

precursors and metabolites NO compared to practically healthy donors. It is established that the patient was first diagnosed pulmonary tuberculosis accompanies the rise of generation of NO in leukocytes. Held anti-tuberculosis therapy, within two months, provides significant decrease of iNOS in blood neutrophils and metabolites NO in patients with first diagnosed pulmonary tuberculosis. The research activity of iNOS in neutrophils blood testifies to the true accuracy of the screening method of determining the level of metabolites NO in patients with first diagnosed pulmonary tuberculosis.

Key words: *tuberculosis, first diagnosed pulmonary tuberculosis, nitric oxide.*

УДК 616.98:578.832.1]-07-085+616-071+612.017.1+616-08

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ЭНДОТОКСИКОЗА И АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ГРИППЕ

**Д.К. Шмойлов, И.З. Каримов, Т.Н. Одинец, П.С. Аршинов,
О.А. Козловский, А.А. Дегтярева**

Резюме. В статье рассмотрены клинические особенности гриппа в АР Крым в период 2009–2012 гг., а также приведены данные о изменениях показателей антиэндоксинового иммунитета и эндотоксикоза в динамике и возможное прогностическое значение изученных данных.

Ключевые слова: *грипп, клиника, антиэндоксиновый иммунитет, эндотоксикоз, лечение, прогноз.*

В настоящее время эпидемия гриппа 2009–2010 гг. во многих странах, в том числе и в Украине, вызывает большой интерес исследователей и клиницистов в связи с частым развитием геморрагического капилляротоксикоза и большим процентом тяжелых и летальных случаев [1, 2]. В качестве одного из основных маркеров, определяющих тяжесть состояния больного и прогноз заболевания, в современной медицине широко используется синдром интоксикации и его критерии. При этом особый интерес может представлять уровень эндогенной интоксикации (ЭИ) как отражение последствий нарушения макро- и микроциркуляции, реологии, газообмена и кислородного бюджета, иммунитета и противоинойфекционной защиты, а также управления интеграцией этих процессов [3, 4, 5]. Многие патофизиологические эффекты данного состояния связывают с повышением суммарной и фракционной концентрации молекул средней массы (МСМ) [6]. В тоже время необходимо отметить, что при патологических процессах в жидкостях и тканях организма накапливаются промежуточные и конечные продукты обмена (окислительно модифицированные белки – ОМБ, мало-

новый диальдегид – МДА), являющиеся не менее грозным повреждающим фактором [7]. Эндотоксиновая агрессия, обусловленная избыточным поступлением в общий кровоток липополисахаридов (ЛПС) и сопровождающаяся абсолютной или относительной недостаточностью эндотоксин-связывающих систем, играет большую роль в патогенезе заболеваний, а также инициации и прогрессировании бронхообструктивного и респираторного дистресс-синдромов [8, 9]. Учитывая клинические и литературные данные о возможности размножения вируса гриппа в энтероцитах, представляется логичным предположить, что эндотоксиновая агрессия, возникающая при бактериальной транслокации из кишечника, также может играть определенную роль в развитии осложнений при гриппе.

Целью нашего исследования являлось выявление особенностей клинического течения, выраженности эндотоксикоза и антиэндотоксинового иммунитета при гриппе средней степени тяжести в АР Крым за период 2009–2012 гг.

В задачи исследования входило:

1. Исследовать клиничко-лабораторные особенности течения гриппа.
2. Определить показатели метаболической ЭИ (ОМБ, МСМ).
3. Выявить изменение некоторых показателей антиэндотоксинового иммунитета на фоне бактериальной транслокации из кишечника.
4. Оценить клиничко-лабораторную эффективность лечения больных гриппом средней степени тяжести при использовании противовирусных препаратов – озельтамивира и ингавирина.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами обследованы и проанализированы в результате случайной выборки историй болезни 42 больных гриппом А/Н1N1/Калифорния средней степени тяжести. Исследования проводились в периоды подъема заболеваемости гриппом и ОРЗ в 2009–2012 гг. У 20% больных диагноз гриппа подтвержден методом ПЦР, еще у одной трети – ретроспективно серологически методом «парных сывороток». У всех обследованных больных быстрый иммунохроматографический тест был положительный.

Пациенты проходили лечение на базе 1 и 2-го инфекционного отделения, отделения пульмонологии 7-й городской клинической больницы г. Симферополя. Все больные были госпитализированы на 2–3 сутки заболевания. Возраст обследованных пациентов – от 17 до 60 лет, при этом 90% составили больные в возрасте до 45 лет, мужчины – 40,5%, женщины – 59,5%. Пациентам проводилось лечение согласно действующих протоко-

лов и стандартов оказания медицинской помощи на госпитальном этапе, в т.ч. общеклинические анализы крови и мочи, рентгенологическое обследование легких, биохимическое обследование показателей функции печени, почек, коагулограмма, а также мониторинг коэффициента сатурации. Обследованные больные были разделены на 2 группы: группа А (30 чел.), получавшая озельтамивир (по 75 мг per/os, 2 раза в сутки, 5 дней), и группа В (12 чел.), получавшая ингавирин (по 90 мг per/os, 1 раза в сутки, 5 дней). Соотношения больных по полу, возрасту и дню госпитализации в обеих группах были в сопоставимых пропорциях.

Для оценки выраженности эндогенной интоксикации дополнительно к общеклиническому обследованию в сыворотке крови в динамике определяли уровень веществ: среднемолекулярного пула (по спектру поглощения в ультрафиолете безбелковых фракций плазмы или сыворотки крови при длине волны 260 нм) [10], ОМБ (по концентрации карбонильных групп на основании реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-ДНФГ) [11, 12]. Антиэндоксинные (АЭТ) антитела классов А, М и G (соответственно анти-ЛПС-IgA, анти-ЛПС-IgM и анти-ЛПС-IgG) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа [13]. Полученные результаты обрабатывались при помощи статистического пакета программы Excel Microsoft Word.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе исследованных нами больных гриппом основными жалобами являлись: фебрильная температура (95,2%), озноб (17,2%), выраженная общая слабость (100%), чувство першения в горле (75,8%), сухой (59,5%) и малопродуктивный (33%) кашель, головная боль (75%), остео- и артралгии (23,8%), миалгии (35,7%), боли за грудиной в проекции трахеи (33%), ринит (26,1%), одно-, двукратное послабление стула на догоспитальном этапе (23,8%).

По данным некоторых исследователей, частота встречаемости основных симптомов, например, в Нью-Йорке [14], была следующей: кашель (98%), лихорадка (96%), головная боль (82%), боль в горле (82%), насморк (82%), озноб (80%), боль в мышцах (80%), тошнота (55%), диарея (48%), одышка (48%), боли в суставах (46%), боль в животе (36%).

Физикально при осмотре больных гриппом в 75% случаев над легкими определялось жесткое дыхание, в 21,4% – хрипы в легких, преимущественно сухие (83%) без четкой локализации. В 23,8% случаев отмечалось аускультативное ослабление дыхания, из них 90% – в базальных областях легких и в 10% мозаично над всей поверхностью легких. Рентгенологиче-

ские изменения при гриппе отмечались в 33% в виде усиления прикорневого и бронхососудистого рисунка легких.

Нами выявлено, что осложненное течение гриппа развилось в 19% от общего количества рассмотренных случаев, из них 75% составили односторонние полисегментарные пневмонии, 12,5% – двусторонние полисегментарные пневмонии, остальные осложнения верифицировались как обострение уже имевшихся хронических заболеваний различных органов и систем. Из общего числа пациентов с осложненным течением 25% входили в известные группы риска по тяжелому течению гриппа (хроническая патология легких, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет).

При анализе сроков госпитализации в стационар выявлено, что 75% больных с осложнениями были госпитализированы в среднем на $3,75 \pm 0,7$ сутки, тогда как при неосложненных формах на $2,55 \pm 0,6$ день заболевания. 23% госпитализированных пациентов связывало начало заболевания с предшествующим переохлаждением, 28,5% – отмечали контакт с людьми, у которых были признаки катарального синдрома. Обнаружена также слабая эффективность различных НПВС, применявшихся на догоспитальном этапе в первые сутки заболевания (38%).

При анализе общеклинических лабораторных показателей выявлено, что у 95% больных отмечался нормальный либо пониженный уровень лейкоцитов – $4,6 \pm 1,07 \cdot 10^9/\text{л.}$, при этом в 7,8% – лейкопения ниже $3 \cdot 10^9/\text{л.}$, в 75% случаев уровень лейкоцитов составлял $3-5 \cdot 10^9/\text{л.}$, в 12,5% – $5-9 \cdot 10^9/\text{л.}$, в 4,7% – лейкоцитоз. Палочкоядерный сдвиг отмечался в 69% случаев, в среднем процент палочкоядерных нейтрофилов составил $14,1 \pm 2,09\%$; уровень тромбоцитов у большинства больных был в пределах нормы, $258,15 \pm 41,7 \cdot 10^9/\text{л.}$ Интересно отметить, что прослеживалась тенденция к снижению протромбинового индекса (в 21,4% случаев – ниже 85%).

Все обследованные нами больные получали соответствующую общепринятым рекомендациям терапию, включающую в себя этиотропные противовирусные препараты (группа А – озельтамивир, группа В – ингавирин). Патогенетическая и симптоматическая терапия заболевания в указанных группах существенно не отличалась. В зависимости от различия в этиотропной терапии продолжительность лечения (средний койко-день) в группе А составила $7,5 \pm 1,2$ дня, в группе В $6,3 \pm 0,8$ дня. Длительность лихорадки составила в группе А $3,57 \pm 1,007$ и $2,94 \pm 0,92$ – в группе В. Частота развития осложнений – 26,6% в первой группе, а в группе, получавшей ингавирин (витаглутам), осложнений не наблюдалось. Общеклинические лабораторные показатели и их динамика существенно не отличались,

что еще раз свидетельствовало об общем этиологическом моменте в обследованных группах.

При проведении дополнительного биохимического обследования выявлено, что при госпитализации в обеих группах отмечалось почти двукратное повышение содержания МСМ (группа А – $0,113 \pm 0,007$; В – $0,118 \pm 0,012$ ед. опт. пл., при норме $0,064 \pm 0,006$). На фоне лечения на 3 сутки отмечалось снижение данного индекса в обеих группах, однако в группе В данный показатель ($0,078 \pm 0,008$ ед. опт. пл.) был на 20% ниже, чем в группе А ($0,100 - 0,102 \pm 0,012$ опт. ед.).

При госпитализации уровень ОМБ в сыворотке крови больных превышал норму в 2,5–3 раза и в группе А составил $180 \pm 9,6$ нм/л, а в группе В – 190 ± 18 нм/л (норма – $80,1 \pm 6,9$ нм/л). Динамика снижения уровня ОМБ в группе А была слабо выраженной – на 13% ($165 \pm 12,1$ нм/л), тогда как в группе В уровень карбонильных групп снизился вдвое.

Анализ показателей уровня АЭТ Ig M показал, что его средний уровень в группе А составил $0,369 \pm 0,015$ условных единиц оптической плотности (УЕ ОП), в группе В – $0,357 \pm 0,023$ УЕ ОП (норма – $0,111 \pm 0,012$ УЕ ОП). В динамике уровень АЭТ Ig M снизился в группе А в 2 раза ($165 \pm 12,1$ УЕ ОП), а в группе В – в 3 раза ($96,03 \pm 11,2$ УЕ ОП). Интересно отметить, что в случаях с повышением титра АЭТ Ig M наблюдалось осложненное течение гриппа и удлинение продолжительности лечения на $3,23 \pm 0,65$ дня. Таким образом, нарастание титра АЭТ Ig M при проведении динамического исследования было отмечено в 26,6% случаев в группе А и не отмечалось в группе В, а также у тех больных группы А, у которых отсутствовали осложнения. Уровень АЭТ Ig G изменялся незначительно, что на наш взгляд, обусловлено коротким периодом динамического наблюдения.

Выводы

1. Клинико-лабораторные данные свидетельствуют о том, что при проведении сравнительного анализа с зарубежными данными нами не было выявлено значительных расхождений по характеру клинического течения с гриппом средней степени тяжести в АР Крым в период эпидемии (2009–2012 гг.) и гриппом А/Н1N1/Калифорния. Выявленное сходство большинства клинико-лабораторных показателей у обследованных нами больных с таковыми у больных других стран еще раз подтверждает единую этиологическую принадлежность возбудителя пандемического гриппа в 2009–2012 гг.

2. Показатели и динамика концентрации пула среднемолекулярных веществ и ОМБ повышаются в 2–3 раза и могут быть полезны в оценке степени эндотоксикоза, иметь прогностическое значение при гриппе.

3. Динамика показателей антиэндоксинового иммунитета (АЭТ Ig M), свидетельствует о повышении титров (в 2–3 раза при госпитализации) и особенно ярко проявляется на фоне развития осложнений гриппа, что позволяет предполагать прогностическую роль данной закономерности и требует дальнейшего изучения.

4. Клинико-лабораторное сравнение показателей различных групп больных гриппом (группа А озельтамивир и группа В ингавирин) по ряду показателей позволяет сделать предварительный вывод о возможности сопоставления клинической эффективности использовавшихся противовирусных препаратов.

Литература

1. Грил і його ускладнення: ілюзії та реальність / [М.А. Андрейчин, В.С. Коча, Н.А. Васильєва, О.Л. Івахів та ін.] // «Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії». – Матеріали VIII з'їзду інфекціоністів України (6–8 жовтня 2010 року, м. Вінниця). – Тернопіль. – 2010. – С. 195–197.

2. Голубовська О.А. Особливості перебігу уражень легень, спричинених пандемічним штамом вірусу грипу А/Н1N1 / О.А. Голубовська // «Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії». – Матеріали VIII з'їзду інфекціоністів України (6–8 жовтня 2010 року, м. Вінниця). – Тернопіль. – 2010. – С. 223–224.

3. Делиханова М.Н. Особенности синдрома эндогенной интоксикации у больных с впервые выявленными острыми лейкозами / М.Н. Делиханова, В.А. Платицын, Л.Б. Хворостенко, О.И. Фролова // Медицинская наука и образование Урала. – 2010. – № 1. – С. 7–12.

4. Еремін П.А. Уменьшение токсического повреждения миокарда при лечении синдрома эндогенной интоксикации / [П.А. Еремін, В.П. Михин, С.А. Сумин и др.] // Медицина невідкладних станів. – 2008. – № 5. – С. 42–44.

5. Каримов И.З. Клинико-патогенетическая роль позитивных острофазовых белков, деструкции клеток и метаболической интоксикации организма при различных инфекционных заболеваниях : дисс... доктора медицинских наук : 14.01.13 / И.З. Каримов // Крымский гос. медицинский ун-т им. С.И. Георгиевского. – Симферополь. – 2006. – 327 с. : рис., табл. – Библиогр.: С. 284–327.

6. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей метаболической интоксикации в организме / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11–16.

7. Рябов Г.А. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях / Г.А. Рябов, Ю.М. Азизов, И.Н. Пасечник, В.В. Крылов // Вестн. интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 4–7.

8. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» – М., 1993. – 55 с. : ил.

9. Анохин В.А. Патогенетическое значение эндотоксинемии и изменение активности систем антиэндоксинической защиты при ОРВИ у детей : автореферат дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук : 14.00.09 «Педиатрия» / В.А. Анохин ; Моск. мед. академия им. И.М. Сеченова. – М., 1994. – 35 с.

10. Оболевский С.В. Диагностика стадии эндогенной интоксикации и дифференциальное применение методов эфферентной терапии / С.В. Оболевский, М.Я. Малахова, А.Л. Ершов // Вестник хирургии. – 1991. – № 3. – С. 95–100.

11. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов, И.Г. Поротов // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 1. – С. 24–26.

12. Oliver C.N. Age-related changes in oxidized proteins / [C.N. Oliver, B.W. Ahn, E.J. Moerman et al.] // J. Biol. Chem. – 1987. – Vol. 262. – P. 5488–5491.

13. Патент 70193 А Україна, МКІ 7 А61К31/01 Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій / А.І. Гордієнко, В.О. Білоглазов – заявл. 29.12.2003; опубл. 15.09.2004, Бюл. № 9.

14. Cunha B.A. Winthrop–University Hospital Infectious Disease Division's swine influenza (H1N1) pneumonia diagnostic weighted point score system for hospitalized adults with influenza–like illnesses (ILIs) and negative rapid influenza diagnostic tests (RIDTs) / [B.A. Cunha, U. Syed, S. Stroll et al.] // Heart Lung. – 2009 Nov–Dec. – 38(6) – P. 534–538.

15. Louie J.K. Factors Associated With Death or Hospitalization Due to Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Infection in California / [J.K. Louie, M. Acosta, K. Winter et al.] // JAMA. – 2009. – 302(17). – P. 1896–1902.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ЕНДОТОКСИКОЗУ ТА АНТИЕНДОТОКСИНОВОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ГРИПІ

Д.К. Шмойлов, І.З. Карімов, Т.М. Одинець, П.С. Аршиннов,
О.А. Козловський, А.О. Дегтярьова

Резюме. У статті розглянуто клінічні особливості грипу в АР Крим в період 2009–2012 рр., а також наведено дані про зміни показників антиендотоксिनного імунітету та ендотоксикозу в динаміці і можливе прогностичне значення вивчених даних.

Ключові слова: грип, клініка, антиендотоксिनний імунітет, ендотоксикоз, лікування, прогноз.

CLINICAL FEATURES, ENDOTOXEMIA AND ANTIENDOTOXIN IMMUNITY IN INFLUENZA

D.K. Shmoylov, I.Z. Karimov, T.N. Odinets, P.S. Arshinov,
O.A. Kozlovsky, A.A. Degtyareva

Summary. This article describes the clinical features examined influenza in Crimea in the period 2009–2012, the data on changes in the index of antiendotoxin immunity and endotoxemia in the dynamics with the possible prognostic significance of the study data are presented.

Key words: influenza, clinic, antiendotoxin immunity, endotoxemicosis, treatment, prognosis.