009 г. во всем мире можно было произвести 876 млн. доз в год. На производство необходимого количества доз для вакцинации всего населения ушли бы годы. Было не ясно необходимое количество доз для эффективной вакцинации (одна или две).

Впервые вакцинация против пандемического гриппа была произведена в Китае (16). Приоритет в вакцинации получили работники здравоохранения и беременные женщины. Кроме того, одними из первых были вакцинированы дети и лица с сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, включая астму, страдающие диабетом и аутоиммунными заболеваниями.

**5. Эффективность противовирусных препаратов**

Лабораторные и генетические исследования показали, что пандемический вирус гриппа А (H1N1) является чувствительным к противовирусным препаратам, ингибирующих активность вирусной нейраминидазы (осельтамивир и занамивир), но устойчивым к действию адамантанов (17). Лечение осельтамивиром эффективно в первые 36 ч после инфекции. Однако было выделено более 160 вирусных изолятов, нечувствительных к данному препарату. Такие вирусы встречались спорадически, не было получено свидетельств их широкого распространения. Большинство случаев появления остельтамивир-устойчивых штаммов связано с применением данного препарата для профилактики гриппа.

В настоящее время ведется разработка новых противовирусных препаратов на основе нейтрализующих моноклональных антител широкой реактивности. Антитела – молекулы, вырабатываемые в организме человека и животных в ответ на инфекцию. Они обладают способностью специфично связываться с характерными для патогена молекулярными структурами на его поверхности. Появление антитела против гемагглютинина вируса гриппа в сыворотке крови и на поверхности слизистых оболочек дыхательных путей является главным критерием оценки эффективности гриппозных вакцин. Несмотря на высокую вариабельность антигенов вируса гриппа, они имеют ряд участков, которые являются общими для всех. Антитела, «узнающие» эти участки называются кросс-реактивными. Связывание нейтрализующих антител с вирусной частицей приводит к ее инактивации. Наличие у человека кросс-реактивных нейтрализующих антител против гриппа способствовало бы его полной защищенности от инфекции или существенному снижению ее интенсивности. Однако естественные антитела к гриппу, в случае отсутствия иммунологической памяти, появляются примерно на 14 день после инфекции или вакцинации. Кроме того, они редко обладают кросс-реактивными свойствами; только после 40 лет у людей может быть диагностировано наличие таких антител. Введение кросс-реактивных нейтрализующих антител человеку в случае тяжелых форм гриппа может резко облегчить течение заболевания. Было показано, что такая процедура защищает мышей при инфекциях летальными дозами вирусов гриппа H1N1 и H5N1 (18).

**6. Меры подготовки к возможной пандемии в предпандемический период в Китае и Сингапуре**

Как уже было сказано выше, наблюдение за вспышками «птичьего» гриппа предоставили основания ВОЗ для объявления период 2005–2007 гг. предпандемическим (6, 8). В данный момент мы можем проанализировать меры противодействия развитию вирусных пандемий, предпринятые в странах, пострадавших от эпидемии атипичной пневмонии. В Китае с 2003 по 2004 гг. было зарегистрировано 3 вспышки заболевания острым респираторным синдромом (serve acute respiratory syndrome, SARS). Установлено, что первая и вторая вспышки атипичной пневмонии вызывались SARS-ассоциированными коронавирусами. Заражение человека происходило при контакте с дикими животными, используемыми в пищу (пальмовыми куницами и др.). Данную коронавирусную инфекцию и пандемический грипп объединяет четыре главных свойства: 1) животное происхождение; 2) воздушно-капельный путь заражения; 3) возможность распространения от человека к человеку; 4) повышенная патогенность.

Одной из первых мер, предпринятых правительством Китая для сдерживания распространения возбудителя SARS среди людей, была минимизация контакта людей с естественным источником коронавируса. Наложено жесткое административное регулирование на сферу торговли дикими животными. Запрещено выращивание, торговля и забой диких животных, употребляемых в пищу (19). Разработана система идентификации людей, инфицированных SARS. Она учитывала как клинические проявления заболевания (лихорадка, пневмония и т.д.), так и лабораторные методы подтверждения диагноза и выявления бессимптомных форм заболевания (RT-PCR, иммунофенотипирование, анализ сывороток на наличие антител к коронавирусам и вирусам гриппа птиц) (20).

Начиная с 2003 г., власти Китая начали вести работу по совершенствованию законодательства в области надзора и предупреждения распространения инфекционных заболеваний, а также начали подготовку к возможным чрезвычайным ситуациям, связанным с инфекционными заболеваниями. Была создана национальная информационная сеть, покрывающая на 2008 г. 100% экономически развитых провинций на востоке страны, и 75% районных центров на всей территории. Благодаря этой сети стало возможно отслеживать распространение 20 инфекционных заболеваний (включая атипичную пневмонию) по всей стране. Период времени между подтверждением диагноза пациента и доступностью информации о нем в сети составлял около 2 ч. Техника и стратегия наблюдений была выполнена согласно рекомендациям ВОЗ.

Одной из острых проблем атипичной пневмонии является воздушно-капельный путь распространения. Анализ временного и пространственного распространения вспышек атипичной пневмонии показал, что именно способ распространения обусловил их массовость (21). Была показана линейная зависимость между временем, которое проводил пациент дома после проявления первых симптомов заболевания и риском вторичных вспышек заболевания среди контактировавших с ним лиц (22). Особую опасность воздушно-капельные инфекции представляют внутри больниц, т.к. они могут быстро распространяться среди незараженных пациентов и медицинского персонала. Для предотвращения нозокомиальных (внутрибольничных) вспышек были изменены многие требования к условиям содержания больных в медицинских учреждениях. Например, увеличено расстояние между койками, изменены параметры вентиляции помещений и правила поведения медицинского персонала при обнаружении у себя симптомов заболевания (23).

В Китае были введены ежегодные специализированные курсы повышения квалификации для медицинского персонала с акцентом на диагностику и оповещение о случаях инфекционных заболеваний. В дальнейшем данная практика была распространена и на государственных служащих. Были произведены крупные финансовые вложения в совершенствование инфраструктуры системы здравоохранения, контроля и надзора заболеваемости.

В 2003 г. Сингапур сильно пострадал от эпидемии SARS: с марта по май было зарегистрировано 238 подтвержденных случаев атипичной пневмонии, 33 пациента скончались (24). Для уменьшения ущерба возможных новых гриппозных пандемий Министерство здравоохранения Сингапура разработало национальную программу противодействию пандемии вируса гриппа (25). Она включала в себя три основных направления: 1) эффективный надзор за заболеваемостью, 2) смягчение течения пандемии и 3) вакцинация населения. При наступлении пандемии планировалось достигнуть трех результатов: 1) поддержание работоспособности всех необходимых медицинских служб, 2) снижение смертности и заболеваемости с помощью медикаментозного лечения населения и 3) замедление и ограничение распространения волн пандемического гриппа на объекты здравоохранения.

Для оптимальной подготовки к наступлению гриппозной пандемии необходимо было провести моделирование ее течения: определить количество пациентов, которые будут нуждаться в амбулаторном лечении или госпитализации, и спрогнозировать уровень смертности. Для этих целей Министерство здравоохранения использовало программное обеспечение, разработанное в Центре по Контролю заболеваемости США (US CDC) на основе гриппозной пандемии 1968 г. (26). По аналогии с пандемией 1918 г. было сделано предположение, что новая пандемия будет состоять из 2 или более волн заболеваемости, длящихся 6 недель с промежутком в 3–9 месяцев. Еще одно предположение заключалось в том, что источник пандемии будет находиться за пределами Сингапура. Пандемия будет распространяться быстро и с высокими уровнями заболеваемости и смертности и достигнет страны через несколько дней или недель. Приготовление пандемической вакцины займет 4–6 месяцев, поэтому в первое время ингибиторы нейрамидазной активности (осельтамивир) будут единственным средством противодействия гриппу.

Медицинское противодействие пандемии гриппа заключается в эффективной диагностике и лечении инфицированных людей. Основной упор в диагностике пандмического гриппа был сделан на ПЦР (на «птичий» грипп), а лечение должно проводиться с помощью осельтамивира и других симптоматических препаратов. Были разработаны критерии, по которым пациенты с тяжелыми формами гриппа должны были быть помещены в отделения интенсивной терапии.

Надзор в предпандемический период должен заключаться в выявлении пациентов с симптомами пневмонии, которые контактировали с дикими птицами в странах, подвергшихся удару пандемии гриппа. В случае подтверждения диагноза, данные пациенты должны быть помещены в специализированные комнаты с пониженным давлением больницы Тан Ток Сенга. Отслеживание контактов инфицированных людей и помещение их в карантин активно использовались в ходе эпидемии атипичной пневмонии в 2003 г. (24). Благодаря этим мерам, возможно, было предотвращено массовое распространение «птичьего» гриппа. Люди, контактировавшие с инфицированными лицами, получали 10-дневное профилактическое лечение остельтамивиром.

Одна из важнейших проблем гриппозных пандемий состоит в том, что крайне большому числу пациентов потребуется амбулаторное лечение или госпитализация в короткий промежуток времени. Вследствие этого учреждения здравоохранения будут перегружены. Изначально предполагалось, что 18 государственных клиник возьмут на себя функцию лечения амбулаторных больных, а частные клиники будут обслуживать больных по отличным от гриппа медицинским показаниям. Однако позже было решено, что и частные клиники возьмут на себя функцию лечения амбулаторных больных гриппом по трем причинам: 1) по дороге в удаленные государственные клиники люди с подозрением на грипп будут заражать других; 2) пациенты, зараженные гриппом и страдающих от других заболеваний, при посещении частных клиник будут заражать других посетителей; 3) персонал частных клиник может быть также полезен при борьбе с пандемией вируса гриппа. Пациентам с хроническими заболеваниями должны быть выданы их рецептурные препараты на более длительный срок, чем обычно (например, на 3 месяца). Это позволит им меньше посещать клиники, чтобы не контактировать с больными гриппом.

Все больницы (частные и государственные) должны будут обеспечивать медицинской помощью инфицированных людей во время пандемии гриппа. Они должны будут предоставить как можно больше свободных мест для размещения больных гриппом. В больницах был разработан план действий на случай пандемии, в том числе определена возможность увеличения штата медицинского персонала. Критическим ресурсом при пандемии будет количество мест в отделениях интенсивной терапии и число квалифицированного персонала. Высказывались надежды о том, что массовое применение остельтамивира поможет снизить необходимое количество мест в отделениях интенсивной терапии на 50%.

В Сингапуре был создан национальный запас осельтамивира для борьбы с пандемией гриппа. В отличие от занамивира, вводимого ингаляционным путем, осельтамивир принимается перорально. Поэтому именно он стал основой национального запаса ингибиторов нейраминидазы. Предполагалось, что в случае пандемии, каждый человек получит 4 упаковки осельтамивира, что достаточно для 6 дней профилактики (продолжительность первой волны пандемии). Таким образом, объем национального запаса должен составить 1 050 000 упаковок препарата по 10 капсул (75 мг) в каждой. Заказ на его закупку был сделан в 2004 г., он был выполнен уже в 2005 г. Дополнительно 40 000 упаковок осельтамивира получило министерство здравоохранения для защиты 2 500 человек персонала.

Многие респираторные инфекции (рино- и аденовирусные) имеют сходное клиническое проявление с гриппом. Поэтому были разработаны четкие критерии, по которым врачи могли выдавать препарат. Лицам с мягкими проявлениями респираторного заболевания должно быть рекомендовано лечение на дому. Также была разработана система учета выдачи остельтамивира, чтобы избежать возможности спекуляции данным препаратом.

В 2005 г. был сделан запас небольшого количества занамивира (50 000 курсов лечения) ввиду появившихся сообщений о приобретении вирусом H5N1 устойчивости к осельтамивиру.

В 2005 г. в Сингапуре был сделан запас из 10 млн. доз пандемической гриппозной вакцины из расчета 2 дозы на человека. При появлении нового пандемического вируса на создание новой вакцины против него может уйти от 4 до 6 месяцев. Данный запас вакцины, в случае ее кросс-реактивности с пандемическим вирусом, может частично защитить население от первой волны пандемии. Также был сделан необходимый запас индивидуальных средств защиты для медицинского персонала: масок, перчаток, халатов и т.д.

При возникновении пандемии за пределами Сингапура его пограничный контроль должен предпринять попытку отсрочить проникновение нового штамма вируса на территорию государства. Опыт борьбы с эпидемией SARS показал эффективность процедуры измерения температуры и общей оценки состояния здоровья у въезжающих в страну людей. В зависимости от тяжести пандемии, могут быть введены дополнительные ограничения на въезд, включая введение визового режима и карантина для всех въезжающих, в том числе и для резидентов страны.

**Заключение**

Первая в XXI веке пандемия гриппа показала, что мировое сообщество во многом оказалось не готово к ней. Во-первых, не оправдались прогнозы по появлению пандемического вируса подтипа Н5. Во-вторых, оказалось, что удержать высоковирулентный штамм вируса гриппа от распространению по миру невозможно. В-третьих, было невозможно даже в ожидаемее 4–6 месяцев получить и испытать вакцину против нового штамма гриппа. В-четвертых, единственным средством защиты от нового вируса оказались блокаторы нейраминидазной активности, в основном осельтамивир, что способствовало появлению устойчивых к данному препарату штаммов. В итоге, значимый вес в противостоянии пандемии приобрели административные меры.

**Список литературы**

1. Update: novel influenza A (H1N1) virus infections–worldwide, May 6, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58:453–8.
2. Scalera NM, Mossad SB. The first pandemic of the 21st century: a review of the 2009 pandemic variant influenza A (H1N1) virus. Postgrad Med 2009; 121:43–7.
3. Massingale S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med. 2009 Jun 18; 360 (25):2605–15. Epub 2009 May 7.
4. Александрова ГИ, Климов АИ. Живая вакцина против гриппа. СПб.: Наука, 1994. 151 с.
5. Киселев ОИ, Ершов ФИ, Быков АТ, Покровский ВИ. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения. СПб-Москва-Сочи 2010; с. 97.
6. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med. 2009 Nov 12; 361 (20):1935–44. Epub 2009 Oct 8.
7. United States Center for Desease Control and Preventation. May 14, 2009. Interium guidance for infection control care of patients with confirmed or suspected novel influenza A (H1N1) virus infection in healhcare setting.
8. E627K acquisition in swine H1N1 raises pandemic concerns. Recombionics commentary 11:37. June 18, 2009.
9. Kwan-Gett TS, Baer A, Duchin JS. Spring 2009 H1N1 influenza outbreak in King County, Washington. Disaster Med Public Health Prep. 2009 Dec; 3 Suppl 2:S109–16.
10. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med. 2009 Jun 18; 360 (25):2605–15. Epub 2009 May 7.
11. Киселев ОИ. Геном пандемического вируса гриппа А/H1N1v-2009. – М.: Издательство «Димитрейд График Груп», 2011. – 164 с.
12. Peiris JS, Poon LL, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. J Clin Virol. 2009 Jul; 45 (3):169–73. Epub 2009 Jun 11.
13. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelli L, MacFarlane KF, Shu B, Olsen SJ; Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet. 2009 Aug 8; 374 (9688):451–8. Epub 2009 Jul 28.
14. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA; California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. N Engl J Med. 2010 Jan 7; 362 (1):27–35. Epub 2009 Dec 23.
15. Presanis AM, De Angelis D; New York City Swine Flu Investigation Team, Hagy A, Reed C, Riley S, Cooper BS, Finelli L, Biedrzycki P, Lipsitch M. The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, from April to July 2009: a Bayesian analysis. PLoS Med. 2009 Dec; 6 (12):e1000207. Epub 2009 Dec 8.
16. Presanis AM, De Angelis D; New York City Swine Flu Investigation Team, Hagy A, Reed C, Riley S, Cooper BS, Finelli L, Biedrzycki P, Lipsitch M. The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, from April to July 2009: a Bayesian analysis. PLoS Med. 2009 Dec; 6 (12):e1000207. Epub 2009 Dec 8.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 May 1; 58 (16):433–5.
18. Koudstaal W, Koldijk MH, Brakenhoff JP, Cornelissen LA, Weverling GJ, Friesen RH, Goudsmit J. Pre – and postexposure use of human monoclonal antibody against H5N1 and H1N1 influenza virus in mice: viable alternative to oseltamivir. J Infect Dis. 2009 Dec 15; 200 (12):1870–3.
19. Zhong NS, Zeng GQ. Pandemic planning in China: applying lessons from severe acute respiratory syndrome. Respirology. 2008 Mar; 13 Suppl 1:S33–5.
20. Che XY, Qiu LW, Pan YX, Wen K, Hao W, Zhang LY, Wang YD, Liao ZY, Hua X, Cheng VC, Yuen KY. Sensitive and specific monoclonal antibody-based capture enzyme immunoassay for detection of nucleocapsid antigen in sera from patients with severe acute respiratory syndrome. J Clin Microbiol. 2004 Jun; 42 (6):2629–35.
21. Yu IT, Li Y, Wong TW, Tam W, Chan AT, Lee JH, Leung DY, Ho T. Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. N Engl J Med. 2004 Apr 22; 350 (17):1731–9.
22. Wilson-Clark SD, Deeks SL, Gournis E, Hay K, Bondy S, Kennedy E, Johnson I, Rea E, Kuschak T, Green D, Abbas Z, Guarda B. Household transmission of SARS, 2003. CMAJ. 2006 Nov 7; 175 (10):1219–23.
23. Yu IT, Xie ZH, Tsoi KK, Chiu YL, Lok SW, Tang XP, Hui DS, Lee N, Li YM, Huang ZT, Liu T, Wong TW, Zhong NS, Sung JJ. Why did outbreaks of severe acute respiratory syndrome occur in some hospital wards but not in others? Clin Infect Dis. 2007 Apr 15; 44 (8):1017–25. Epub 2007 Mar 9.
24. Goh KT, Cutter J, Heng BH, Ma S, Koh BK, Kwok C, Toh CM, Chew SK. Epidemiology and control of SARS in Singapore. Ann Acad Med Singapore. 2006 May; 35 (5):301–16.
25. Cutter J. Preparing for an influenza pandemic in Singapore. Ann Acad Med Singapore. 2008 Jun; 37 (6):497–503.
26. Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA. FluAID 2.0. Available at: http://www.cdc.gov/flu/tools/fluaid/. Accessed December 2007.