

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., Фазлыева 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., Строчунский 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  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и уровней продукции интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ) 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- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ФНО $\alpha$  у больных гриппом определены прогностические показатели неблагоприятного течения заболевания.*

*Ключевые слова:* грипп, интерферон- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , фактор некроза опухолей  $\alpha$

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.

играет важную роль в стимуляции продукции антител против вируса гриппа [3]. Клетки, инфицированные вирусами, синтезируют ИФН- $\alpha$ , который обладает антивирусной и противоопухолевой активностью, стимулирует макрофаги и естественные киллеры. ИФН- $\gamma$  – важнейший противовоспалительный цитокин - продуцируется активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами [2, 4]. При нормальном течении заболевания этих факторов достаточно для подавления инфекционного процесса и выздоровления. Вирус гриппа грубо вмешивается в сбалансированную систему цитокинов. При этом поражается хелперно-супрессорное звено клеточного иммунитета. Обусловленное гриппом снижение иммунологической резистентности и глубокое подавление функциональной активности различных звеньев иммунной системы приводят к обострению многих хронических заболеваний и возникновению вторичных бактериальных осложнений. Особо патогенные вирусы, в том числе «птичьего» происхождения (вероятно, и свиного), обладают способностью подавлять выработку ИФН I типа, что приводит практически к полному параличу иммунитета и развитию тяжелых форм заболевания нередко со смертельным исходом. В этом случае ИФН- $\gamma$  играет ключевую роль в иммунном ответе [3, 5, 6]. Активирующее действие ИФН- $\gamma$  на макрофаги опосредовано индукцией секреции этими клетками фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ). Пик секреции ИФН- $\gamma$  наблюдается совместно с ФНО $\alpha$ , который в свою очередь стимулирует местное воспаление, синдром септического и/или инфекционно-токсического шока, активирует и повреждает клетки, вызывает лихорадку (пироген), секрецию интерлейкинов (ИЛ-1 и ИЛ-6), белков острой фазы воспаления [4, 7]. Нормализация показателей интерфероновой системы обычно совпадает с процессами выздоровления. Контроль за содержанием ИФН и ФНО $\alpha$  в сыворотке крови пациентов может помочь в оценке и прогнозировании течения гриппа.

По свидетельству ряда исследователей, состояние системы иммунитета, и в том числе уровень продукции цитокинов, имеет свои особенности в различных возрастных группах, а также у женщин в период беременности. Иммунная система детей характеризуется высокой пролиферативной активностью лимфоцитов с преобладанием фракции недифференцированных лимфоцитов, сниженной цитотоксической и ИФН-продуцирующей активностью иммунокомпетентных клеток [8–11]. У детей первых двух лет жизни имеет место «физиологический иммунодефицит» – низкий уровень образования интерферонов, незавершенный характер фагоцитоза, что ослабляет противовирусную защиту. Синтез ИФН- $\gamma$  остается сниженным до семи лет. Аналогичная тенденция отмечена при индукции ФНО $\alpha$ . Дозревание факторов специфической иммунной защиты происходит до периода полового созревания [1, 12]. «Цитокиновый шторм» у беременных женщин является фоном для дальнейшего развития наиболее тяжелых последствий инфекции [2]. Во время беременности происходит сложная перестройка системы ИФН,

характеризующаяся активацией интерфероногенеза в I триместре и снижением уровня ИФН во II и III триместрах. Восприимчивость к инфекционным заболеваниям у них повышена, чаще регистрируются тяжелые и осложненные формы гриппа, высокий риск развития пневмоний [3, 13, 14].

В настоящее время медицина имеет небольшой выбор высокоспецифичных противовирусных препаратов, оказывающих прямое или опосредованное действие на систему иммунитета. Целенаправленным селективным действием на вирусы гриппа обладают ингибиторы нейраминидазы (один из представителей осельтамивир), которые прекращают репродукцию вирусов гриппа, уменьшают количество цитокинов, которые участвуют в развитии местной и системной реакции [15]. Антивирусное действие ингавирина реализуется на этапе ядерной фазы репродукции вируса, противовоспалительное действие обусловлено подавлением продукции ключевых провоспалительных цитокинов. Под его влиянием происходит также индукция выработки эндогенного ИФН [2]. Препараты ИФН оказывают выраженное интерферониндуцирующее, иммуномодулирующее воздействие, способствуют нарастанию продукции ИФН- $\gamma$ , активации макрофагов [8, 16].

Цель исследования – изучить особенности продукции некоторых цитокинов (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ФНО $\alpha$ ) при современном гриппе в зависимости от этиологии заболевания, наличия осложнений, пола, возраста, у женщин в период беременности, а также при различных видах этиотропной терапии у госпитализированных больных в период сезонного подъема заболеваемости 2010–2011 гг. в Пензенской области.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 39 госпитализированных больных (2010–2011) с верифицированным гриппом средней степени тяжести (основная группа) и 20 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемыми пациентами (контрольная группа). Этиологическая диагностика гриппа проводилась путем выявления РНК гриппа А(H1N1)pdm09 и В в носоглоточном отделяемом методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Грипп А (H1N1)pdm09 верифицирован у 20 (51,3%), грипп В – у 19 (48,7%) пациентов. Среди исследуемых пациентов было 16 (41,0%) мужчин и 23 (59,0%) женщины, в том числе 10 (25,6%) беременных. Возраст наблюдаемых пациентов от 8 до 34 лет: детей до 17 лет – 18 (46,2%) человек и взрослые 18–34 лет – 21 (53,8%) человек. Больные получали стандартную терапию в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава РФ «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А(H1N1), для взрослого и детского населения» 2009 г. [17]: арбидол – 16 (41,0%) пациентов, осельтамивир – 11 (28,2%) пациентов, ингавирин – 6 (15,4%) пациентов, препараты ИФН (виферон или гриппферон) – 6 (15,4%) пациентов.

Состояние иммунологической реактивности ор-

Таблица 1

Уровни продукции цитокинов у больных при гриппе

Уровень цитокинов, пг/мл (сутки заболевания)	Пациенты с гриппом – основная группа (n = 39)	Контрольная группа (n = 20)	Значимость различий p
ИФН-α (2-е)	18,59 ± 3,57	1,4 ± 0,74	0,0012
ИФН-α (8–9-е)	0,47 ± 0,20		0,0240
ИФН-γ (2-е)	53,49 ± 10,24	2,67 ± 1,66	0,0008
ИФН-γ (8–9-е)	23,95 ± 6,47		0,0260
ФНОα (2-е)	1,24 ± 0,22	1,58 ± 0,25	0,3672
ФНОα (8–9-е)	1,13 ± 0,21		0,2205

ганизма оценивали дважды: при поступлении (на 2-е сутки от начала заболевания) и в период ранней реконвалесценции (на 8–9-е сутки заболевания) по динамике показателей цитокинового ответа: количественному содержанию ИФН-α и ИФН-γ в сыворотке крови и провоспалительного цитокина – ФНОα методом иммуноферментного анализа с применением набора реагентов «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «альфа-ИНТЕРФЕРОН-ИФА-БЕСТ» и «гамма-ИНТЕРФЕРОН-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Исследование проводилось в лаборатории ЦНИЛ ГБОУ ДПО ПИУВ Минздравсоцразвития России (зав. ЦНИЛ – доктор мед. наук, проф. Б.А.Молотиллов). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты

В первые дни заболевания (табл. 1) у пациентов с гриппом отмечено повышение уровня ИФН-α в 13,3 раза по сравнению с показателями контрольной группы (p = 0,0012) – до 18,59 ± 3,57 пг/мл. У больных также выявлено статистически значимое увеличение продукции ИФН-γ в начале заболевания в 20 раз по сравнению со здоровыми людьми – 53,49 ± 10,24 пг/мл (p = 0,0008). В процессе динамического исследования показано, что снижение показателей ИФН совпадает с процессом выздоровления: в периоде ранней реконвалесценции у пациентов с гриппом уровень ИФН-α снизился до 0,47 ± 0,20 пг/мл, уровень ИФН-γ – в 2,2 раза – 23,95 ± 6,47 пг/мл, но по-прежнему превышал показатели в контрольной группе в 9 раз (p = 0,0260). Статистически значимых различий по уровням ФНОα у пациентов основной и контрольной групп на всем протяжении заболевания не выявлено. Представляло интерес выяснить, с какими особенностями реакций

иммунной защиты связано клиническое течение заболевания.

Как видно из табл. 2, статистически значимых различий в показателях уровней продукции ИФН-α в группах пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 и гриппом В на всем протяжении заболевания не выявлено. Уровень ИФН-γ, играющего ключевую роль в иммунном ответе, на 2-е сутки заболевания был выше (p = 0,0002) у пациентов с гриппом В (84,63 ± 15,62 пг/мл), чем у пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 (23,90 ± 9,76 пг/мл). Низкие показатели этого цитокина (0–15,0 пг/мл) выявлялись у 15,8% пациентов с гриппом В (3 человека) и у 60,0% пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 (12 человек), p = 0,0381. Высокие уровни ИФН-γ выявлялись у 57,9% (11 человек) больных с гриппом В и у 10,0% (2 человека) пациентов с гриппом, вызванным пандемическим вариантом вируса, (p = 0,0190).

Статистически значимого изменения уровней ФНОα у больных с гриппом А(Н1N1)pdm09 и гриппом В по сравнению с контрольной группой не выявлено, но у больных с пандемическим вариантом вируса определялся пониженный уровень этого цитокина в периоде ранней реконвалесценции по сравнению с контрольной группой – 0,81 ± 0,20 пг/мл (p = 0,0221). Можно предположить, что различия в клиническом течении сезонного и пандемического гриппа связаны с особенностями нарушения иммунной защиты при данной инфекции.

При исследовании цитокиновых показателей у

Таблица 2

Уровни продукции цитокинов у больных при гриппе в зависимости от этиологии

Уровень цитокинов, пг/мл (сутки заболевания)	Грипп А(Н1N1), (n = 20)	Грипп В (n = 19)	Контрольная группа (n = 20)	Значимость различий p (грипп А(Н1N1) и грипп В)
ИФН-α (2-е)	23,2 ± 6,22*	13,73 ± 3,11*		0,1471
ИФН-α (8–9-е)	0,17 ± 0,07*	0,79 ± 0,39*	1,4 ± 0,74	0,1142
ИФН-γ (2-е)	23,9 ± 9,76*	84,63 ± 15,62**		0,0002
ИФН-γ (8–9-е)	19,84 ± 8,22*	28,27 ± 10,21*	2,67 ± 1,66	0,5221
ФНОα (2-е)	1,03 ± 0,28	1,47 ± 0,33		0,3103
ФНОα (8–9-е)	0,81 ± 0,20*	1,47 ± 0,36	1,58 ± 0,25	0,1094

Примечание. Здесь и в табл. 3–6: звездочки – различия достоверны по сравнению с контрольной группой: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01.

Таблица 3

Уровни продукции цитокинов у больных при осложненном и гладком течении гриппа

Уровень цитокинов, пг/мл (сутки заболевания)	Грипп без развития осложнений (n = 28)	Осложненное течение гриппа (n = 11)	Контрольная группа (n = 20)	Значимость различий p (неосложненное и осложненное течение гриппа)
ИФН-α (2-е)	20,73 ± 4,51**	13,14 ± 5,31*		0,2810
ИФН-α (8–9-е)	0,45 ± 0,25**	0,53 ± 0,27*	1,4 ± 0,74	0,7721
ИФН-γ (2-е)	68,86 ± 13,0**	14,35 ± 6,20*		0,0146
ИФН-γ (8–9-е)	31,63 ± 8,56**	4,40 ± 2,71	2,67 ± 1,66	0,0057
ФНОα (2-е)	1,36 ± 0,27	0,95 ± 0,34		0,3481
ФНОα (8–9-е)	1,31 ± 0,21	0,65 ± 0,34*	1,58 ± 0,25*	0,1518

Уровни продукции цитокинов у больных при гриппе в зависимости от пола

Уровень цитокинов, пг/мл (сутки заболевания)	Женщины (n = 23)	Мужчины (n = 16)	Контрольная группа (n = 20)	Значимость различий p (женщины и мужчины)
ИФН-α (2-е)	20,48 ± 4,80**	15,86 ± 5,4**	1,4 ± 0,74	0,3003
ИФН-α (8-9-е)	0,87 ± 0,46	0,2 ± 0,07**		0,1578
ИФН-γ (2-е)	49,04 ± 14,57**	59,89 ± 14,01**	2,67 ± 1,66	0,6089
ИФН-γ (8-9-е)	20,9 ± 7,56*	28,33 ± 11,66*		0,5791
ФНОα (2-е)	1,17 ± 0,27	1,35 ± 0,38	1,58 ± 0,25	0,6797
ФНОα (8-9-е)	0,81 ± 0,21*	1,58 ± 0,36		0,0667

Уровни продукции цитокинов у больных при гриппе у беременных

Уровень цитокинов, пг/мл (сутки заболевания)	Беременные – 1-я группа (n = 10)	Дети, мужчины и небеременные женщины – 2-я группа (n = 29)	Контрольная группа (n = 20)	Значимость различий p (1-я и 2-я группы)
ИФН-α (2-е)	24,55 ± 6,54**	16,53 ± 4,24*	1,4 ± 0,74	0,3332
ИФН-α (8-9-е)	0,19 ± 0,1**	0,57 ± 0,26*		0,4042
ИФН-γ (2-е)	19,06 ± 6,22**	64,67 ± 12,83**	2,67 ± 1,66	0,0493
ИФН-γ (8-9-е)	26,2 ± 15,27*	23,17 ± 7,1*		0,8411
ФНОα (2-е)	1,60 ± 0,49	1,17 ± 0,24	1,58 ± 0,25	0,3909
ФНОα (8-9-е)	0,90 ± 0,40	1,21 ± 0,24		0,5209

Уровни продукции цитокинов у больных при гриппе в зависимости от возраста пациентов

Уровень цитокинов, пг/мл (сутки заболевания)	Дети (n = 18)	Взрослые (n = 21)	Контрольная группа (n = 20)	Значимость различий p (дети и взрослые)
ИФН-α (2-е)	18,11 ± 6,56*	19,00 ± 3,70**	1,4 ± 0,74	0,9031
ИФН-α (8-9-е)	0,72 ± 0,39	0,27 ± 0,14**		0,2592
ИФН-γ (2-е)	45,76 ± 10,18**	60,11 ± 17,03**	2,67 ± 1,66	0,4923
ИФН-γ (8-9-е)	19,78 ± 6,26*	27,52 ± 10,85*		0,5580
ФНОα (2-е)	0,92 ± 0,25	1,52 ± 0,33	1,58 ± 0,25	0,1707
ФНОα (8-9-е)	1,29 ± 0,32	0,99 ± 0,28		0,4780

пациентов с неосложненным течением гриппа и в случае развития таких осложнений, как бронхит и пневмония, статистически значимых различий по уровню продукции ИФН-α в начале заболевания не выявлено. В периоде ранней реконвалесценции у всех пациентов с гриппом уровень ИФН-α снизился (табл. 3). Выявлены статистически значимые различия в уровне продукции ИФН-γ в начале заболевания: у пациентов с гладким течением гриппа – 68,86 ± 13,00 пг/мл, в случае развития осложнений – 14,35 ± 6,20 пг/мл ( $p = 0,0146$ ).

Известно, что ИФН-γ усиливает противовирусное и антипролиферативное действие ИФН-α. В ходе исследования также выявлено, что у 25% пациентов с неосложненным течением болезни, с исходными низкими уровнями ИФН-α были обнаружены высокие показатели ИФН-γ в начале заболевания и высокие или умеренные в периоде реконвалесценции.

Таблица 4

При осложненном течении гриппа выявлен относительный дефицит в циркуляции ИФН-γ у 72,7% больных по сравнению с уровнем этого цитокина у больных с гладким течением заболевания (у 25% пациентов,  $p = 0,0493$ ). В периоде ранней реконвалесценции уровень ИФН-γ оставался повышенным только у пациентов, не имевших осложнений – 31,63 ± 8,56 пг/мл ( $p = 0,0057$ ), тем самым свидетельствуя о своем участии еще и в протективной антибактериальной защите.

Таблица 5

Статистически значимого изменения уровня ФНОα у пациентов групп с гладким и осложненным течением гриппа по сравнению с показателями в контрольной группе в начале заболевания выявлено не было. Известно, что уровень продукции ФНОα может снижаться при иммунодефицитных состояниях, вызываемых тяжелыми вирусными инфекциями. В нашем исследовании выявлено, что в периоде ранней реконвалесценции уровни ФНОα были достоверно ниже в группе больных с осложненным течением гриппа – 0,65 ± 0,34 пг/мл, чем в контрольной группе – 1,58 ± 0,25 пг/мл ( $p = 0,0370$ ), что свидетельствует об истощении продукции этого цитокина при осложненных формах заболевания.

Таблица 6

В начале заболевания и в периоде ранней реконвалесценции статистически значимых различий по уровням продукции ИФН-α, ИФН-γ и ФНОα в зависимости от

пола у больных гриппом не выявлено. В то же время в периоде ранней реконвалесценции у женщин обнаружен дефицит синтеза ФНОα (0,81 ± 0,21 пг/мл) по сравнению с контрольной группой (1,58 ± 0,25 пг/мл;  $p = 0,0242$  (табл. 4).

По данным нашего исследования, в начале заболевания и в периоде ранней реконвалесценции статистически значимых различий по уровням продукции ИФН-α и ФНОα у беременных женщин с гриппом не выявлено (табл. 5).

В то же время обнаружены значительные различия ( $p = 0,0493$ ) в продукции ИФН-γ у беременных женщин в начале заболевания: основным слабым звеном противовирусной защиты являлся недостаток продукции этого цитокина – 19,06 ± 6,22 пг/мл (у 60% беременных женщин уровни ИФН-γ не превышали 5,5 пг/мл), в то время как в группе детей, мужчин и небеременных женщин – 64,67 ± 12,83 пг/мл.

Таблица 7

## Уровни продукции цитокинов у больных при гриппе в зависимости от этиотропной терапии

Группа пациентов	Показатели цитокинов, пг/мл		
	ИФН- $\alpha$	ИФН- $\gamma$	ФНО $\alpha$
1-я (контрольная) ( <i>n</i> = 20)	1,4 ± 0,74	2,67 ± 1,66	1,58 ± 1,14
2-я (основная, до лечения) ( <i>n</i> = 39)	18,59 ± 3,57	53,49 ± 10,24	1,24 ± 0,22
3-я (осельтамивир, после лечения) ( <i>n</i> = 11)	0,26 ± 0,13	25,92 ± 14,43	0,91 ± 0,35
4-я (ингавирин, после лечения) ( <i>n</i> = 6)	0,60 ± 0,46	40,78 ± 28,83	0,68 ± 0,48
5-я (ИФН, после лечения) ( <i>n</i> = 6)	1,17 ± 1,11	15,88 ± 6,43	1,15 ± 0,46
6-я (арбидол, после лечения), ( <i>n</i> = 16)	0,31 ± 0,18	19,31 ± 6,61	1,44 ± 0,37
Различия:			
$p_1$ – между 1-й и 2-й группами	0,0012	0,0008	0,3672
$p_2$ – между 1-й и 3-й группами	0	0,0045	0,0615
$p_3$ – между 2-й и 3-й группами	0,00094	0,1916	0,4296
$p_4$ – между 1-й и 4-й группами	0,0371	0,0202	0,1048
$p_5$ – между 2-й и 4-й группами	0,0202	0,6569	0,3437
$p_6$ – между 3-й и 4-й группами	0,3745	0,6117	0,7021
$p_7$ – между 1-й и 5-й группами	0,6756	0,0078	0,425
$p_8$ – между 2-й и 5-й группами	0,0652	0,1627	0,8780
$p_9$ – между 3-й и 5-й группами	0,2806	0,6291	0,6859
$p_{10}$ – между 4-й и 5-й группами	0,6442	0,4189	0,5002
$p_{11}$ – между 1-й и 6-й группами	0	0,0110	0,7517
$p_{12}$ – между 2-й и 6-й группами	0,0020	0,0446	0,6310
$p_{13}$ – между 3-й и 6-й группами	0,8415	0,6483	0,3323
$p_{14}$ – между 4-й и 6-й группами	0,4848	0,2991	0,2787
$p_{15}$ – между 5-й и 6-й группами	0,2447	0,7705	0,6734

Высокий уровень ИФН- $\gamma$  (88,7 пг/мл) выявлен только у одной беременной с неосложненным течением гриппа В, в контрольной группе высокие показатели этого цитокина регистрировались в 41,4% случаев. Вероятно, особенность интерфероногенеза при гриппе у беременных свидетельствует о повышенном риске возникновения у них тяжелых осложнений.

При анализе способности продукции цитокинов при гриппе у детей и взрослых (табл. 6) в начале заболевания и в периоде ранней реконвалесценции

статистически значимых различий по уровням продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  у исследуемых пациентов не выявлено. Обращает на себя внимание дефицит (относительно контрольной группы) уровня ФНО $\alpha$  в начале заболевания у детей –  $0,92 \pm 0,25$  пг/мл (у 61,1% детей показатель в пределах 0–0,8 пг/мл) при норме  $1,58 \pm 0,25$  пг/мл, что свидетельствует о недостаточной иммунореактивности организма в данной возрастной группе ( $p = 0,0565$ ).

В качестве этиотропной терапии применялись противовирусные химиопрепараты, по использованию которых больные разделены на 4 группы: пациенты, получавшие осельтамивир, ингавирин, препараты ИФН (гриппферон, виферон), арбидол (табл. 7). На фоне лечения обнаружено достоверное снижение уровня ИФН- $\alpha$  к 8–9-му дню заболевания: ниже показателей контрольной группы у пациентов, получавших осельтамивир ( $0,26 \pm 0,13$  пг/мл,  $p = 0$ ), ингавирин ( $0,60 \pm 0,46$  пг/мл,  $p = 0,0371$ ), арбидол ( $0,31 \pm 0,18$  пг/мл,  $p = 0$ ) и соответствие показателям контрольной группы у пациентов, получавших препараты ИФН ( $1,17 \pm 1,11$  пг/мл,  $p = 0,6756$ ). Уровень ИФН- $\gamma$  также снизился на фоне терапии (в 2 раза и более у пациентов, получавших осельтамивир ( $25,92 \pm 14,43$  пг/мл), препараты ИФН ( $15,88 \pm 6,43$  пг/мл), арбидол ( $19,31 \pm 6,61$  пг/мл), и в 1,3 раза в группе пациентов, получавших ингавирин ( $40,78 \pm 28,83$  пг/мл), но до показателей контрольной группы не достигли и оставался высоким независимо от терапии. В отдельных случаях регистрировались высокие показатели ИФН- $\gamma$  у пациентов, получавших ингавирин (до 172,2 пг/мл) и осельтамивир (до 156,1 пг/мл). В периоде ранней реконвалесценции уровни продукции ФНО $\alpha$  у всех пациентов с гриппом соответствовали показателям контрольной группы. Предварительные результаты позволяют предположить, что ингавирин целесообразно применять у пациентов с риском недостаточности продукции ИФН- $\gamma$ , для этого утверждения требуются дополнительные исследования с расширением объема изучаемого материала.

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует, что в целом при гриппе имеет место ранняя продукция противовирусных цитокинов (ИФН- $\alpha$ ,  $p = 0,0012$ , ИФН- $\gamma$ ,  $p = 0,0008$ ) с последующим их снижением к периоду ранней реконвалесценции. Выявлено угнетение продукции ИФН- $\gamma$ , играющего ключевую роль в иммунном ответе, на 2-е сутки заболевания у пациентов, больных гриппом А(H1N1)pdm09 ( $23,9 \pm 9,76$  пг/мл), по сравнению с пациентами с гриппом В ( $84,63 \pm 15,62$  пг/мл,  $p = 0,0002$ ). Осложненные формы инфекции развивались в условиях относительного дефицита продукции ИФН- $\gamma$  в начале заболевания ( $p = 0,0146$ ): у пациентов с гладким течением гриппа –  $68,86 \pm 13,0$  пг/мл, в случае развития осложнений –  $14,35 \pm 6,20$  пг/мл (дефицит в циркуляции ИФН- $\gamma$  у 72,7% больных,  $p = 0,0493$ ). Гендерных различий и возрастных особенностей по уровням продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  у больных гриппом не выявлено. В то же время обнаружены различия ( $p = 0,0493$ ) в продукции ИФН- $\gamma$  у беременных женщин в начале

заболевания: выявлен относительный недостаток продукции этого цитокина ( $19,06 \pm 6,22$  пг/мл), в то время как в группе детей, мужчин и небеременных женщин показатель ИФН- $\gamma$  достигал  $64,67 \pm 12,83$  пг/мл. Более высокие показатели ИФН- $\gamma$  (до  $172,2$  пг/мл) определялись у пациентов на фоне лечения ингавирином. Предварительные результаты позволяют предположить, что ингавирин может быть более эффективным у пациентов с изначально недостаточной продукцией ИФН- $\gamma$ .

У отдельных групп пациентов в периоде ранней реконвалесценции выявлено снижение уровней ФНО $\alpha$  по сравнению с здоровыми людьми ( $1,58 \pm 0,25$  пг/мл): у больных с пандемическим вариантом вируса –  $0,81 \pm 0,20$  пг/мл ( $p = 0,0221$ ), при осложненном течении гриппа –  $0,65 \pm 0,34$  пг/мл ( $p = 0,0370$ ), а также у женщин –  $0,81 \pm 0,21$  пг/мл ( $p = 0,0298$ ), что свидетельствует об истощении продукции этого цитокина.

### Выводы

1. Грипп в большинстве случаев сопровождается повышением уровней циркулирующих ИФН- $\alpha$  (в 13,3 раза) и ИФН- $\gamma$  (в 20 раз) с последующим их снижением к периоду ранней реконвалесценции.

2. Грипп, вызванный вирусом А(H1N1)pdm09, в 60% случаев сопровождается относительной недостаточностью продукции ИФН- $\gamma$ , угнетением и истощением ФНО $\alpha$ , что достоверно отличает его от гриппа В.

3. Концентрации ИФН- $\gamma$  и ФНО $\alpha$  изменяются однонаправленно и связаны с тяжестью инфекции: осложненные формы гриппа развиваются в условиях дефицита ФНО $\alpha$  и недостаточной продукции противовирусного цитокина ИФН- $\gamma$ , играющего ключевую роль в иммунном ответе.

4. Обнаружены гендерные различия в продукции ФНО $\alpha$  при гриппе: у женщин в периоде реконвалесценции отмечается достоверное истощение продукции ФНО $\alpha$ , что может быть связано с особенностью иммунореактивности в этой группе больных.

5. Грипп, протекающий на фоне беременности, характеризуется снижением интерфероногенеза (ИФН- $\gamma$ ), что является фактором повышенного риска возникновения осложнений заболевания.

6. Применение ингавирина может быть более эффективным при лечении пациентов с недостаточной продукцией ИФН- $\gamma$  и повышенным риском развития осложнений.

7. Прогностически неблагоприятными показателями течения гриппа и риска развития осложнений (в том числе пневмоний) являются относитель-

ный дефицит или недостаточная продукция ИФН- $\gamma$  и тенденции к снижению продукции ФНО $\alpha$ .

### ЛИТЕРАТУРА

1. Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ / Под ред. В. П. Малого, М. А. Андрейчина. – М., 2012.
2. Деева Э. Г. Грипп. На пороге пандемии: Руководство для врачей. – М., 2008.
3. Киселев О. И., Еришов Ф. И., Сологуб Т. В., Романцов М. Г. Грипп А/Н1N1 как типичная эмерджентная инфекция (вирусологические, клинико-эпидемиологические особенности, вопросы терапии и профилактики): Пособие для врачей. – СПб.; Харьков; Ужгород; 2009.
4. Новиков Д. К., Новиков П. Д. Клиническая иммунопатология: Руководство. – М., 2009.
5. Еришов Ф. И. Система интерферона в норме и патологии. – М., 1996.
6. Еришов Ф. И., Касьянова Н. В., Полонский В. О. Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ? // Инфекции и антимикроб. тер. – 2003. – № 5. – С. 129–134.
7. Сологуб Т. В., Ледванов М. Ю., Малый В. П. и др. Иммунный ответ при вирусных инфекциях / Успехи соврем. естествозн. – 2009. – № 12. – С. 29–33.
8. Еришов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М., 2005.
9. Образцова Е. В., Осидак Л. В., Головачева Е. Г. Препараты интерферона и его индукторы при гриппе и ОРВИ у детей // Дет. инфекции. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 35–40.
10. Торихоева Р. М., Ботвиньева В. В., Тагизаде Т. Г. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // Педиатр. фармакол. – 2006. – № 1. – С. 13–17.
11. Ramaswamy M., Shi Lei, Monick M. M., Hanninghake G. W. et al. Specific inhibition of type 1 interferon signal transduction by respiratory syncytial virus // Am. J. of Resp. Cell and Mol. Biol. – 2004. – Vol. 30. – P. 893–900.
12. Железничкова Г. Ф., Иванова В. В., Монахова Н. Е. Острые респираторно-вирусные инфекции // Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. – СПб., 2007. – С. 45–80.
13. Кузьмин В. Н. Проблема вируса гриппа Н1N1 и особенности заболевания у женщин во время беременности // Лечащий врач. – 2010. – № 1. – С. 66–68.
14. Carnier J. M. Influenza and the pregnant women // Arch Pediatr. 2000. – Vol. 7. – Suppl. 3. – P. 489–491.
15. Treanor J. J., Haeden F. G., Barbarash R. et al. Efficacy and safety of oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: A randomized controlled trial // J. A. M. A. – 2000. – Vol. 283. – Suppl. 1.8. – P. 1016–1024.
16. Еришов Ф. И. Антивирусные препараты. – М., 2006.
17. Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом гриппа А(H1N1) для взрослого и детского населения: Временные метод. рекомендации. Информац. письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 24-0/10/1-5039 от 25 авг. 2009 г. (в редакции от 03 нояб. 2009 г.). – М., 2009.

Поступила 11.05.12

### Сведения об авторе:

**Свистунова Наталья Владимировна**, аспирант, врач ГБУЗ Пензенский областной центр специализированных видов медицинской помощи.