

- J. Viral. Hepat. – 2004. – Vol. 1. – P. 175–182.
31. L'vov D.K., Samokhvalov E.I., Tsuda F. et al. Prevalence of hepatitis C virus and distribution of its genotypes in Northern Eurasia // Arch. Virology. – 1996. – Vol. 141. – P. 1613–1622.
 32. McNaughton L., Puttagunta L., Martinez-Cuesta M.A. et al. Distribution of nitric oxide synthase in normal and cirrhotic human liver // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 17161–17166.
 33. Pacal L., Husa P., Znojil V., Kankona K. HFE C282Y gene variant is a risk factor for the progression to decompensated liver disease in chronic viral hepatitis C subjects in the Czech population // Hepat. Res. – 2007. – Vol. 37. – P. 740–747.
 34. Pereira F.A., Pinheiro da Silva N.N., Rodart I.F. et al. Association of TGF-beta1 codon 25 (G915C) polymorphism with hepatitis C virus infection // J. Med. Virol. – 2008. – Vol. 80. – P. 58–64.
 35. Pestka S., Krause C.D., Sarkar D. et al. Interleukin-10 and related cytokines and receptors // Annu. Rev. Immunol. – 2004. – Vol. 22. – P. 929–979.
 36. Powell E.E., Edwards-Smith C.J., Hay J.L., et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 828–833.
 37. Richardson M.M., Powell E.E., Barrie H.D. et al. A combination of genetic polymorphisms increases the risk of progressive disease in chronic hepatitis C virus // J. Med. Genet. – 2005. – Vol. 42 (e. 45). – P. 1–6.
 38. Simmonds P., Bukh J., Combet C. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 962–973.
 39. Tanaka Y., Furuta T., Suzuki S. et al. Impact of interleukin-1beta genetic polymorphisms on the development of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma in Japan // J. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 187. – P. 1822–1825.
 40. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. et al. Genetic variation in IL-

28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus // Nature. – 2009. – Vol. 461. – P. 798–801.

41. Viazov S., Ross S.S., Kyuregyan K.K. et al. Hepatitis C virus are rare even among intravenous drug users // J. Med. Virol. – 2010. – Vol. 82. – P. 232–238.

Поступила 19.09.12

Сведения об авторах:

Колотвин Андрей Викторович, науч. сотр. МГУ им. М.В. Ломоносова, ГУНУ фак-т фундаментальной медицины, НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, лаб. генно-инженерных препаратов; **Самоходская Лариса Михайловна**, канд. мед. наук; доц., ст. науч. сотр. МГУ им. М. В. Ломоносова, ГУНУ фак. фундаментальной медицины, лаб. генных и клеточных технологий; **Сапронов Георгий Витальевич**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО; **Макашова Вера Васильевна**, д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ЦНИИ эпидемиологии, клинич. отд-ния инфек. патологии; **Самохвалов Евгений Иванович**, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, лаб. экологии вирусов; **Альховский Сергей Владимирович**, канд. биол. наук, зав. лаб. НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, лаб. биотехнологии; **Гришечкин Александр Евгеньевич**, науч. сотр. НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, лаб. генно-инженерных препаратов; **Беляева Наталья Михайловна**, д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО; **Гибадуллин Рашиат Абдрахманович**, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, лаб. генно-инженерных препаратов.

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.921.5-06:616.24]-078.33

Е.Н. Романова, А.В. Говорин, В.В. Горбунов, С.А. Лукьянов

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ПНЕВМОНИЯХ У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ А/Н1N1

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, 672090, Чита, ул. М.Горького, 39а

При исследовании сывороточных иммуноглобулинов в дебюте стационарного лечения отмечается наибольшее повышение концентрации IgM в группе пациентов с тяжелым течением пневмоний на фоне гриппа А/Н1N1. Увеличение концентрации IgA отмечено в равной степени при различной тяжести гриппозных пневмоний в отличие от бактериальных. Показатели IgG регистрировались на уровне контрольных цифр во всех исследуемых группах.

Ключевые слова: грипп А/Н1N1, внебольничная пневмония, иммуноглобулины, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром

E. N. Romanova, A. V. Govorin, V. V. Gorbunov, S. A. Lukyanov

THE CONDITION OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH PNEUMONIA ASSOCIATED WITH INFLUENZA A/H1N1

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Chita State Medical Academy of the Ministry of Healthcare and Social Development, 39a, Ul. Gor'kogo, Chita, Russian Federation, 672090

The study of serum immunoglobulins in patients with severe pneumonia associated with influenza A/H1N1 showed that the greatest increase in IgM has been noted at the onset of hospital treatment. Increasing the concentration of IgA noted equally with varying severity of influenza pneumonia, in contrast to bacterial. IgG indices recorded at the control level of numbers in all studied groups.

Key words: influenza A/H1N1, extrahospital pneumonia, immunoglobulins, acute lung injury, acute respiratory distress syndrome.

Грипп остается одним из самых распространенных инфекционных заболеваний, которым, по данным ВОЗ, ежегодно в мире болеет до 100 млн человек

Для корреспонденции: Романова Елена Николаевна, канд. мед. наук, доцент каф. поликлинической терапии ЧГМА, e-mail: elena-r-chita@yandex.ru

[7, 8]. Особое внимание международной общественности к проблеме гриппа объясняется способностью вирусов к изменчивости поверхностных гликопротеидов (Н и N) и их низкой иммуногенностью, что явилось причиной развития пандемии гриппа А/Н1N1 2009–2010 гг. В России в числе первых пострадавших был Забайкальский край, где количество пере-

болевших за 12 нед эпидемии составило около 11,5% населения. Особенностью высокопатогенного гриппа явилась большая частота осложнений, в первую очередь пневмоний. В Забайкальском крае в этой эпидемии зарегистрировано 57 летальных исходов и основной причиной смерти при вирусных пневмониях явился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [8].

Важную роль в иммунном ответе организма на гриппозную инфекцию играет гуморальный компонент [4]. Однако особенности гуморального иммунитета при пневмониях на фоне высокопатогенного гриппа A/H1N1 не изучены.

Целью настоящей работы явилось исследование особенностей содержания иммуноглобулинов А, М, G при пневмониях различной тяжести на фоне гриппа A/H1N1.

Материалы и методы

Обследованы пациенты, находившиеся на лечении по поводу пневмонии на фоне высокопатогенного гриппа в стационарах Читы с октября по декабрь 2009 г. Грипп A/H1N1 верифицирован методом полимеразной цепной реакции и при реакции торможения гемагглютинации. Сроки от момента появления первых симптомов гриппа до поступления в городскую больницу составляли от 1 до 19 сут, в среднем $5,2 \pm 2,9$ сут. 1-я группа ($n = 57$) – пациенты с тяжелыми пневмониями на фоне гриппа A/H1N1; 2-я группа ($n = 73$) – больные с нетяжелыми пневмониями на фоне гриппа A/H1N1. Концентрация иммуноглобулинов А, М, G исследовалась при гриппозных пневмониях в 1–2-е сут госпитализации и в динамике на 6–8-е сутки. 3-я группа ($n = 50$) – реконвалесценты вирусной пневмонии, обследованные через 6 мес после выписки из стационара. Для сравнения в исследование включены больные с нетяжелыми внебольничными пневмониями бактериальной этиологии, заболевшие после эпидемии высокопатогенного гриппа – 4-я группа ($n = 49$). Оценка тяжести заболевания пациентов в стационаре основывалась на степени дыхательной недостаточности, выраженности интоксикации, объеме воспалительной инфильтрации, наличии осложнений, декомпенсации сопутствующих заболеваний [10, 11]. Острое повреждение легких (ОПЛ) и ОРДС диагностировали согласно критериям АЕСС и Delphi [2]. 5-я контрольная группа ($n = 24$) – относительно здоровые. Все группы были сопоставимы по полу и возрасту (средний возраст $38,5 \pm 12,7$ года). Уровень иммуноглобулинов А, М, G определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью реактивов ЗАО «Вектор-Бест». Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 6.0. При сравнении групп использовался критерий Манна–Уитни. При парном сравнении количественных признаков в динамике использовался критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Выявлено, что содержание IgA в 1-е сутки пребывания в стационаре у пациентов с тяжелыми и нетяжелыми пневмониями на фоне гриппа в 1,8 (p

$< 0,001$) и 1,5 ($p < 0,05$) раза соответственно превышало показатели контрольной группы. У отдельных пациентов концентрация IgA была увеличена в 10 раз и более – в 1-й группе в 9% и во 2-й – в 12,7% случаев. У наиболее тяжелой категории пациентов с развившимся ОРДС/ОПЛ регистрировались показатели IgA на уровне контрольной группы. В динамике на 6–7-е сутки госпитализации у пациентов в обеих группах не отмечено существенной разницы в содержании IgA (см. таблицу).

В отличие от вирусных пневмоний на фоне гриппа A/H1N1 при бактериальных пневмониях вне эпидемии содержание IgA в первые дни стационарного лечения не отличалось от такового в контрольной группе (см. таблицу).

Концентрация IgM в первые дни стационарного лечения также была повышена при гриппозной пневмонии по сравнению с таковой в контрольной группе при тяжелом течении – в 3,2 и при нетяжелом – в 1,8 раза ($p < 0,001$). При анализе показателей в группах, разделенных по степени тяжести, отмечено, что при тяжелых пневмониях концентрация IgM в 1,7 раза была выше по сравнению с концентрацией нетяжелых ($p < 0,01$). Увеличение содержания более чем в 10 раз регистрировалось только в группе тяжелых пациентов – в 9% случаев. В динамике через неделю концентрации IgM сохранялись на прежнем уровне. При бактериальных пневмониях вне эпидемии содержание IgM в первые дни госпитализации превышало уровень контрольной группы в 1,7 раза ($p < 0,01$) (см. таблицу).

Определение IgG в 1-е сутки заболевания и в динамике через неделю не выявило различий по сравнению с показателями контрольной группы. При бактериальных пневмониях концентрация IgG в дебюте стационарного лечения также не отличалась от контрольных цифр, в то же время в 1,4 ($p < 0,01$) и в 1,3 ($p < 0,05$) раза превышала показатели больных гриппом (см. таблицу).

Исследование концентрации иммуноглобулинов у пациентов, перенесших гриппозную пневмонию через 6 мес после выписки из стационара, не выявило отличий по сравнению с группой здоровых лиц (см. таблицу).

Обе ветви гуморального иммунного ответа – местный и системный – вовлечены в реакцию организма на гриппозную инфекцию. Слизистые оболочки являются входными воротами для вирусов гриппа, и антитела, секретирующиеся в верхних отделах респираторного тракта, являются первой линией обороны организма в ответ на вирусинфицирование. Секреторный IgA и в некоторой степени IgM защищают верхний отдел респираторного тракта и играют важную роль в предотвращении внедрения и распространения возбудителя в организме, а также в ингибировании внутриклеточной репликации вируса [3–5]. Сывороточные антитела играют роль и в защите от инфекции, и в элиминации вируса из организма. IgA и IgM являются основными в первичном ответе организма на вирусинфицирование, а IgG доминирует во вторичном иммунном ответе,

Концентрация иммуноглобулинов в крови у пациентов разных групп (медиана [25-й; 75-й перцентили])

Группа обследованных	Срок исследования	Ig A	IgM	IgG
1-я – тяжелое течение пневмонии при гриппе A/H1N1	1–2-е сутки	2,75 [1,6; 4,92]	2,43 [1,3; 3,6]	8,23 [4,86; 14,36]
	<i>p</i>	0,0001	0	0,36
	6–7-е сутки	3,4 [2,7; 8,6]	2,31 [1,34; 3,7]	13,3 [6,7; 16,8]
	<i>p</i>	0,0004	0,0005	0,9
	<i>p*</i>	0,75	0,38	0,21
	1–2-е сутки	2,34 [1,34; 8,72]	1,4 [1; 3,33]	9,33 [5,66; 18,49]
	<i>p</i>	0,03	0,0008	0,8
	<i>p₁</i>	0,39	0,004	0,26
2-я – нетяжелое течение пневмонии при гриппе A/H1N1	6–7-е сутки	4,1 [2,2; 6,9]	2 [1,1; 3,7]	11,6 [7,4; 18,49]
	<i>p</i>	0,00001	0,0006	0,4
	<i>p*</i>	0,9	0,6	0,5
	<i>p₁</i>	0,2	0,7	1
3-я – реконвалесценты вирусных (A/H1N1) пневмоний	Через 6 мес после выписки	1,52 [1,34; 1,94]	0,98 [0,65; 1,67]	11,67 [9,31; 13,99]
	<i>p</i>	0,7	0,11	0,36
	<i>p₁</i>	0,00009	0	0,09
	<i>p₂</i>	0,004	0,005	0,23
	1–2-е сутки	1,77 [1,41; 4,49]	1,27 [0,86; 1,97]	12,2 [10,5; 14,9]
	<i>p</i>	0,1	0,005	0,08
4-я – нетяжелое течение бактериальных пневмоний (вне эпидемии)	<i>p₁</i>	0,05	0,00003	0,004
	<i>p₂</i>	0,3	0,16	0,04
	5-я – контроль	1,56 [1,37; 1,89]	0,76 [0,36; 1,32]	10,54 [7,54; 13,65]

Примечание. *p* – достоверность различий относительно контроля, *p** – относительно показателей в динамике (1–2-е и 6–7-е сутки), *p₁* – относительно 1-й, *p₂* – относительно 2-й группы.

они взаимосменяют и взаимодополняют друг друга в процессе противостояния организма патологическим агентам [4]. Некоторые авторы отмечают, что синтез иммуноглобулинов классов А и М достигает пика через 2 нед после начала заболевания гриппом и затем начинает снижаться, в то время как уровень IgG достигает пика за 4–6 нед [3, 4].

Известно, что при первой встрече с вирусом образуются антитела класса IgM. Настоящее исследование также показало наиболее значительное увеличение содержания IgM в первые дни стационарного лечения у пациентов с тяжелыми пневмониями на фоне гриппа A/H1N1. В группах больных с нетяжелыми гриппозными пневмониями и бактериальными пневмониями содержание IgM повышалось в меньшей степени. В некоторых работах по изучению гуморального иммунитета при бактериальных пневмониях также отмечалась наибольшая концентрация

данного иммуноглобулина у тяжелых больных [1].

Основной функцией сывороточного IgA является нейтрализация токсинов, агглютинация бактерий и вирусов [3, 5]. В работах по изучению сывороточного IgA при бактериальных пневмониях демонстрируется повышение IgA лишь у пациентов с болезнью тяжелой степени [1]. В нашей работе также при нетяжелом течении бактериальных пневмоний уровень IgA не отличался от такового в контрольной. В то же время при гриппозных пневмониях содержание IgA увеличено в группах больных с различной степенью тяжести.

IgG обеспечивают противоинфекционную защиту, связывают токсины, усиливают фагоцитарную активность, активируют систему комплемента, вызывают агглютинацию бактерий и вирусов. Ряд авторов [1, 6] отмечают снижение концентрации IgG при бактериальных пневмониях различной степени тяжести. Полученные нами данные не выявили изменений в содержании данного иммуноглобулина при вирусных и бактериальных пневмониях.

Особый интерес вызывает состояние иммунитета пациентов с развившимся ОРДС/ОПЛ. Изучение числа лимфоцитов при гриппе A/H1N1 выявило наличие лимфопении у этой категории больных [9]; концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М, G в пределах значений контрольных цифр, что свидетельствует о снижении иммунной реактивности организма.

Таким образом, при исследовании сывороточных иммуноглобулинов в дебюте стационарного лечения отмечается наибольшее повышение IgM в группе пациентов с тяжелым течением пневмоний на фоне гриппа A/H1N1. Увеличение концентрации IgA отмечено в равной степени при различной тяжести гриппозных пневмоний в отличие от бактериальных. Показатели IgG регистрировались на уровне контрольных цифр во всех исследуемых группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витковский Ю.А., Голодных Ю.В., Кузник Б.И., Лиханов И.Д., Соллов А.В. Состояние иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при пневмонии // Тер. арх. – 2009. – № 3. – С. 40–43.
2. Гельфанд Б.Р., Кассиль В.Л. Острый респираторный дистресс-синдром. – М., 2007.
3. Грипп: Руководство для врачей / Под ред. Г.И. Карпухина. – СПб., 2001.

4. Деева Э.Г. Грипп на пороге пандемии: Руководство для врачей. – М., 2008.
5. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита, 2010.
6. Мавзютова Г.А., Фазышева Р.М., Тюрина Е.Б., Хайруллина Р.М., Бикметова Н.Р. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях // Мед. иммунол. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 605–612.
7. Малеев В.В., Красникова Т.В., Кондратьева Т.В. Эффективность фармакотерапии гриппа и других ОРВИ в период пандемии гриппа 2009–2010 гг. / Инфекц. бол. – 2010. – № 4. – С. 62–65.
8. Организация и проведение противоэпидемических мероприятий в период эпидемии гриппа А(Н1N1)/09 – в октябре–декабре 2009 г. в Забайкальском крае / Под ред. Г.Г. Онищенко. – Новосибирск, 2011.
9. Романова Е.Н., Говорин А.В., Серебрякова О.М., Филев А.П. Закономерности изменения лабораторных показателей при пневмонии у больных гриппом А/Н1N1 // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2011. – № 4. – С. 23–27.
10. Внебольничная пневмония у взрослых: Практ. рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. – М., 2009.
11. Внебольничная пневмония у взрослых: Практ. рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. – М., 2010.

Поступила 10.04.12

Сведения об авторах:

Говорин Анатолий Васильевич, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ЧГМА, e-mail: pochta@medacadem.chita.ru; **Горбунов Владимир Владимирович**, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ЧГМА, e-mail: gorbunovvv.2008@mail.ru; **Лукьянов Сергей Анатольевич**, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней ЧГМА, e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru

© Н.В. СВИСТУНОВА, И.П. БАРАНОВА, 2012

УДК 616.921.5-036.22-092:612.017

Н.В.Свистунова, И.П.Баранова**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ**

ГБОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Представлены результаты анализа иммунологических особенностей гриппа в период эпидемического подъема заболеваемости: у 39 пациентов со среднетяжелым течением заболевания в возрасте от 8 до 34 лет изучены изменения концентрации провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей α (ФНОα) и уровней продукции интерферонов α и γ (ИФН-α и ИФН-γ) в сыворотке крови в начале заболевания и в период ранней реконвалесценции. Выявлены особенности и различия цитокинового ответа при гриппе в зависимости от этиологии заболевания, наличия осложнений, пола, возраста пациентов, у женщин в период беременности, а также при различных видах этиотропной терапии. На основании особенностей динамических колебаний концентраций ИФН-α, ИФН-γ, ФНОα у больных гриппом определены прогностические показатели неблагоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: грипп, интерферон-α, интерферон-γ, фактор некроза опухолей α

N. V. Svistunova, I. P. Baranova

IMMUNOLOGICAL INDICES IN FLU PATIENTS

Federal State Budget-Financed Institution of additional professional education. Penza Advanced Training Institute for Doctors of Ministry of Healthcare and Social Development, 8A, Stasov st., Penza, Russian Federation 440066

The results of the analysis of immunological features of influenza during the epidemic rise in incidence are presented. In 39 patients aged from 8 to 34 years with moderate disease course changes in the serum concentration of the proinflammatory cytokine tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and levels of production of interferons alpha and gamma (IFN = alpha and IFN=gamma) at beginning of the disease and in early recovery period were studied. The features and differences of the cytokine response during influenza in dependence on the etiology of the disease, presence of complications, gender, age of the patient, in women during pregnancy, as well as the various types of causal treatment have been revealed. Based on the characteristics of the dynamic fluctuations in the concentration of IFN-alpha, IFN gamma =, TNF-alpha in flu patients predictors of adverse clinical course are identified.

Key words: flu, interferon=alpha interferon= gamma, tumor necrosis factor alpha

Грипп и другие ОРВИ по-прежнему занимают важное место в инфекционной патологии. Способность гриппа вызывать ежегодные эпидемии и даже пандемии делает его проблемой мирового значения [1]. Интенсивность и распространенность поражений, вызываемых вирусом гриппа, определяются вирулентностью вируса, состоянием специфического и

неспецифического иммунитета [2]. Неспецифические факторы (вязкость слизи, постоянное движение ресничек цилиндрического эпителия, неспецифические ингибиторы репликации вируса, макрофаги, секреторный иммуноглобулин А) являются первой линией механизма защиты организма человека против вируса гриппа. Преодолев ее, вирус встречается со второй линией защиты – специфической обороной (интерферонами – ИФН, циркулирующими антителами, температурной реакцией) [1]. Гриппозная инфекция стимулирует мощный Т-хелперный ответ, который

Для корреспонденции: Баранова Ирина Петровна, д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней.