
ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.921.5-06:616.1/8

Деева Э.Г., Зубкова Т.Г., Дунаева Н.В., Кольцебаева С.Ж., Челаева Г.Ю., Туманова Е.В., Цыпкин Е.М., Деева Ю.И., Шевчик Ю.И., Киселев О.И.

СИСТЕМНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ КАК ПУСКОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ ГРУПП РИСКА

ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17

Патогенетические механизмы развития гриппозной инфекции, с одной стороны, являются пусковым фактором развития ряда заболеваний (бронхиальная астма, неврологические заболевания и др.), а с другой – усугубляют течение сопутствующей соматической патологии, приводя к тяжелому, осложненному течению инфекции и смертельным исходам в группах риска. Два компонента гриппа – синдром системного воспаления, проявляющийся в гиперпродукции цитокинов, и синдром генерализованного сосудистого тромбоза (ДВС) являются наиболее важными составляющими патогенеза гриппа и играют критическую роль в развитии тяжелых форм инфекции, особенно у пациентов с отягощенным преморбидным фоном. Анализ патогенетических механизмов развития заболеваний, входящих в группы риска, необходим для выработки целенаправленной комплексной тактики профилактики, лечения и диспансеризации, что позволит предотвратить смертность в данных группах.

Ключевые слова: грипп; группы риска; «цитокиновый шторм»; системное воспаление; генерализованный сосудистый тромбоз; отсроченная смертность.

Для цитирования: *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2015; 20 (4): 47–53.

Deeva E. G., Zubkova T. G., Dunaeva N.V., Koltsebaeva S. Zh., Chelaeva G. Yu., Tumanova E.V., Tsyarkin E. M., Deeva Yu. I., Shevchik Yu. I., Kiselev O. I.

SYSTEMIC PROCESSES IN INFLUENZA INFECTION, AS A TRIGGERS OF THE DEVELOPMENT OF SOMATIC PATHOLOGY IN PATIENTS AT RISK.

Research Institute of Influenza, 15/17, Professora Popova str., Saint Petersburg, 197376

Pathogenetic mechanisms of influenza infection on the one hand are the triggering factor of certain diseases (asthma, neurological diseases and others.), on the other hand they worsen the course of concomitant somatic pathology, leading to severe, complicated course of infection and lethal outcomes in high-risk groups. The two components of the flu - a syndrome of systemic inflammation, which is manifested in the overproduction of cytokines and generalized vascular thrombosis syndrome (VTS) are the most important components of the pathogenesis of influenza and play a critical role in the development of severe infections, especially in patients with a history of premorbid background. Analysis of the pathogenic mechanisms of diseases, at risk, is necessary for the development of a comprehensive targeted tactics prevention, treatment and medical examination that will prevent mortality in these groups.

Key words: flu risk groups; "cytokine storm"; systemic inflammation; generalized vascular thrombosis; delayed mortality

For citation: *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni.* 2015; 20(4): 47–53. (In Russ.)

У пациентов с хроническими заболеваниями наблюдается повышенный риск развития осложнений и смертельных исходов при гриппозной инфекции. Очевидно, что существуют общие патогенетические механизмы гриппа и таких заболеваний, как бронхиальная астма, диабет, сердечно-сосудистая патология, что усугубляет течение инфекции и приводит к развитию тяжелых, зачастую несовместимых с жизнью осложнений. Объективный анализ причин осложненного течения гриппа у пациентов с отягощенным преморбидным фоном, основанный на четком понимании

основных процессов патогенеза, необходим для выработки профилактики и лечения для предотвращения развития осложненных и смертельных исходов в группах риска.

Вирус и вирусная репродукция, приводящие к накоплению таких компонентов вируса, как поверхностные антигены (НА, NA), компоненты вирусной мембраны (M1, M2), вирусные РНК, являются пусковыми факторами неспецифического иммунного ответа. Далее разворачиваются процессы последовательного перехода одной стадии патогенеза в другую: выход вируса за пределы ворот инфекции; виремия; заражение макрофагов, моноцитов; запуск синтеза цитокинов и развитие «цитокинового шторма»; поражение эндотелия сосудов, нарушение микроциркуляции – появление начальных признаков системного поражения органов и тканевой гипоксии;

Для корреспонденции: Деева Элла Германовна, канд. мед. наук заведующая специализированной клиникой ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, edeeva@hotmail.com.

инфильтрация легких, развитие обструктивных процессов в легких.

Два компонента современного гриппа – “цитокиновый шторм” и синдром генерализованного сосудистого тромбоза (диссеминированное внутрисосудистое свертывание – ДВС) являются наиболее важными составляющими патогенеза гриппа.

Под “цитокиновым штормом” подразумевается реакция организма на вирусную инфекцию, выражающаяся в гиперпродукции провоспалительных цитокинов – TNF α , интерферонов I и II типов, IL-6, IL-8 [1]. Активация синтеза цитокинов приводит к деструктивным последствиям, которые проявляются массовым апоптозом клеток эндотелия сосудов и являются фоном для развития диффузного системного воспалительного синдрома. В этих условиях на повреждения сосудистой стенки реагируют органы с высокой васкуляризацией: легкие, почки, мозг. С другой стороны, “цитокиновый шторм” стимулирует макрофагальную и нейтрофильную инфильтрацию легочной ткани, что приводит к массовой миграции лейкоцитов в очаги воспаления и оказывает сильное воздействие на прогрессирующее развитие патологического процесса в легких. Активированные нейтрофилы являются источником фермента – эластазы, компонента, приводящего к обструктивным процессам и распаду легочной ткани. Продукты распада легочной ткани активируют синтез провоспалительных цитокинов, избыток которых на стадии осложнений может играть роковую роль в развитии системного поражения органов и летальном исходе заболевания [2]. В этот период происходят значительные изменения метаболизма в пораженных клетках и тканях – развитие деструктивных процессов, связанных с активацией клеточных протеаз и протеаз межклеточного матрикса (PAMPS, PRRS), клеточных факторов, белков теплового шока, ферментных систем синтеза оксида азота и генерирование свободных радикалов кислорода с последующей активацией транскрипции генов провоспалительного ответа. Так, универсальный транскрипционный фактор NF-kB является ключевым звеном в развитии гриппозной инфекции, а его высокая чувствительность к свободным радикалам приводит к тому, что после первичного “запуска” он экспрессируется на протяжении всей инфекции, поддерживая воспаление и усугубляя течение патологического процесса. Наряду с активацией продукции провоспалительных цитокинов при гриппе (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF α), происходит индукция синтеза хемокинов – RANTES, MIP-1 α , MCP-1, MCP-3, IP-10.

Анализ цитокинового статуса больных гриппом A(H1N1)pdm2009 в пандемический период показал, что у многих больных с осложненными формами заболевания наблюдался чрезвычайно высокий уровень цитокинов, стимулирующих иммунный ответ Th 1-го типа (IFN- γ , TNF α , IL-15, IL-12p70) и Th 17-го типа (IL-8, IL-9, IL-17, IL-6). Th-1-иммунный ответ играет важную роль в антимикробном и про-

тивовирусном иммунитете. Th-17-иммунный ответ играет ключевую роль в элиминации вирусов и бактерий, но одновременно данный тип иммунного ответа вовлечен в воспалительные процессы при аутоиммунных заболеваниях, бронхиальной астме. Повышение уровня IFN- γ , IL-8, IL-9, IL-13 и IL-10 в периферической крови у больных гриппом является характерным признаком тяжелого течения заболевания. Высокий уровень IL-17 и TNF α коррелирует с тяжестью течения заболевания. Повышение продукции IL-15, IL-12p70 и IL-6 характерно для критических состояний.

Сосудистый компонент и ДВС-синдром являются одним из наиболее важных составляющих патогенеза гриппа. Гиперпродукция цитокинов и их действие на сосудистую стенку, адгезия моноцитов и нейтрофилов на сосудистой стенке приводят к активации тромбоза и инфильтрации нейтрофилов в тканях [3]. Физиологический ответ на вирусемию включает активацию защитных механизмов, в том числе миграцию активированных нейтрофилов и моноцитов, выброс медиаторов воспаления, локальную дилатацию кровеносных сосудов, повышение проницаемости эндотелия сосудов и активацию системы свертывания крови – тромбоз. Повреждение эндотелия сосудов запускает активацию провоспалительного ответа и коагуляции крови, а также дальнейшее развитие системного поражения органов. Активация клеток иммунной системы также приводит к выбросу цитокинов и медиаторов воспаления белковой и небелковой (нецитокиновой) природы. К наиболее важным интермедиаторам воспаления относятся TNF α , IL-1, IL-6, вызывающие диффузный системный воспалительный синдром. Гиперпродукция C-реактивного белка является маркером генерализованного воспаления и сердечно-сосудистых осложнений. К медиаторам, обладающим эндотоксическими свойствами и вазодилатирующей активностью, относятся гистамин, простагландины, тромбоксан A₂, оксид азота. Таким образом, длительная провоспалительная реакция приводит к развитию плохо контролируемых процессов, связанных с гиперпродукцией цитокинов, а “цитокиновый шторм” в свою очередь – к нарушению микроциркуляции, повреждению эндотелия сосудов, системному поражению органов и отеку легких.

Преморбидный фон в виде диабета, сердечно-сосудистых и других заболеваний представляет особую опасность с точки зрения развития фатальных осложнений при гриппе, что напрямую связано с патогенезом этих заболеваний, реализуемым в рамках процессов, наблюдаемых при гриппозной инфекции. Анализ причин смертности от гриппа свидетельствует, что причины носят комплексный характер и распределены по времени: смертельные исходы в острый период на пике эпидемии и отсроченная смертность. Случаи осложненного гриппа с фатальными исходами характерны главным образом для групп риска, к которым относятся пожилые

люди, дети, беременные и лица с сопутствующими хроническими заболеваниями. Хронические заболевания, включающие бронхиальную астму, хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), хронические почечную и печеночную недостаточность, сахарный диабет, кардиологические и неврологические заболевания, первичные и вторичные иммунодефициты, являются причиной госпитализаций и смертности во время эпидемий гриппа, а также отсроченной дополнительной смертности. В таблице представлена характеристика клинического течения гриппа А(Н1N1)рdm2009 в группах риска по трем категориям тяжести заболевания: количеству случаев госпитализации, необходимости проведения интенсивной терапии, смертельным исходам [4]. Данные получены в эпидемические сезоны 2009–2010 гг. по информации из 19 стран и регионов (Аргентина, Австралия, США, Китай, Франция, Германия, Южная Африка и др.). Из представленных данных видно, что среди пациентов с одним хроническим заболеванием или более значительно возрастает число смертельных исходов (31,1, 52,3 и 61,8% госпитализированных, нуждающихся в проведении интенсивной терапии и смертельных случаев соответственно) (см. таблицу). Как и в случае с сезонным гриппом, среди госпитализированных чаще встречались пациенты с хроническими респираторными заболеваниями, бронхиальной астмой, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом. При этом во всех группах, за исключением бронхиальной астмы, наблюдалось увеличение числа случаев госпитализаций в палаты интенсивной терапии, а также смертельных исходов. Эти данные еще раз подтверждают необходимость выявления групп риска для осуществления комплексных лечебно-профилактических мероприятий [4].

Анализируя клиническую картину гриппа в группах риска, необходимо остановиться на патогенети-

ческих механизмах, лежащих в основе развития заболеваний.

Сахарный диабет. Сахарный диабет 2-го типа и инсулинорезистентность являются синдромами, связанными с повышенным риском сердечно-сосудистых и тромботических осложнений, что напрямую связано с нарушением равновесия между коагуляцией и фибринолизом и активацией провоспалительного компонента у данной группы пациентов [5]. Патогенез сахарного диабета включает ряд факторов, которые напрямую связаны с развитием сердечно-сосудистых осложнений:

1. Активация полиольного пути превращения глюкозы вызывает накопление сорбитола и фруктозы в стенках сосудов с последующим развитием отека, сужением просвета сосудов и развитием в них дистрофических процессов. Данный процесс сопровождается повышением продукции оксида азота и реактивных форм кислорода, что стимулирует процессы воспаления, которые реализуются через активацию NF-κB, молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1) и угнетения нейтрофильного киллинга [6].

2. Развитие оксидативного стресса вызывает повреждение клеточных мембран и активацию продукции провоспалительных цитокинов и NF-κB.

3. Активация С-реактивного белка (СРБ) продуктами гликолиза (дигидроксиацетона фосфат) приводит к активации TNFα и провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8.

4. Накопление конечных продуктов гликирования приводит к активации провоспалительных и проапоптотических процессов, повышению миграции мононуклеарных фагоцитов.

Также в патогенезе сахарного диабета выделяют факторы, напрямую связанные с повреждающим действием на сосудистую стенку и развитием тромботических состояний: снижение секреции эндо-

Характеристика клинического течения гриппа по категориям тяжести в группах риска

Хронические заболевания	Уровень опасности					
	<i>n</i> ^d	случаи госпитализации	<i>n</i> ^d	случаи назначения интенсивной терапии	<i>n</i> ^d	случаи смерти
Респираторные	12	10,3 (5,0–21,7)	11	17,2 (10,5–29,9)	16	20,4 (9,3–29,5)
Бронхиальная астма	11	17,6 (10,0–20,4)	9	9,8 (5,6–14,3)	15	5,3 (4,0–10,6)
Диабеты	14	9,0 (3,5–12,6)	12	13,6 (9,3–17,3)	17	14,4 (13,0–18,0)
Кардиологические	12	7,1 (3,7–10,9)	11	10,9 (8,8–15,0)	15	12,1 (10,0–16,4)
Заболевания почек	13	4,0 (2,0–5,1)	11	6,3 (3,5–8,4)	16	7,1 (5,0–8,1)
Заболевания печени	9	1,1 (0,3–2,0)	9	2,4 (0,9–5,0)	12	4,9 (2,7–6,0)
Неврологические	11	4,0 (2,5–7,5)	11	7,0 (3,5–9,5)	14	13,9 (5,5–18,4)
Иммуносупрессия	13	5,0 (2,0–7,2)	11	6,7 (3,2–18,4)	15	12,5 (7,9–18,4)
Случаи не менее чем с 1 хроническим заболеванием	14	31,1 (19,0–47,1)	10	52,3 (41,1–58,7)	16	61,8 (48,5–67,9)
Беременность	10	17,4 (13,5–30,2)	9	15,0 (9,4–24,2)	11	6,9 (0,0–9,1)

Примечание. *n*^d – количество стран, предоставивших данные.

телиального релаксирующего фактора приводит к снижению дезагрегантной и усилению тромбогенной активности тромбоцитов; активация синтеза гликозаминогликанов и неферментативное гликозилирование белков, липидов и других компонентов сосудистой стенки приводит к нарушению проницаемости стенки сосудов; активация перекисного окисления липидов сопровождается спазмом сосудов; нарушение азотистого обмена с развитием диабетической диспротеинемии создает условия для инфильтрации субэндотелиального пространства грубодисперсными белками; повышение концентрации вазоактивных и тромбогенных производных арахидоновой кислоты (простагландинов и тромбоксанов) и одновременное снижение содержания веществ, обладающих антиагрегантным и антитромбогенным действием; развивающаяся гиперкатехоламинемия сопровождается стимуляцией агрегации тромбоцитов, синтеза тромбина, фибриногена и других коагулогенных метаболитов.

Гипергликемия (независимо от уровня инсулина) стимулирует процесс коагуляции, что проявляется в повышении уровня тромбин-антитромбинового комплекса и растворимого тканевого фактора [7]. В то же время гиперинсулинемия (независимо от уровня глюкозы) ингибирует фибринолиз, при этом наблюдается повышение в крови уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) и снижение уровня тканевого активатора плазминогена (t-PA), что приводит к снижению активности противосвертывающей системы крови и повышению риска тромбозов. Следовательно, наличие одновременно гипергликемии и гиперинсулинемии приводит к мощному прокоагуляционному эффекту за счет двух компонентов – повышения коагуляции и одновременного угнетения фибринолиза.

Таким образом, дисрегуляция метаболических и сигнальных путей при диабете вносит вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений, связанных с активацией провоспалительных цитокинов и их повреждающим действием на сосуды, и приводит к прокоагуляционному эффекту, что усугубляется при развитии гриппозной инфекции.

Сердечно-сосудистые заболевания. Процесс воспаления является критическим для всех этапов атерогенеза при сердечно-сосудистых заболеваниях. Метаболические нарушения, такие как дислипидемия, способствуют активации циркулирующих моноцитов и эндотелиальных клеток, их адгезии и активации макрофагов. Активированные макрофаги в свою очередь продуцируют провоспалительные цитокины и активные формы кислорода, тем самым поддерживая неконтролируемое хроническое воспаление, которое приводит к образованию атеросклеротических бляшек [8]. Респираторные вирусные инфекции, в том числе грипп, «запускают» 2 основных процесса, играющих критическую роль в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний – системное воспаление и тромбообразование,

которые в свою очередь приводят к дестабилизации и прогрессированию атеросклеротических бляшек, острому коронарному синдрому, острым инфарктам миокарда, коронарным артериитам и тромбозам. Основными механизмами, вовлеченными в данные процессы, являются повышение синтеза провоспалительных и протромботических цитокинов; дисфункция эндотелия; повышение вязкости крови; тахикардия; высвобождение эндогенных катехоламинов; гипоксия органов и тканей; нарушение гемореологических свойств крови, обусловленных повышенной агрегацией эритроцитов; индукция прокоагуляционной активности в инфицированных эндотелиальных клетках и повышение экспрессии тканевого фактора. В результате инфицирования вирусом гриппа моноцитов активируется синтез провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8, при этом снижается синтез противовоспалительного цитокина IL-10, что приводит к локальному и системному воспалению. Повышение синтеза маркеров воспаления – IL-6, IFN- γ , TNF α , sICAM-1, P-селектина, E-селектина, CRP напрямую связано с развитием инфаркта миокарда [9]. В свою очередь TNF α оказывает непосредственное цитотоксическое действие на сосудистую стенку и активирует экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF), молекул адгезии, цитокинов [10], вызывая повреждение клеток эндотелия, повышение проницаемости сосудистой стенки, активацию системы гемостаза и компонента, что приводит к внутрисосудистому микротромбообразованию. Воспаление, индуцированное активацией цитокинов, приводит к подавлению синтеза тромбомодулина и экспрессии рецептора эндотелиального протеина C, тем самым снижая антикоагулянтную активность активированного протеина C (APC). Более того, воспалительные изменения, происходящие в условиях инфекции, ингибируют процессы фибринолиза путем повышения уровня PAI-1 и усиления синтеза медиатора воспаления IL-6. Усиление прокоагулянтной активности крови при гриппе – повышение уровня коагуляционного фактора Виллебранда, комплекса плазмин- α_2 -антиплазмин (РАР), также провоцируют тромбозы и тромбоэмболии при гриппе.

Таким образом, системное воспаление, вызванное вирусом гриппа, и его последствия (тромбообразование, повреждение эндотелия сосудов) могут усугублять течение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов групп риска, а также провоцировать развитие кардиоваскулярных заболеваний.

Заболевания органов дыхания. ХОБЛ и бронхиальная астма сопровождаются мощным системным воспалением. Ключевую роль в патогенезе воспалительных процессов при ХОБЛ играют медиаторы воспаления активированных макрофагов, нейтрофилы, CD8-лимфоциты, Th1-клетки и эозинофилы. С одной стороны, активация синтеза провоспалительных молекул – IL-8, TNF α , хемокинов (моноци-

тарный хемоаттрактантный белок (MCP-1), RANTES), гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора (GM-CSF) является ключевым фактором повреждающего действия на легочную ткань и стимулирует синтез транскрипционного фактора NF- κ B. В свою очередь воспалительные процессы стимулируют продукцию активных форм кислорода, что приводит к инактивации ингибитора протеаз α_1 (PI- α_1), повышению уровня матриксных металлопротеаз. Последующая активация синтеза провоспалительных цитокинов, IL-4, IL-13, трансформирующего фактора роста (TGF β) запускает процессы синтеза фибробластов, результатом чего становится развитие фиброза в легких [11]. С другой стороны, усиленная продукция медиаторов воспаления у больных ХОБЛ оказывает повреждающее действие на сосудистую стенку. Прямое действие медиаторов воспаления на процессы коагуляции – активация синтеза IL-6 у больных ХОБЛ, индуцирующая гиперпродукцию фибриногена, приводит к гиперкоагуляции и развитию тромбозов. Эти процессы усугубляются активацией вегетативных рефлексов и дестабилизацией сердечного ритма [12].

Воспалительные процессы, характерные для бронхиальной астмы, имеют ряд особенностей, к которым относятся активация тучных клеток, увеличение количества активированных эозинофилов и макрофагов, Т-киллеров, Th-2-клеток, стимуляция синтеза медиаторов воспаления [13]. Тучные клетки после IgE-опосредованной активации высвобождают гистамин, цистеиниловые лейкотриены, простагландин D₂, тромбоксан A₂, фактор активации тромбоцитов (PAF), цитокины, вызывая повышение проницаемости сосудов, агрегацию тромбоцитов и запуск воспалительных реакций, приводящих к развитию бронхоспазма. Эозинофилы продуцируют высокотоксичные белки (главный основной протеин, эозинофильный катионный протеин), повреждающие дыхательный эпителий, и факторы роста (TGF β), что способствует гиперплазии и гипертрофии клеток слизистой оболочки и ангиогенезу. Взаимодействие популяций Th-1- и Th-2-лимфоцитов с преобладанием Th-2-популяции приводит к поддержанию персистирующего воспаления, в результате чего происходит активный синтез цитокинов IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-13. В свою очередь гиперпродукция клетками бронхиального эпителия IL-1 β и TNF α усиливает воспалительную реакцию. При репликации вируса гриппа в слизистой оболочке дыхательных путей происходит цитотоксическая гибель клеток с массивным выбросом медиаторов воспаления. Таким образом, при сочетании бронхиальной астмы и вирусной инфекции происходит сложное взаимодействие, когда существующая атопия усугубляет реакцию нижних дыхательных путей на внедрение вируса гриппа, а вирусная инфекция потенцирует развитие аллергической сенсibilизации [14].

Системные воспалительные аутоиммунные за-

болевания. Длительное системное воспаление при аутоиммунных заболеваниях приводит к тромботическому ответу путем супрессии фибринолиза, усиления процессов прокоагуляции и снижения антикоагулянтной активности. Аутоиммунные воспалительные заболевания, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреодит, связаны с повышенным риском развития тромбозов [15]. В случае заболевания гриппом риски развития тромбозов у данной группы пациентов повышаются в несколько раз. Известно, что система коагуляции и иммунная система имеют общее эволюционное происхождение и тесно связаны друг с другом, запуская большое количество взаимодействующих между собой клеточных и молекулярных факторов. Основным пусковым механизмом воспалительной гиперкоагуляции является активация экспрессии цитокинов под действием тканевого фактора, эндотелиальная дисфункция, ингибирование системы антикоагулянтного протеина C и фибринолиза (повышение уровня PAI-1). Также в развитие “воспалительной” гиперкоагуляции вносят вклад тромбоциты, нейтрофилы, тромбин, активируемые протеазой рецепторы, фибриноген, α_1 -антитрипсин, гепариновые протеогликаны. Антифосфолипидные аутоантитела, образование которых характерно для больных аутоиммунными заболеваниями, также являются маркером повышенного риска развития тромбозов.

Таким образом, дисфункция иммунной системы, дисбаланс Т-хелперов и Т-супрессоров, патологическая гиперактивность В-лимфоцитов, неконтролируемая продукция аутоантител к клеткам различных органов и тканей, экспрессия молекул адгезии, активация продукции цитокинов IL-6, IL-10, IL-17, IFN типа I и TNF α , запускающих каскад воспалительных реакций, и дисрегуляция системы коагуляции являются основными факторами, приводящими к осложнениям у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [16].

Хронические заболевания печени и почек. Одним из механизмов иммуноопосредованного повреждения печени при гриппе является “коллатеральное повреждение”, при котором активированные CD8⁺-Т-клетки в ответ на вирусную инфекцию инфильтрируют печень, при этом вызывая Т-клеточно-опосредованный гепатит [17]. Немаловажную роль в развитии повреждения печени играет гипоксия, сопровождающая гриппозную инфекцию. В свою очередь продукция цитокинов (TNF α , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- α , IFN- β , IFN- γ) на фоне системного иммунного ответа вызывает развитие оксидативного стресса в печени, приводящего к ее повреждению [18]. В то же время при вирусном гепатите С [19] происходит активация провоспалительных механизмов и медиаторов. Toll-подобные рецепторы (TLR) запускают иммунный ответ посредством адаптерного белка, индуцирующего IFN- β (TRIF), который, взаимодействуя с рядом сигнальных молекул, ак-

тивирует транскрипционный фактор NF-κB и митогенактивируемую протеинкиназу. Последующая активация моноцитов, макрофагов и провоспалительных цитокинов TNFα, IL-12, MIP-1α и длительное хроническое воспаление могут стать причиной развития фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы. Очевидно, что у больных вирусными гепатитами, стеатогепатитами при других поражениях печени с уже имеющимися исходно проявлениями хронического оксидативного стресса в печени гриппозная инфекция усугубляет повреждения печени.

Одним из основных осложнений при хронических заболеваниях почек, сопровождающихся почечной недостаточностью, являются сердечно-сосудистые заболевания и тромбоз, что напрямую связано с патогенетическими механизмами – воспалением и гиперкоагуляцией. Повышение уровня воспалительных и прокоагулянтных биомаркеров, таких как СРБ, IL-6, фибриноген, плазмин-антиплазминовый комплекс, факторы VII и VIII, D-димер, приводит к системному поражению органов и тканей [20]. Таким образом, воспаление и гиперкоагуляция у больных хроническими заболеваниями почек на фоне развития гриппозной инфекции повышают риск развития тромбозов. В случае развития полиорганной недостаточности при гриппозной инфекции критические состояния сопровождаются процессом ДВС [21].

Важнейшими факторами, усугубляющими развитие почечной и печеночной недостаточности при гриппе, являются возрастающая метаболическая нагрузка на печень на фоне дисфункции почек и усиление внутривисцеральной интоксикации, вызванной продуктами жизнедеятельности организма и желчными кислотами при почечной недостаточности. Оба эти фактора имеют непосредственное отношение к развитию полиорганной недостаточности при гриппе.

Иммунодефицитные состояния. Отдельную группу риска составляют пациенты с иммунодефицитными состояниями, к которым относятся пациенты с ВИЧ-инфекцией, после трансплантации паренхиматозных органов и костного мозга, со злокачественными новообразованиями и находящиеся на гемодиализе. Тяжелая иммуносупрессия как на клеточном, так и на гуморальном уровне, прием иммунодепрессантов, кортикостероидов повышают риск развития тяжелых осложнений и смертельных исходов у этой группы пациентов [22]. Также одной из основных причин смерти у пациентов данной группы риска являются тромбоэмболии и сердечно-сосудистые осложнения. Вероятность тромбозов вен у пациентов с ВИЧ-инфекцией связана со снижением количества CD4⁺-клеток, дефицитом протеинов S и C, уменьшением количества антитромбина и повышением экспрессии тканевого фактора и D-димера. Значительный вклад в процессы эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции вносит дисрегуляция продукции цитокинов:

снижение синтеза Th-1-секреторных цитокинов (IL-2, IFN-α) и гиперпродукция Th-2-секреторных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNFα), СРБ. Основными маркерами воспаления и коагуляции, которые напрямую связаны с высоким риском смертности у пациентов с ВИЧ-инфекцией, являются IL-6 и D-димер [23]. Повышенный риск тромбозов также характерен для пациентов со злокачественными новообразованиями и связан с реализацией опухолевыми клетками различных механизмов коагуляции – продукцией прокоагулянтов, фибринолитической и проагрегантной активностью, гиперпродукцией провоспалительных и проангиогенных цитокинов и молекул адгезии. Для этих пациентов характерно повышение уровня факторов коагуляции (V, VIII, IX и XI факторы) и маркеров коагуляционной активности (тромбин-антитромбиновый комплекс, протромбин, фибриноген, D-димер), тканевого фактора, активаторов плазминогена. Активация синтеза различных классов цитокинов и хемокинов, таких как TNFα, IL-6, IL-17, IL-12, IL-23, IL-10, TGF-β, NF-κB, вносит вклад как в активацию процессов воспаления и тромбообразования, так и в процессы онкогенеза, прогрессирования и инвазии опухоли, а также метастазирования [24]. Необходимо отметить, что рекомендации по вакцинопрофилактике лиц, входящих в эту группу, должны быть сугубо индивидуальными и учитывать состояние пациента, стадию заболевания и схемы лечения основного заболевания. Так, существуют данные, что вакцинация против гриппа временно повышает репликацию ВИЧ [25], у пациентов после трансплантации паренхиматозных органов может стимулировать T-клеточный ответ, результатом чего может стать отторжение органа [26].

Неврологические заболевания. Нейродегенеративные заболевания (болезни Паркинсона, Альцгеймера и др.) характеризуются активацией микроглии, что приводит к повышению экспрессии клеточных рецепторов, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, таких как MHC II класса, CD40, CD80, CD86, CD11b. Активация микроглии повышает нейротоксичность и провоцирует нейродегенеративные изменения, активируя генерирование свободных радикалов и синтез цитокинов, таких как IL-1β, TNFα, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-10, что ведет к прогрессированию заболевания [27]. Системное воспаление и синтез провоспалительных цитокинов при гриппозной инфекции в свою очередь запускают секрецию провоспалительных молекул в мозге при нейродегенеративных заболеваниях и системное поражение эндотелия. Поражение сосудистой системы при гриппозной инфекции также играет ведущую роль в развитии неврологических синдромов – системные васкулиты, нарушение проницаемости сосудов и токсическое влияние вируса на рецепторы сосудистого сплетения мозга способствуют гиперсекреции ликвора, внутричерепной гипертензии, циркуляторным расстройствам и отеку мозга.

Пациенты с синдромом Дауна также относятся к группе риска тяжелого течения гриппа по ряду причин. Среди них дефект иммунного ответа (снижение количества лимфоцитов и NK-клеток, дефект хемотаксиса нейтрофилов и др.), нейровоспалительные изменения (гиперпродукция двух продуктов генов триплицированной 21-й хромосомы – предшественника амилоидного протеина (APP) и S100B, вследствие чего происходит устойчивая активация синтеза нейровоспалительного цитокина IL-1). Анатомические особенности – трахеомалиция, сужение наружного слухового прохода и др. – также повышают риск развития осложнений при респираторных вирусных инфекциях и усугубляют их течение.

Таким образом, гриппозная инфекция, с одной стороны, может усугублять течение основного заболевания у пациентов групп риска и приводить к прогрессированию заболевания, с другой стороны, повышается риск развития тяжелых осложнений. Для предотвращения развития осложнений и смертности в группах риска необходимо формирование четкой последовательной тактики ведения пациентов, которая должна включать в себя следующие этапы:

1. Организация профилактической вакцинации пациентов групп риска на основе данных по диспансеризации населения. В ряде случаев при низком и непродолжительном иммунном ответе на вакцинацию необходимо последующее бустирование.

2. Проведение химиопрофилактики среди пациентов групп риска во время эпидемического сезона.

3. Выработка стратегии комплексной противовирусной и патогенетически направленной терапии для каждой группы риска с учетом преморбидного фона.

4. Диспансерное наблюдение за пациентами групп риска в постэпидемический сезон.

Главным принципом практики лечения гриппа в группах риска является совместное ведение больных инфекционистами со специалистами соответствующего профиля (кардиологами, ревматологами, аллергологами, эндокринологами и др.).

REFERENCES

1. Kaiser L., Fritz R.S., Straus S.E., Gubareva L., Hayden F.G. Symptom pathogenesis during acute influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. *J. Med. Virol.* 2001; 64: 262–8.
2. Lai C., Wang X., Yang P. Cytokines network and influenza virus infection. *Clin. Microbiol.* 2014; 3 (3): 1–2.
3. Goeijenbier M., Wissen M., Weg C., Jong E., Gerdes V. et al. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J. Med. Virol.* 2012; 84: 1680–96.
4. Kerkhole M., Vandemale K., Shinde V., Jaramillo-Gutierrez G., Koukounari A. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLOS.* 2011; 8 (7): 27–31.
5. Stegenga M., van der Crabben S., Levi M., de Vos A. et al. Hyperglycemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinemia impairs fibrinolysis in healthy humans. *Diabetes.* 2006; 55: 1807–12.
6. Morigi M., Angioletti S., Imberti B., Donadelli R., Micheletti G.

et al. Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF- κ B-dependent fashion. *J. Clin. Invest.* 1998; 101 (9): 1905–15.

7. Levi M., van der Poll T., Buller H. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation.* 2004; 109: 2698–704.
8. Madjid M., Naghavi M., Litovsky S., Casscells S. Influenza and cardiovascular disease. A new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation.* 2003; 108: 2730–6.
9. Nagareddy P., Smyth S. Inflammation and thrombosis in cardiovascular disease. *Curr. Opin. Hematol.* 2013; 20 (5): 457–63.
10. Sprague A., Khalil R. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and Vascular disease. *Biochem. Pharmacol.* 2009; 78 (6): 539–52.
11. Spurzem J., Rennard S. Pathogenesis of COPD. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 26 (2): 142–53.
12. Wesseling G. Occasional review: influenza in COPD: pathogenesis, prevention, and treatment. *Intern. J. COPD.* 2007; 2 (1): 5–10.
13. Guill M. Asthma update; Epidemiology and Pathophysiology. *Pediatr. Rev.* 2004; 25 (9): 299–305.
14. Yeganeh B., Moghadam A., Tran A., Rahim M., Ande S. et al. Asthma and influenza virus infection: focusing on cell death and stress pathways in influenza virus replication. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2013; 12 (1): 1–17.
15. Zoller B., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2012; 2 (3): 171–83.
16. McInnes I., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2205–19.
17. Polakos N., Cornejo J., Murray D., Wright K. et al. Kupffer cell-dependent hepatitis occurs during influenza infection. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (4): 1169–78.
18. Tiegs G. Cellular and cytokine-mediated mechanisms of inflammation and its modulation in immune-mediated liver injury. *Z. Gastroenterol.* 2007; 45: 63–70.
19. Szabo G., Dolganiuc A. Hepatitis C and innate immunity – recent advances. *Clin. Liver Dis.* 2008; 12 (3): 675-x. doi:10.1016/j.cld.2008.03.003.
20. Go A., Chertow G., Fan D., McCulloch C., Hsu C. Chronic kidney diseases and risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (13): 1296–305.
21. Mauad T., Hajjar L., Callegari G., Silva L., Schout D. et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (1): 72–9.
22. Kunisaki K., Janoff E. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9 (8): 493–504.
23. Kuller L., Tracy R., Belloso W., Wit S., Drummond F. et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV-infection. *PLoS Med.* 2008; 5 (10): 1496–508.
24. Noble S., Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br. J. Cancer.* 2010; 102 (Suppl. 1): S2–9.
25. Vlachopoulos C., Xaplanteris P., Sambatakou H., Mariolis E., Bratsas A. et al. Acute systemic inflammation induced by influenza A (H1N1) vaccination causes a deterioration in endothelial function in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2011; 12 (10): 594–601.
26. Scharpe J., Evenepoel P., Maes B. et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 332–7.
27. Ferrari G., Tarelli R. Parkinson's diseases and systemic inflammation. SAGE-Hindawi Access to Research Parkinson's Diseases, 2011, Article ID 436813, P. 3.
28. Wilcock D., Griffin W. Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. *J. Neuroinflam.* 2013; 10 (84): 84.

Received 29.06.15