

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ГРИППА В УСЛОВИЯХ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПОДЪЕМА

Аннотация. Представлены результаты анализа клинических особенностей гриппа в период пандемии 2009–2010 гг. и сезонного подъема заболеваемости 2010–2011 гг. у 166 госпитализированных больных в возрасте от 8 месяцев до 61 года. Выявлены клинические особенности и различия при гриппе А(H1N1) и гриппе В. У 39 пациентов со среднетяжелым течением гриппа в начале заболевания и в период ранней реконвалесценции изучены изменения концентрации провоспалительного цитокина ФНО- α и уровней продукции интерферонов α и γ в сыворотке крови. На основании особенностей колебаний концентраций цитокинов у больных гриппом определены прогностические показатели неблагоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: грипп, клиника, осложнения, интерфероновый статус, фактор некроза опухолей- α .

Abstract. The article introduces analysis results of clinical features of an influenza virus infection during the pandemic of 2009–2010 and seasonal increase of the incidences of a disease in 2010–2011 of 166 hospital patients at the age from 8 months to 61 years. Characteristics of a clinical presentation and difference between an influenza A(H1N1) and an influenza B are deduced. Changes of concentration of a pro-inflammatory cytokine the TNF- α and levels of output of interferons α and γ in blood serum are examined on the ground of 39 patients with moderately severe influenza virus infection in the beginning of disease and in early recovery. Prognostic indicators of severe acute disease are defined on the basis of characteristics of concentration fluctuations of cytokines in patients with influenza virus infection.

Key words: influenza virus infection, clinical presentation, complications, interferon status, factor of a tumor necrosis- α .

Введение

Грипп остается одной из наиболее актуальных проблем инфекционной патологии. Поражения, вызываемые вирусом гриппа, весьма разнообразны, а их интенсивность и распространенность определяются вирулентностью вируса, состоянием специфического и неспецифического иммунитета [1]. Основное значение в защите от вирусных инфекций имеет клеточный иммунитет. Ведущим механизмом освобождения от зараженных клеток является действие натуральных киллеров (НК-клетки) и цитотоксических лимфоцитов. Специфический иммунный ответ осуществляется с помощью регуляторных молекул – цитокинов, которые влияют на течение и исход иммунного ответа, осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и клеточным иммунитетом, определяют его направленность по гуморальному или клеточному типу. Многочисленные факты указывают на наличие тесной взаимосвязи между уровнем продукции этих молекул и клиническими характеристиками инфекционного процесса [2–4]. Первой линией механизма защиты организма человека против вируса гриппа являются неспецифические факторы: вязкость слизи, постоянное движение ресничек цилиндрического эпителия, неспецифические ингибиторы репликации вируса, макрофаги, секреторный

иммуноглобулин А. При проникновении в более глубокие слои эпителия вирус встречается со второй линией защиты – специфической обороной (интерферонами, циркулирующими антителами, температурной реакцией) [5].

Система интерферона представляет семейство секреторных белков, вырабатываемых клетками организма в ответ на внедрение в организм вирусов. При встрече организма с вирусной инфекцией продукция интерферона становится наиболее быстрой реакцией на заражение, формируя защитный барьер на пути вирусов намного раньше специфических защитных реакций иммунитета, стимулируя клеточную резистентность, делая клетки непригодными для размножения вирусов [3, 6]. Интерферон-альфа (ИФН- α) синтезируется клетками, инфицированными вирусами, обладает противовирусной и противоопухолевой активностью, стимулирует макрофаги и натуральные киллеры. Интерферон-гамма (ИФН- γ) – важнейший противовоспалительный цитокин, который продуцируется активированными Т-лимфоцитами и натуральными киллерами. Функция ИФН- γ – активация макрофагов: их микробоцидности и цитотоксичности, продукции ими цитокинов, супероксидных и нитроксидных радикалов, простагландинов [2–4]. Активирующее действие ИФН- γ на макрофаги опосредовано индукцией секреции этими клетками ФНО- α . Этот пик наблюдается совместно с ФНО- α , который, в свою очередь, стимулирует местное воспаление, синдром септического шока, активирует и повреждает клетки, вызывает лихорадку (пироген), секрецию интерлейкинов (ИЛ-1 и ИЛ-6), белков острой фазы воспаления [3, 4, 6].

Исследованиями последних лет доказано, что вирус гриппа способен вызывать иммуносупрессию на уровне транскрипции (селективное угнетение считывания р35 субъединицы мРНК), угнетая клеточный иммунитет, и способствует тем самым склонности к бактериальной суперинфекции [5, 7]. В то же время в случае тяжелых форм заболевания, вызывающих подавление иммунитета, несостоятельность одного из уровней защиты может быть компенсирована активацией другого. Особо патогенные вирусы, в том числе вирусы гриппа «птичьего» происхождения, обладают способностью подавлять выработку интерферонов I типа ($-\alpha$ и $-\beta$), что приводит к параличу иммунитета и развитию тяжелых форм заболевания. В этом случае ключевую роль в иммунном ответе играет интерферон- γ [1]. Неблагоприятное течение гриппа, как и большинства вирусных и бактериальных инфекций, обусловлено слабым ответом Th-1 типа в острой фазе болезни, о чем свидетельствует дефицит в циркуляции ИФН- γ по сравнению с уровнем этого цитокина у больных с гладким течением инфекции [1, 8–10].

Цель исследования: изучить клинко-иммунологические особенности современного гриппа у госпитализированных больных в период пандемии и сезонного подъема заболеваемости в Пензенской области – одной из территорий Поволжского региона России.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное клинко-лабораторное исследование. Под наблюдением находились 166 госпитализированных больных с верифицированным гриппом за период 2009–2011 гг. (сплошная выборка). Работа выполнялась с информированного согласия на обследование и лечение совершеннолетних пациентов, а также родителей (или официальных представителей), участвующих в исследовании детей. Среди наблюдаемых пациентов было

58 (34,9 %) мужчин и 108 женщин (65,1 %), в том числе 55 беременных (33,1 %). Грипп А(H1N1) верифицирован у 98 пациентов (59 %) – группа А, грипп В – у 68 пациентов (41 %) – группа В. Этиологическая диагностика гриппа проводилась путем выявления РНК гриппа А(H1N1) и В в носоглоточном отделяемом методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, забор материала проводился в первые 2 ч от поступления пациентов в стационар до начала противовирусной терапии. Возраст наблюдаемых пациентов – от 8 месяцев до 61 года: от 8 месяцев до 6 лет – 3 ребенка (1,8 %), от 7 до 15 лет – 40 детей (24,1 %), от 16 до 30 лет – 97 человек (58,5 %), от 31 до 45 лет – 17 человек (10,2 %), от 46 до 61 года – 9 человек (5,4 %). Средний возраст пациентов при гриппе А(H1N1) составил $23,0 \pm 1,2$ года, при гриппе В – $19,3 \pm 0,6$ года. Распределение больных по этиологии заболевания, полу, возрасту, степени тяжести и исходам болезни представлено в табл. 1. Клиническая характеристика гриппа оценивалась по выраженности синдрома интоксикации и катаральных проявлений, развитию осложнений и степени тяжести заболевания.

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов

Параметр	Группа А (грипп А/Н1N1), <i>n</i> = 98		Группа В (грипп В), <i>n</i> = 68		Всего, <i>n</i> = 166	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пол:						
• мужской	30	$30,6 \pm 4,7$	28	$41,2 \pm 5,7$	58	$34,9 \pm 3,7$
• женский	68	$69,4 \pm 4,7$	40	$58,8 \pm 6,0$	108	$65,1 \pm 3,7$
Беременные	28	$28,6 \pm 4,6$	27	$39,7 \pm 6,0$	55	$33,1 \pm 3,6$
Возраст, лет:						
• до 6	3	$3,1 \pm 1,7$	–	–	3	$1,8 \pm 1,0$
• 7–15	16	$16,3 \pm 3,7^*$	24	$35,3 \pm 5,8^*$	40	$24,1 \pm 3,3$
• 16–30	59	$60,2 \pm 4,9$	38	$55,9 \pm 5,0$	97	$58,4 \pm 3,7$
• 31–45	11	$11,2 \pm 3,2$	6	$8,8 \pm 3,4$	17	$10,2 \pm 2,2$
• 46–61	9	$9,2 \pm 2,9^*$	–	–*	9	$5,4 \pm 1,8$
Степень тяжести:						
• легкая	2	$2,0 \pm 1,4$	2	$2,9 \pm 2,0$	4	$2,4 \pm 1,2$
• среднетяжелая	80	$81,7 \pm 3,3$	66	$97,1 \pm 6,8$	146	$88,0 \pm 2,5$
• тяжелая	16	$16,3 \pm 3,7^*$	–	–*	16	$9,6 \pm 2,3$
Осложнения	39	$39,8 \pm 4,9$	21	$30,9 \pm 5,6$	60	$36,1 \pm 3,7$
Летальный исход	4	$4,1 \pm 2,0$	–	–	4	$2,4 \pm 1,2$

Примечание. * – различия достоверны между группами А и В, $p < 0,05$.

У 39 пациентов со среднетяжелым течением гриппа, поступивших в первые двое суток от начала заболевания, исследовали иммунологические показатели: абсолютное содержание лейкоцитов, лимфоцитов в венозной крови, количественное содержание интерферона-α (ИФН-α) и интерферона-γ (ИФН-γ) в сыворотке крови и провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли (ФНО-α) методом иммуноферментного анализа с применением набора реагентов «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «альфа-ИНТЕРФЕРОН-ИФА-

БЕСТ» и «гамма-ИНТЕРФЕРОН-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор – Бест», г. Новосибирск).

Оценку иммунологических показателей осуществляли дважды: при поступлении (на вторые сутки от начала заболевания) и в период ранней реконвалесценции (на 8–9 сутки заболевания). Исследование проводилось в лаборатории Пензенского института усовершенствования врачей Минздравсоцразвития России (заведующий лабораторией д.м.н., профессор Б. А. Молотиллов). В зависимости от характера течения гриппа выделены три группы пациентов, госпитализированных в стационар: I группа – 28 пациентов с неосложненной формой заболевания; II группа – 11 пациентов с осложненной формой гриппа; III контрольная группа – 20 пациентов без признаков острого инфекционного заболевания, сопоставимые по полу и возрасту с исследуемыми пациентами.

Больные получали стандартную терапию в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа A(H1N1), для взрослого и детского населения» 2009 г. [11]. Статистическую обработку полученных данных проводили с определением числовых характеристик переменных – средней арифметической (M), средней ошибки выборки (m), и определением достоверности различий (p) по Стьюденту, различия средних считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Большинство пациентов поступали в стационар в первые трое суток от начала заболевания – 72,4 % пациентов с гриппом A(H1N1) и 81,0 % с гриппом В. Среди пациентов как с сезонным, так и с пандемическим вариантом гриппа преобладали женщины, что связано с большей необходимостью госпитализации беременных для динамического наблюдения и проведения своевременного лечения. Среди госпитализированных пациентов (табл. 1) было 2,4 % больных с гриппом легкой степени тяжести (госпитализация в этих случаях была связана с эпидемиологическими показаниями), 88,0 % пациентов имели среднетяжелое течение и 9,6 % больных с тяжелой формой заболевания, в том числе с летальным исходом в 2,4 % случаев; тяжелое течение и летальные исходы регистрировались только у пациентов с гриппом A(H1N1).

Тяжелая форма гриппа имела место в основном (93,4 %) у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном: у беременных и родильниц (25 %), у лиц с метаболическим синдромом (31,3 %), сопутствующими хроническими бронхолегочными (18,7 %) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (18,7 %). При поступлении больные обеих групп имели сходные клинические проявления: острое начало заболевания, лихорадку, головную боль, боль в глазных яблоках, слабость, миалгии, снижение аппетита, головокружение, тошноту, рвоту, сухой болезненный кашель (табл. 2). Заболевание сопровождалось диареей в 7,8 % (чаще при гриппе A(H1N1) – в 11,2 % случаев, чем при гриппе В – в 2,9 %, $p < 0,05$), рвотой в 9,0 % случаев, артралгиями у 3,0 % пациентов (только при гриппе A(H1N1) в 5,1 % случаев, $p < 0,05$).

При физикальном осмотре одышка выявлялась в 13,9 % случаев (достоверно чаще ($p < 0,05$) при гриппе A(H1N1) – в 19,4 %, чем при гриппе В – 5,9 %); тахикардия – в 15,7 % (достоверно чаще ($p < 0,05$) при гриппе

А(Н1N1) – в 21,4 %, чем при гриппе В – 7,4); цианоз кожи и слизистых в 9,0 % случаев (только при гриппе А(Н1N1) – в 15,3 %, $p < 0,01$); проявления геморрагического синдрома – в 7,2 %; нарушения в нервно-психическом статусе пациентов при поступлении – в 7,2 % (выявлялись только у пациентов с гриппом А(Н1N1)) – заторможенность и сонливость в 4,2 % ($p < 0,001$) и психомоторное возбуждение – в 3 % случаев ($p < 0,05$). Такие проявления катарального синдрома, как ринит и фарингит, чаще ($p < 0,05$) выявлялись у больных с гриппом В.

Таблица 2

Частота клинических симптомов у больных с гриппом при поступлении

Симптом	Группа А (грипп А(Н1N1)), $n = 98$		Группа В (грипп В), $n = 68$		Всего, $n = 166$	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лихорадка	97	$99,0 \pm 1,0$	66	$97,1 \pm 2,0$	163	$98,2 \pm 1,2$
Головная боль	88	$89,8 \pm 3,0$	59	$86,8 \pm 4,1$	147	$88,6 \pm 2,5$
Боль в глазных яблоках	37	$37,8 \pm 4,9$	16	$23,5 \pm 5,1$	53	$31,9 \pm 1,7$
Слабость	90	$91,8 \pm 2,8$	55	$80,9 \pm 4,8$	145	$87,3 \pm 2,6$
Заторможенность	7	$7,1 \pm 2,5^{**}$	–	– ^{**}	7	$4,2 \pm 1,6$
Психомоторное возбуждение	5	$5,1 \pm 2,2^*$	–	– [*]	5	$3,0 \pm 1,3$
Головокружение	8	$8,2 \pm 2,8$	4	$5,9 \pm 2,9$	12	$7,2 \pm 2,0$
Снижение аппетита	37	$37,6 \pm 4,9$	29	$42,6 \pm 6,0$	66	$39,8 \pm 3,8$
Миалгии	49	$50 \pm 5,0$	24	$35,3 \pm 5,8$	73	$44,0 \pm 3,8$
Артралгии	5	$5,1 \pm 2,2^*$	–	– [*]	5	$3,0 \pm 1,3$
Тошнота	8	$8,1 \pm 2,8$	4	$5,9 \pm 2,9$	12	$7,2 \pm 2,0$
Рвота	11	$11,2 \pm 3,2$	4	$5,9 \pm 2,9$	15	$9,0 \pm 2,2$
Диарея	11	$11,2 \pm 3,2^*$	2	$2,9 \pm 2,0^*$	13	$7,8 \pm 2,0$
Насморк	54	$55,1 \pm 5,0^{**}$	55	$80,9 \pm 4,8^{**}$	109	$65,7 \pm 3,7$
Боли в горле	38	$38,8 \pm 4,9^{**}$	51	$75,0 \pm 5,3^{**}$	89	$53,6 \pm 3,9$
Кашель	94	$95,9 \pm 2,0$	66	$97,0 \pm 2,1$	160	$96,4 \pm 1,4$
Одышка	19	$19,4 \pm 4,0^*$	4	$5,9 \pm 2,9^*$	23	$13,9 \pm 2,7$
Цианоз	15	$15,3 \pm 3,6^{**}$	–	– ^{**}	15	$9,0 \pm 2,2$
Геморрагический синдром	9	$9,2 \pm 2,9$	3	$4,4 \pm 2,5$	12	$7,2 \pm 2,0$
Артериальная гипотония	16	$16,3 \pm 3,7$	8	$11,8 \pm 3,9$	24	$14,5 \pm 2,7$
Артериальная гипертензия	7	$7,1 \pm 2,6$	2	$2,9 \pm 2,0$	9	$5,4 \pm 1,2$
Тахикардия	21	$21,4 \pm 4,1^*$	5	$7,4 \pm 3,2^*$	26	$15,7 \pm 2,8$
Боль в груди	10	$10,2 \pm 3,0$	3	$4,4 \pm 2,5$	13	$7,8 \pm 2,1$

Примечание. * – различия достоверны между группами А и В, $p < 0,05$; ** – различия достоверны между группами А и В, $p < 0,001$.

Продолжительность лихорадочного периода у госпитализированных пациентов в среднем составила 5,0 дней, у пациентов с гриппом А(Н1N1) ли-

хорадка длилась достоверно дольше (5,4 дня, $p < 0,05$) по сравнению с больными с гриппом В (4,5 дня), фебрилитет при поступлении отмечался у 97,6 % всех пациентов (табл. 3). Синдром интоксикации у госпитализированных больных проявлялся ухудшением самочувствия, общей слабостью, снижением аппетита, ломотой в теле и повторной рвотой.

Таблица 3

Продолжительность клинических проявлений у больных гриппом, дни

Параметр	Группа А (грипп А/Н1N1), $n = 98$	Группа В (грипп В), $n = 68$	p	Всего, $n = 166$
Лихорадка	$5,4 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,1$	$< 0,05$	$5,0 \pm 0,4$
Интоксикация	$6,7 \pm 0,7$	$4,9 \pm 0,1$	$< 0,05$	$6,0 \pm 0,5$
Катаральный синдром	$11,3 \pm 0,8$	$7,6 \pm 0,2$	$< 0,01$	$9,6 \pm 0,6$

Симптомы интоксикации у больных сохранялись 6,0 дней, достоверно дольше у больных с гриппом А(Н1N1) – 6,7 дня, $p < 0,05$ (при гриппе В 4,9 дня). У пациентов с гриппом В длительность интоксикации незначительно превышала длительность лихорадочного периода, а у больных с гриппом А(Н1N1) лихорадочный период был короче интоксикационного на 1,3 дня. Явления ринита и фарингита купировались у всех пациентов к 4–5 дню. Кашель сохранялся до 9,6 дня, в том числе дольше у больных с гриппом А(Н1N1) – 11,3 ($p < 0,05$), чем у больных с гриппом В – 7,6 дня.

Осложнения у госпитализированных больных развивались в 36,1 % случаев. Способность пандемического вируса инфицировать нижние дыхательные пути определила достоверную разницу в характере и частоте осложнений (табл. 4): пневмония выявлялась у 28,6 % больных с гриппом А(Н1N1) и 8,8 % больных с гриппом В ($p < 0,05$). 52 % пневмоний при гриппе, вызванном пандемическим вирусом, имели особенности: двусторонние полисегментарные, субтотальные и тотальные поражения легочной ткани с развитием дыхательной недостаточности (ДН) I–III степени. Следующим по частоте развития осложнением был бронхит, регистрировались также такие бактериальные осложнения, как отит, синусит, тонзиллит, пиелонефрит, метрэндометрит. У 15,3 % пациентов с гриппом А(Н1N1) тяжелые вирусные и вирусно-бактериальные пневмонии сочетались с синдромом полиорганной недостаточности (тромбогеморрагический синдром, токсическая кардиопатия, токсическая нефропатия с развитием у двух больных острой почечной недостаточности токсический гепатит, отек головного мозга).

У большинства пациентов в период разгара заболевания наблюдались изменения со стороны крови (табл. 5): лейкопения в 23,5 % случаев, нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы в 70,5 % случаев, тромбоцитопения у 50,0 % пациентов.

Достоверных различий в гематологических показателях больных с пандемическим и сезонным гриппом В выявлено не было, в то же время лейкоцитоз (9,6 %), тромбоцитоз (4,8 %) и повышение скорости оседания эритроцита в (СОЭ) (33,7 %) были характерны для осложненного и тяжелого течения гриппа.

Известно, что интерфероновый статус при гриппе характеризуется повышением уровня сывороточного интерферона в начальный период болезни

с последующим его снижением к периоду ранней реконвалесценции. В первые дни заболевания у пациентов I и II групп отмечено повышение уровней ИФН- α по сравнению с контрольной группой, $p < 0,001$. У больных I группы выявлено достоверное увеличение продукции ИФН- α на вторые сутки заболевания в 17 раз по сравнению с показателями III группы – до $20,7 \pm 3,5$ пг/мл (у трех пациентов выявлены высокие показатели – 65,3; 74,6 и 93,1 пг/мл). У больных II группы выявлено достоверное увеличение продукции ИФН- α в начале заболевания в 11 раз в сравнении со здоровыми людьми, но в 1,6 раза ниже в сравнении с пациентами I группы – $13,1 \pm 3,4$ пг/мл ($p < 0,001$). В период ранней реконвалесценции у всех пациентов с гриппом уровень ИФН- α снизился и не имел достоверных различий с показателем контрольной группы (табл. 6).

Таблица 4
Частота развития и характер осложнений у больных при гриппе

Осложнения	Группа А (грипп А (H1N1)), $n = 98$		Группа В (грипп В), $n = 68$		Всего, $n = 166$	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пневмония, всего:	25	$28,6 \pm 4,8^*$	6	$8,8 \pm 3,0^*$	31	$18,7 \pm 3,0$
• односторонняя	12	$14,3 \pm 3,7$	4	$5,3 \pm 2,9$	16	$9,6 \pm 2,3$
• двусторонняя	8	$8,3 \pm 2,9$	2	$3,5 \pm 2,4$	10	$6,0 \pm 1,8$
• субтотальная и тотальная	5	$6,0 \pm 2,5$	–	–*	5	$3,0 \pm 1,3$
ДН	12	$14,3 \pm 3,7$	1	$1,5 \pm 1,4^*$	13	$7,8 \pm 2,1$
Бронхит	9	$10,7 \pm 3,3$	3	$4,0 \pm 4,6$	12	$7,2 \pm 2,0$
Тонзиллит	–	–	2	3,5	2	$1,2 \pm 0,8$
Отит	2	$2,4 \pm 1,6$	–	–	2	$1,2 \pm 0,8$
Синусит	1	$1,2 \pm 1,2$	1	$1,7 \pm 1,7$	2	$1,2 \pm 0,5$
Менингит	1	$1,2 \pm 1,2$	–	–	1	$0,6 \pm 0,5$
Отек головного мозга	6	$7,2 \pm 2,8$	–	–*	6	$3,6 \pm 1,4$
Пиелонефрит	7	$8,3 \pm 2,9$	3	$5,3 \pm 2,9$	10	$6,0 \pm 1,8$
Тромбогеморрагический синдром	5	$5,7 \pm 2,5$	–	–*	5	$3,0 \pm 1,3$
Токсическая кардиопатия	12	$14,3 \pm 3,7$	3	$5,3 \pm 2,9$	15	$9,0 \pm 2,2$
Метрэндометрит	1	$1,2 \pm 1,2$	–	–	1	$0,6 \pm 0,5$
Острая почечная недостаточность	2	$2,4 \pm 1,6$	–	–	2	$1,2 \pm 0,8$
Токсический гепатит	3	$3,6 \pm 1,9$	–	–	3	$1,8 \pm 1,3$

Примечание. * – различия достоверны между группами А и В, $p < 0,05$.

Уровень ИФН- γ достоверно повышался по сравнению с контрольной группой в начале заболевания у 76,9 % пациентов: в 25,5 раза в I группе ($68,9 \pm 12,5$ пг/мл) и в 5,3 раза во II группе ($14,4 \pm 3,6$ пг/мл). Очень высокие уровни этого цитокина (до 266,0 пг/мл) определялись только у пациентов I группы (42,9 % пациентов), $p < 0,05$. Известно, что ИФН- γ усиливает противовирусное и антипролиферативное действие ИФН- α . В ходе исследования выявлено, что у 25 % пациентов I группы с неосложненным течением болезни и с исходными низкими уровнями ИФН- α были обнаружены высокие показатели ИФН- γ в начале заболевания и высокие или умеренные в периоде реконвалесценции.

Таблица 5

Частота гематологических изменений у больных при гриппе

Показатели	Группа А (грипп А(Н1N1)), $n = 98$		Группа В (грипп В), $n = 68$		Всего, $n = 166$	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лейкопения	20	$20,4 \pm 4,3$	19	$27,9 \pm 5,4$	39	$23,5 \pm 3,3$
Лейкоцитоз	14	$14,3 \pm 4,1$	2	$2,9 \pm 2,0$	16	$9,6 \pm 2,3$
Нейтрофильный сдвиг	70	$71,4 \pm 4,6$	47	$69,1 \pm 5,6$	117	$70,5 \pm 3,5$
Тромбоцитопения	44	$44,9 \pm 5,0$	39	$61,4 \pm 5,9$	83	$50,0 \pm 3,9$
Тромбоцитоз	7	$7,1 \pm 2,6$	1	$1,5 \pm 1,4$	8	$4,8 \pm 2,2$
Повышение СОЭ	35	$35,7 \pm 4,8$	21	$30,9 \pm 5,6$	56	$33,7 \pm 3,7$

Таблица 6

Уровни продукции цитокинов у больных при гриппе

Группы пациентов	ИФН- α , пг/мл		ИФН- γ , пг/мл		ФНО- α , пг/мл	
	2 сутки	8–9 сутки	2 сутки	8–9 сутки	2 сутки	8–9 сутки
I группа, $n = 28$	$20,7 \pm 3,5^*$	$0,5 \pm 0,3$	$68,9 \pm 12,5^*, **$	$34,5 \pm 8,0^{**}, ***$	$1,2 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,3$
II группа, $n = 11$	$13,1 \pm 3,4^*$	$0,5 \pm 0,3$	$14,4 \pm 3,6^*, **$	$4,4 \pm 2,3^{**}$	$1,1 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,3^{****}$
III группа, $n = 20$	$1,2 \pm 0,8^*$		$2,7 \pm 1,2^{***}$		$1,6 \pm 0,2^{****}$	

Примечание. * – различия достоверны между I–II и III группами, $p < 0,001$; ** – различия достоверны между I и II группами, $p < 0,001$; *** – различия достоверны между I и III группами, $p < 0,001$; **** – различия достоверны между II и III группами, $p < 0,05$.

При осложненном течении гриппа (II группа) выявлен относительный дефицит в циркуляции ИФН- γ у 72,7 % больных по сравнению с уровнем этого цитокина у больных с гладким течением заболевания ($p < 0,05$). Более того, у четырех пациентов с гриппом А(Н1N1), осложненным двусторонней пневмонией и бронхитом, уровни ИФН- α и ИФН- γ на всем протяжении заболевания были низкими и колебались от 0 до 5,5 пг/мл. В периоде ранней реконвалесценции уровень ИФН- γ оставался повышенным только у пациентов, не имевших осложнений, тем самым свидетельствуя о своем участии в протективной антибактериальной защите (табл. 7).

Таблица 7

Уровни продукции интерферона- γ у пациентов при гриппе

Уровень ИФН- γ (пг/мл)	Группы пациентов	2 сутки		8–9 сутки	
		Абс.	%	Абс.	%
Низкий (0–15 пг/мл)	I группа, $n = 28$	7	$25,0 \pm 8,2^*$	13	$46,4 \pm 9,4$
	II группа, $n = 11$	8	$72,7 \pm 13,3^*$	9	$81,8 \pm 11,6$
Умеренный (16–64 пг/мл)	I группа, $n = 28$	9	$32,1 \pm 8,8$	12	$42,9 \pm 9,4$
	II группа, $n = 11$	3	$27,3 \pm 13,4$	2	$18,2 \pm 11,6$
Высокий (≥ 65 пг/мл)	I группа, $n = 28$	12	$42,9 \pm 9,4^{**}$	5	$17,9 \pm 7,2$
	II группа, $n = 11$	–	– ^{**}	–	–

Примечание. * – различия достоверны между I и II группами, $p < 0,05$; ** – различия достоверны между I и II группами, $p < 0,001$.

Были сопоставлены показатели интерферонового статуса в I и II группах с уровнем абсолютного количества лимфоцитов. Как видно из табл. 8, в группе пациентов с осложненным течением гриппа, имевшим относительно низкую продукцию интерферонов, выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение абсолютного числа лимфоцитов по сравнению с группой контроля. У 63,6 % пациентов II группы выявлена лимфоцитопения (от 0,4 до $0,9 \times 10^9/\text{л}$). В I группе с гладким течением гриппа лимфоцитопения выявлена у 28,6 % больных. К периоду ранней реконвалесценции лимфоцитопения сохранялась только у одной пациентки с гриппом, осложненным двусторонней пневмонией.

Таблица 8

Показатели абсолютного числа
лейкоцитов и лимфоцитов у больных при гриппе

Параметр	2 сутки		8–9 сутки		III группа (контрольная), $n = 20$
	I группа, $n = 28$	II группа, $n = 11$	I группа, $n = 28$	II группа, $n = 11$	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$5,7 \pm 0,5$	$6,3 \pm 0,7$	$6,3 \pm 0,3$	$6,3 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,3$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,4 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,2^*$	$1,9 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2^*$

Примечание. * – различия достоверны между II и III группами, $p < 0,05$.

Достоверного изменения уровня ФНО- α у пациентов I и II групп по сравнению с показателем контрольной группы в начале заболевания выявлено не было (см. табл. 6). Известно, что уровень продукции ФНО- α может снижаться при иммунодефицитных состояниях, вызываемых тяжелыми вирусными инфекциями. В нашем исследовании выявлено, что в периоде ранней реконвалесценции уровни ФНО- α были достоверно ниже во II группе – $0,7 \pm 0,3$ пг/мл, чем в контрольной группе – $1,6 \pm 0,2$ пг/мл, ($p < 0,05$), что свидетельствует об истощении продукции этого цитокина при осложненных формах заболевания.

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о том, что в период пандемии и сезонного подъема заболеваемости 2009–2011 гг. в стационар госпитализировались пациенты с тяжелой и среднетяжелой формой заболевания – в основном дети и лица трудоспособного возраста, преобладали женщины, что связано с большей необходимостью госпитализации беременных (33,1 %). Больные с пандемическим и сезонным вариантом гриппа В имели типичную для гриппа клиническую симптоматику. У пациентов с гриппом А(H1N1) чаще ($p < 0,05$) выявлялись одышка (19,4 %), тахикардия (21,4 %), цианоз кожи и слизистых (15,3 %), нарушения в нервно-психическом статусе (заторможенность, сонливость или психомоторное возбуждение – 12,2 %), артралгии (5,1 %) и диарейный синдром (11,2 %). У пациентов с гриппом В отмечался более выраженный катаральный синдром (ринит – 80,9 % и фарингит – 75,0 %), $p < 0,05$. Продолжительность лихорадки, интоксикационного и катарального синдромов были достоверно более выражены при гриппе А(H1N1). Осложнения развивались в 36,1 % случаев, при гриппе А(H1N1) чаще ($p < 0,05$) течение гриппа сопровождалось развитием пневмонии, 52 % из которых составили двусторонние, субтотальные и тотальные поражения легочной ткани. Тяжелые поражения дыхательной системы сочетались с син-

дромом полиорганной дисфункции. Характерными изменениями гемограммы при гриппе являются лейкопения или нормоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитопения и повышение СОЭ (в случае осложненного течения заболевания). У больных неосложненными и осложненными формами гриппа выявлены достоверные изменения уровней продукции ИФН- α и ИФН- γ . В первые дни заболевания у всех пациентов с гриппом отмечено повышение уровней ИФН- α и ИФН- γ , $p < 0,001$. Более высокие показатели интерферонового статуса выявлялись у пациентов с гладким течением заболевания, при осложненном течении гриппа выявлен относительный дефицит в циркуляции ИФН- γ ($p < 0,05$) как в исходном уровне, так и в период ранней реконвалесценции. Достоверного изменения уровня ФНО- α в начале заболевания выявлено не было, в периоде ранней реконвалесценции обнаружено снижение уровня продукции ФНО- α у пациентов с развитием осложнений, $p < 0,05$. В случае осложненного течения гриппа у больных выявлялась абсолютная лимфоцитопения.

Выводы

1. Пандемический грипп А(H1N1) и сезонный вариант гриппа В имеют в целом сходную клиническую симптоматику, но грипп А(H1N1) достоверно чаще сопровождается ранним появлением одышки, тахикардии, цианоза, артралгии, диарейного синдрома и нарушений в нервно-психическом статусе пациентов, а также формированием тяжелой степени болезни; при гриппе В отмечался выраженный катаральный синдром ($p < 0,05$).

2. Наиболее частым осложнением при гриппе является пневмония; двусторонние, субтотальные и тотальные поражения легочной ткани более характерны для гриппа А(H1N1), при тяжелом течении сочетающиеся с синдромом полиорганной дисфункции.

3. Характерными изменениями гемограммы при гриппе являются лейкопения или нормоцитоз со сдвигом нейтрофильной формулы влево, а в случае осложненного течения заболевания в сочетании с ускорением СОЭ.

4. Грипп в большинстве случаев сопровождается повышением уровней циркулирующих ИФН- α и ИФН- γ с последующим их снижением к периоду ранней реконвалесценции.

5. Прогностически неблагоприятными показателями течения гриппа и риском развития осложнений (в том числе пневмоний) являются относительный дефицит или недостаточная продукция ИФН- γ на фоне снижения абсолютного числа лимфоцитов в крови и тенденции к снижению продукции ФНО- α .

Список литературы

1. Деева, Э. Г. Грипп. На пороге пандемии. Руководство для врачей / Э. Г. Деева. – М. : ГОЭТАР – Медиа, 2008. – 208 с.
2. Игнатов, П. Е. Иммуитет и инфекция / П. Е. Игнатов. – М. : Время, 2002. – 352 с.
3. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл ; пер. с англ. В. И. Кандора, А. Н. Маца, Л. А. Левницкого, М. А. Серовой. – М. : Мир, 2000. – 592 с.
4. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология. Руководство / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М. : Мед. лит., 2009. – 464 с.

5. Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ / под ред. проф. В. П. Малого, проф. М. А. Андрейчина. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2012. – 320 с.
6. **Романцов, Е. Г.** Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. Руководство для врачей / Е. Г. Романцов, Ф. И. Ершов. – Изд. 2-е, испр. и доп. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 375 с.
7. **Noone, C.** Novel mechanism of immunosuppression by influenza virus haemagglutinin selective suppression of IL-12 p35 transcription in murine bone marrow-derived dendritic cells / C. Noone, E. Lewis, A. Frawley et al. // J. Gen. Virol. – 2005. – V. 86. – P. 1885–1890.
8. **Хаитов, Р. М.** Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 62–64.
9. **Lee, N.** Hypercytokinemia and hyperactivation of phospho-p38 mitogen-activated protein kinase in severe human influenza A virus infection / N. Lee, Wong, C. Chan, et al. // Clin infect Dis. – 2007. – № 45 (6). – С. 723–731.
10. **Железникова, Г. Ф.** Гамма-интерферон в иммунной защите от инфекций / Г. Ф. Железникова // Мед-лайн – Экспресс. – 2007. – № 3–4. – С. 10–13.
11. Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом гриппа А(Н1N1) для взрослого и детского населения: временные методические рекомендации. Информационное письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 24-0/10/1-5039 от 25 августа 2009 г.

Свистунова Наталья Владимировна

врач, Пензенский областной центр
специализированных видов
медицинской помощи

E-mail: snv.10@mail.ru

Svistunova Natalya Vladimirovna

Doctor, Penza Region Center
of Specialized Medical Care

Баранова Ирина Петровна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой инфекционных
болезней, Пензенский институт
усовершенствования врачей

E-mail: snv.10@mail.ru

Baranova Irina Petrovna

Doctor of medical sciences, professor, head
of sub-department of infectious diseases,
Penza Institut of advanced medical studies

УДК 616.921.5:612.017.1

Свистунова, Н. В.

Клинико-иммунологические особенности современного гриппа в условиях эпидемического подъема / Н. В. Свистунова, И. П. Баранова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 2 (22). – С. 72–82.