

6. Костинов М.П. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. М.: МдВ, 2006.
7. Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. Vaccine. 2001; 19.
8. Ревич Б.А., Авалиани С.Л., Тихонова Г.И. Экологическая эпидемиология. М.: Академия, 2004.
9. Менчинская О.В. Эколого-геохимические аспекты техногенного загрязнения металлургических центров (на примере Владикавказа). Автореф. дис. ... канд. геол.-минерал. наук. М., 2004.
10. Дзеранова Р.Г. Особенности клинико-иммунологической и аллергологической характеристики детского населения Северной Осетии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
11. Proietti E, Bracci L, Puzelli S et al. Type I IFN as a natural adjuvant for a protective immune response: lessons from the influenza vaccine model. J. Immunol. 2002; 169: 375–383.
12. Колобухина Л.В. Виферон в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций. РМЖ. 2003; 11 (5): 306–308.
13. Чеботарева Т.А. Комбинированный метод профилактики гриппа и ОРВИ у детей. Детские инфекции. 2004; 7 (2): 34–37.
14. Gutterman JU. Cytokine therapeutics: lessons from interferon alpha. PNAS USA. 91–98.
15. Методы определения показателей качества иммунологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа: Методические указания, введенные в действие Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ. М., 2004.

© Коллектив авторов, 2009

А.Л. Заплатников¹, Е.И. Бурцева², Л.М. Шамрай³, Т.Н. Носкова³, Е.С. Шевченко²

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ И ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПОВТОРНЫХ КУРСОВ ИНДУКТОРОВ ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОНА У ДЕТЕЙ

¹ГУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва,

²ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Москва, ³МУЗ ГДП № 4 г. Подольск

В открытом проспективном сравнительном исследовании показана лечебно-профилактическая эффективность и хорошая переносимость повторного курса Анаферона у 68 детей в возрасте 1–5 лет, посещающих детские дошкольные учреждения. Установлено, что профилактическое применение Анаферона в течение 3 месяцев позволяет существенно снизить заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ), как при первичном – в 1,75 раза ($p < 0,05$), так и при повторном курсе – в 5,9 раза ($p < 0,01$). Отмечено, что использование Анаферона сопровождается более благоприятным течением ОРИ – достоверно сокращается частота лихорадки (в 4,3 раза, $p < 0,01$), риск развития бактериальных осложнений и использование антибиотиков (в 1,9 раза, $p < 0,05$), а также продолжительность заболевания (в 1,6 раза, $p < 0,05$). Установлено, что вакцинация детей против сезонного гриппа не сопровождается формированием иммунитета к вирусу гриппа А/California/04/2009 (H1N1), что определяет необходимость проведения дополнительной иммунизации против пандемического (2009 г.) вируса гриппа А(H1N1).

Ключевые слова: дети, индукторы интерферона, анаферон, острые респираторные инфекции.

Therapeutic and prophylactic efficacy and good safety of Anaferon repeated courses were proved in open prospective comparative study performed in 68 children aged 1–5 years from different kindergartens. The study showed that Anaferon usage during 3 months permitted to decrease rate of acute respiratory infections (ARI) in 1,75 times after initial course ($p < 0,05$) and in 5,9 times after repeated course ($p < 0,01$). Anaferon a treatment was associated with more mild ARI clinical signs – fever incidence decreased in 4,3 times ($p < 0,01$), incidence of bacterial complications and necessity in antibiotic therapy – in 1,9 times ($p < 0,05$), ARI duration shortened in 1,6 times ($p < 0,05$). Authors showed that anti-seasonal flu vaccination was not accompanied by forming of immunity to influenza virus A/California/04/2009 (H1N1), and it proved the necessity in additional vaccination anti-A (H1N1) – pandemic virus-2009.

Key words: children, interferon inductors, Anaferon, acute respiratory infections.

Контактная информация:

Заплатникова А.Л. –

Адрес:

Тел.: , E-mail:

Статья поступила 28.08.09, принята к печати 23.09.09

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются наиболее распространенной инфекционной патологией человека с максимальным уровнем заболеваемости в детском возрасте. Учитывая медицинское, экономическое и социальное значение ОРВИ и гриппа у детей, вопросам профилактики и лечения этих заболеваний уделяется особое внимание [1–4]. При этом подчеркивается, что снижение уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) и гриппом можно добиться только при выполнении целого комплекса мероприятий, среди которых строгое соблюдение противоэпидемических мероприятий, рациональный режим дня, полноценная диета, санация очагов хронической инфекции, регулярные занятия физкультурой, закаливание, а также комбинация специфических и неспецифических методов иммунопрофилактики [1–3, 5]. При этом следует обратить внимание на тот факт, что в последние годы имеет место учащение случаев нерационального использования иммуномодуляторов (ИМ), как в профилактических, так и в лечебных целях. Так, по данным В.А. Иванова, частое, бесконтрольное и необоснованное применение ИМ отмечено у 31,8% детей с рекуррентными респираторными инфекциями (РРИ). Подчеркивается, что часто болеющие дети нередко получают сразу несколько иммуномодулирующих средств [5]. При этом в ряде случаев имеет место одновременное назначение препаратов с одинаковым механизмом действия либо их комбинация с ИМ других классов. Установлено также, что на практике нередко используют шаблонное назначение ИМ в виде схем, предусматривающих последовательное применение препаратов, характеризующихся аналогичной фармакодинамикой. Кроме этого отмечено, что зачастую детям, планомерно получающим неспецифические иммунопрофилактические препараты, в период развития очередного эпизода ОРИ дополнительно назначают ИМ. В то же время результаты проведенного нами ранее исследования свидетельствуют о возможности снижения полипрагмазии за счет адекватного использования одного и того же ИМ, но в различных режимах его дозирования [6]. Так, было установлено, что профилактическое назначение Анаферона способствовало предотвращению ОРИ (у 23,2% детей) или снижению заболеваемости ОРИ (у 49,5% детей). В случае же развития очередного эпизода ОРИ была показана клиническая эффективность трансформации режима дозирования препарата с превентивного на лечебный, что существенно снижало необходимость использования других противовирусных и иммуномодулирующих лекарственных средств [6]. В целом следует отметить, что клинико-иммунологическая эффективность и безопасность Анаферона при лечении и профилактике ОРИ у детей была доказана в работах целого ряда авторов [5–11]. Однако профилактическая эффективность повторных курсов Анаферона до настоящего време-

ни остается предметом научных дискуссий, что и определило необходимость проведения данного клинического исследования.

В осенне-зимний период сезона 2008–2009 гг. (ноябрь 2008 – январь 2009) проведено открытое, проспективное, сравнительное исследование по изучению эффективности повторных курсов Анаферона, который использовали для профилактики и лечения ОРИ у детей, посещающих детские дошкольные учреждения (ДДУ). Протокол исследования полностью соответствовал принципам GCP (1994) и этическим нормам «Хельсинкской декларации» (WMA, 1964). В исследовании, согласно дизайну, включали детей в возрасте от 1 года до 5 лет 11 месяцев, посещавших ДДУ не менее 5 дней в неделю и не получавших ИМ и/или противовирусные лекарственные средства в течение не менее 1 мес до начала наблюдения. Обязательным условием включения в исследования являлось наличие добровольного информированного согласия родителей. В случае нарушений протокола, а также при отказе от продолжения наблюдения пациенты исключались из исследования.

В исследование были включены 68 детей. При этом в основную группу вошли дети ($n=17$), которым Анаферон был назначен повторно – через 8 месяцев после окончания первичного курса (первичный 3-месячный курс препарата для профилактики ОРИ дети получали с декабря 2008 до марта 2009 гг.). 35 детей получали Анаферон впервые (группа сравнения). Группу контроля составили дети, которым ИМ назначены не были ($n=16$). Группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст детей основной группы – $3,88 \pm 0,14$ лет, группы сравнения – $3,31 \pm 0,14$ лет, группы контроля – $3,44 \pm 0,24$ лет), полу и состоянию здоровья. Все дети были из одного ДДУ.

Режим дозирования и способ применения Анаферона (регистрационный номер 000372/01 от 06.10.09) соответствовал официальным рекомендациям и назначался для профилактики ОРИ по 1 табл. 1 раз в день (5 раз в неделю) в течение 3 месяцев [12]. Согласно дизайну исследования при развитии ОРИ дети основной и сравнительной групп переводились на лечебный режим дозирования препарата, предусматривающего прием 8 табл. в течение первых суток (в первые 2 ч – по 1 табл. каждые 30 мин, а затем – по 1 табл. 3 раза через равные промежутки времени), а начиная со 2-го дня – по 1 табл. 3 раза в сутки в течение 5–7 дней [12]. После выздоровления дети вновь переводились на профилактический прием Анаферона. При развитии ОРВИ у детей из группы контроля ИМ не использовались, а объем симптоматической терапии определялся особенностями клинических проявлений заболевания и в целом не отличался во всех исследуемых группах. Оценку профилактической и лечебной эффективности Анаферона проводили на основании следующих

Таблица

Лечебно-профилактическая эффективность повторного курса Анаферона у детей в возрасте 1–5 лет, посещающих ДДУ

Показатели	Основная группа (n=17)	Группа сравнения (n=35)	Группа контроля (n=16)
Удельный вес детей, ни разу не заболевших ОРИ (абс/ %)	12 (70,6%) 1	9 (25,7%) 2	2 (12,5%)
Продолжительность ОРИ, дни	9,0±0,7 1	9,2±1,8 2	14,6±1,18
Число эпизодов ОРИ с лихорадкой (абс/ %)	1 (20%) 1	10 (28,6%) 2	16 (87,5%)
Частота бактериальных осложнений и назначений антибиотиков (абс/ %)	01	8 (22,8%) 2	7 (43,8%)

Достоверность различия: ¹при сравнении показателей у детей основной и контрольной групп, ²при сравнении показателей у детей группы сравнения и контрольной группы.

показателей: частота ОРИ в течение периода наблюдения, средняя продолжительность эпизодов ОРИ, длительность лихорадочного периода, частота бактериальных осложнений и количество курсов антибиотиков. Особое внимание уделяли анализу переносимости препарата.

У 43 из 68 детей, включенных в исследование, изучали также иммунологическую эффективность противогриппозной вакцинации, проводимую в соответствии с Национальным календарем прививок.

Состояние исходного иммунитета к актуальным для 2008-2009 гг. штаммам сезонных вирусов гриппа (A/Brisbane/59/2007(H1N1), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), B/Florida/4/06) определяли на основании результатов серологического обследования в предэпидемический период. Иммунологическую эффективность вакцинации оценивали по формируемому среди привитых уровню серопротекции и по частоте сероконверсий к гемагглютинаинам (ГА) вакцинных штаммов вирусов гриппа в парных сыворотках (до- и через 1 мес после прививки). Специфические антитела к ГА (анти-ГА) в сыворотке крови определяли при стандартной постановке РТГА с 0,75% взвесью эритроцитов человека 0 (I) группы крови. Защитными считали титры анти-ГА 1:40 и выше. Изменение эпидемической ситуации по гриппу в связи с началом пандемии (2009 г.) потребовало внести в дизайн исследования дополнение, согласно которому изучали серологические кросс-реакции к пандемическому вирусу гриппа A/California/04/2009 (H1N1) у детей, привитых против сезонного гриппа. Для этого, используя стандартную методику РТГА, в сыворотке крови привитых детей с защитными титрами анти-ГА к вакцинному штамму вируса гриппа A/Brisbane/59/2007 (H1N1) определяли специфические антитела к вирусу гриппа A/ПВ-Moscow/01/2009 (H1N1)-swl, подобный A/California/04/2009 (H1N1) и A/California/07/2009 (H1N1).

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием программы БИОСТАТИСТИКА (ver. 3.03 McGraw-Hill, Inc., 1993). Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики путем вычисления средней арифметической величины (M), стандартной ошибки средней арифметической (m).

Сравнение показателей в малочисленных группах проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни, сравнение долей в группах с малой выборкой – точного критерия Фишера. Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Анализ результатов проведенного исследования убедительно показал, что при повторном применении Анаферона у детей, посещающих ДДУ, удается предупреждать развитие ОРИ также эффективно, как и при первичном курсе профилактики (см. таблицу). При этом отмечено, что если в основной группе подавляющее большинство детей (70,6%) ни разу не заболели в течение периода наблюдения, то в группе контроля оставался здоровым только 1 из 4 детей ($p < 0,01$). Установлено также, что среди детей, получавших повторный курс Анаферона и заболевших ОРИ, ни в одном случае не было отмечено РРИ. Так, у всех заболевшие детей основной группы имел место только один эпизод ОРИ, тогда как в группе контроля у 94,1% детей отмечали 2 и более случаев ОРИ ($p < 0,05$). Показано также, что повторное использование Анаферона не только снижало частоту ОРИ у детей, но и способствовало более легкому течению заболевания. При этом средняя продолжительность заболевания составила $9,0 \pm 0,71$ дней в основной группе, тогда как в контрольной группе находилась на уровне $14,63 \pm 1,79$ дней ($p < 0,02$). Особо следует отметить отсутствие случаев осложненного течения ОРИ, а также необходимости в назначении антибиотиков в основной группе, в то время как в группе контроля практически каждый 3-й эпизод ОРИ сопровождался бактериальными осложнениями ($p < 0,05$). Отдельно проведенный анализ изучаемых показателей в группе детей, впервые получавших Анаферон, и в группе контроля также показал значимые различия в частоте ОРИ, продолжительности и тяжести заболеваний, риске развития бактериальных осложнений и частоте использования антибиотиков ($p < 0,05$). Так, отмечено, что заболеваемость ОРИ при использовании первичного курса Анаферона была в 2 раза ниже, продолжительность болезни –

в 1,6 короче, а частота бактериальных осложнений и необходимость в применении антибиотиков – в 4,8 ниже по сравнению с аналогичными показателями контрольной группой. Указанные особенности полностью согласуются с данными, полученными нами ранее [6], а также с результатами исследований, проведенных другими авторами [9, 11].

Особый интерес представлял анализ эффективности Анаферона в зависимости от возраста наблюдаемых детей. При этом были выделены 2 возрастные группы – 1–2 года и 3–5 лет. Учитывая, что повторный курс препарата получали только дети 3–5 лет жизни, группы сравнения ($n=22$) и контроля ($n=9$) также были сформированы по указанному возрастному принципу. Анализ полученных результатов показал высокую лечебно-профилактическую эффективность первичных и повторных курсов Анаферона у детей данной возрастной группы. Так, заболеваемость ОРВИ в основной и сравнительной группах была существенно ниже, чем в группе контроля (29,4%, 81,8% и 211,1% соответственно, $p<0,05$). При этом у детей, получавших Анаферон, значительно реже имели место РРИ (см. рисунок). Так, если в основной группе и группе сравнения не было отмечено детей, переносивших 3 эпизода ОРВИ, то в группе контроля они составили 44,4% ($p<0,01$). Следует также отметить и более легкое течение ОРВИ у детей, получавших Анаферон. Так, лихорадка в период заболевания имела место в 20% эпизодов ОРВИ у детей при повторном использовании препарата, в 27,7% – при первичном назначении и в 73,7% – в группе контроля ($p<0,01$). Средняя продолжительность ОРВИ, бактериальные осложнения и частота использования антибиотиков также были достоверно ниже при использовании Анаферона, особенно его повторных курсов ($p<0,01$).

Учитывая, что среди наблюдаемых детей практически каждый 3-й ребенок, включенный в исследование, был в возрасте младше 3 лет (13 из них получали первый курс Анаферона, а 7 – были из группы контроля), отдельно анализировали эффективность Анаферона у данной категории пациентов. При этом установлено, что в целом дети, получавшие Анаферон, болели ОРВИ в 1,54 раза реже по сравнению с контролем. Отмечена также отчетливо более низкая частота РРИ в основной группе. Так, среди детей, получавших Анаферон, практически каждый 4-й вообще не имел эпизодов ОРВИ, а среди заболевших преобладали дети с 1 или 2 случаями заболевания, в то время как в контрольной группе только один ребенок из 7 оставался здоровым на протяжении всего периода наблюдения, а остальные дети (85,7%) имели 2 и более эпизодов ОРВИ ($p<0,05$). Анализ клинических данных показал также позитивное влияние Анаферона на течение ОРВИ, которые у детей раннего возраста протекали более легко и реже сопровождалась бактериальными осложнениями. Так,

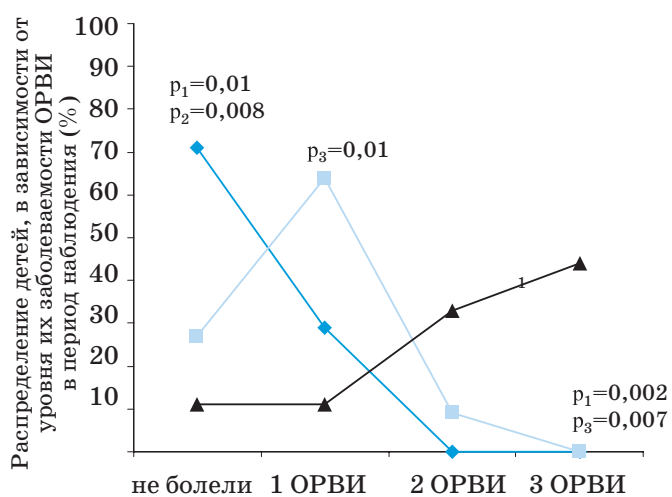


Рисунок. Профилактическая эффективность Анаферона у детей в возрасте 3–5 лет, посещающих ДДУ.

p_1 – степень достоверности различий показателей основной группы и группы сравнения p_2 – степень достоверности различий показателей основной группы и группы контроля p_3 – степень достоверности различий показателей группы сравнения и группы контроля.

◆ – повторный курс Анаферона ($n=22$), ■ – первичный курс Анаферона ($n=17$), ▲ – контроль ($n=9$).

если в основной группе гипертермия при ОРВИ в среднем имела место только в одном случае из 3, то в контрольной группе лихорадка отмечена в 86% эпизодов заболевания ($p<0,01$). Установлено также более быстрое выздоровление при использовании Анаферона. При этом средняя продолжительность одного эпизода ОРВИ в основной группе составляла 9,8 дня, тогда как в группе контроля – 14,6 дня ($p<0,01$).

Отмечено, что благодаря профилактическому курсу Анаферона большая часть детей (82,3%), подлежащих иммунизации против гриппа, к моменту планируемой вакцинации были здоровы, что позволило их привить. Учитывая, что протокол исследования предусматривал также оценку эффективности гриппозной вакцинации, у 43 из 68 детей, включенных в исследование, был проведен серологический мониторинг, направленный на выявление специфических антител к вакцинным штаммам вируса гриппа до и после прививки. При этом обследование детей в предэпидемический период (ноябрь 2008 г.) показало низкие уровни исходной серопротекции к актуальным вирусам гриппа. Так, защитные титры анти-ГА были обнаружены у 25% детей к вирусу гриппа A/Brisbane/59/2007 (H1N1) и у 31,3% обследованных к вирусам гриппа A/Brisbane/10/2007 (H3N2) и B/Florida/4/2006. Через 1 месяц после введения одной дозы инактивированной вакцины 4-кратная сероконверсия к вирусу гриппа А (H1N1) была отмечена у 62,5% привитых, к вирусу гриппа А (H3N2) у 18,7%, и к вирусу гриппа В – у 37,5% детей. При этом число детей с защитными

титрами анти-ГА после иммунизации составило 68,7% к вирусу гриппа А (H1N1) и лишь 37,5% к вирусам гриппа А (H3N2) и В. Следует особо отметить, что в апреле 2009 г., принимая во внимание изменение эпидемической ситуации по гриппу в связи с началом пандемии [13], дизайн исследования был дополнен изучением возможных перекрестных реакций антител к сезонному вирусу гриппа А/Brisbane/59/2007 (H1N1) и к пандемическому вирусу гриппа А/California/04/2009 (H1N1). Для этого в сыворотке крови привитых детей, у которых в результате прививки был сформирован протективный уровень антител к вакцинному штамму вируса гриппа А/Brisbane/59/2007 (H1N1) (27 человек), определяли специфические анти-ГА к вирусу гриппа А/IV-Moscow/01/2009 (H1N1)-sw1, подобный А/California/04/2009 (H1N1) и А/California/07/2009 (H1N1). Анализ проведенного исследования показал отсутствие серологических кросс-реакций к пандемическому вирусу гриппа А/California/04/2009 (H1N1) у детей, адекватно ответивших на прививку против сезонного гриппа. Полученные данные полностью соответствуют результатам исследований других авторов и являются основанием к проведению дополнительной вакцинации против пандемического вируса гриппа у детей, иммунизированных против сезонного гриппа [4, 13–15].

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что повторный профилак-

тический курс Анаферона у детей характеризуется высокой клинико-профилактической эффективностью, достоверно снижая заболеваемость ОРИ и благоприятно влияя на их течение. Особо следует отметить, что Анаферон хорошо переносился, побочных и нежелательных эффектов при его применении отмечено не было.

Выводы

1. Повторное применение 3-месячного профилактического курса Анаферона у детей характеризуется высокой клинико-профилактической эффективностью и хорошей переносимостью.

2. Использование Анаферона позволяет существенно снизить заболеваемость ОРИ у детей, посещающих ДДУ (при повторном курсе – в 5,9 раза ($p < 0,01$), при первичном курсе – в 1,75 раза ($p < 0,05$)).

3. Применение Анаферона сопровождается более благоприятным течением ОРИ – достоверно сокращается частота лихорадки, риск развития бактериальных осложнений и использование антибиотиков, а также продолжительность заболевания.

4. Вакцинация детей против сезонного гриппа не сопровождается формированием иммунитета к вирусу гриппа А/California/04/2009 (H1N1), что определяет необходимость проведения дополнительной иммунизации против пандемического (2009 г.) вируса гриппа А(H1N1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. М.: Медпрактика, 2004.
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.
3. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей: Пособие для врачей. Под ред Л.С. Балевой, Н.А. Коровиной, В.К. Таточенко. М.: Агентство Медицинского Маркетинга, 2006.
4. Policy Statement – Recommendations for the Prevention and Treatment of Influenza in Children 2009–2010. Pediatrics. 2009; 124 (4).
5. Иванов В.А. Состояние здоровья часто болеющих детей и дифференцированный выбор методов их оздоровления в условиях специализированного санатория. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2007.
6. Заплатников А.Л., Коровина Н.А. Бурцева Е.И. и др. Современные препараты, содержащие сверхмалые дозы действующего вещества, и традиционные гомеопатические средства в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа у детей. Педиатрия, 2009; 1: 95–100.
7. Афанасьева О.И., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Результаты изучения лечебной эффективности препарата «Анаферон детский» при гриппе у детей. Детские инфекции, 2003; 2: 48–53.
8. Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Эффективность Анаферона детского при смешанных инфекциях у детей. Детские инфекции. 2006; 1: 55–60.
9. Перевоицкова Н.К., Васманова Е.Д., Казанская Т.В. Анаферон детский в программе реабилитации детей, часто болеющих ОРВИ на фоне патологии лимфоглоточного кольца. Педиатрия, 2006; 6: 65–69.
10. Петров В.А., Бобров М.В. Применение Анаферона детского для лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических условиях. Медлайн экспресс, 2004; 11–12: 37–38.
11. Самсыгина Г.А., Казюкова Т.В., Дудина Т.А. и др. Новые технологии в профилактике острых респираторных инфекций и гриппа у детей младшего возраста. Педиатрия, 2008; 5: 102–107.
12. Государственный реестр лекарственных средств. М.: МЗиСР РФ (интернет-версия [www/drugreg.ru](http://www.drugreg.ru), обновление 12.08. 2009).
13. WHO Weekly Epidemiological Record № 30, 24.7.2009.
14. Katz J. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. MMWR 2009; 58: 521–524.
15. Surveillance for Pediatric Deaths Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infections – United State, April-August 2009. MMWR 2009; 58; 34.