На правах рукописи

Сергеева Ирина Владимировна

ЗАВИСИМОСТЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ГРИППА ОТ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ЛИМФОЦИТОВ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор **Тихонова Елена Петровна**
доктор медицинских наук, профессор **Камзалакова Наталья Ивановна**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор **Селькова Евгения Петровна**
(Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, заместитель директора по клинико-эпидемиологической работе)

доктор медицинских наук, профессор **Краснова Елена Игоревна**
(Новосибирский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой инфекционных болезней педиатрического факультета)

доктор медицинских наук, профессор **Ратникова Людмила Ивановна**
(Южно-Уральский государственный медицинский университет, г.Челябинск, заведующий кафедрой инфекционных болезней)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «____» _____ 2013 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: 8(383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г.Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: 8(383) 229-10-83)

Автореферат разослан «____» _____ 2013г.

Ученый секретарь диссертационного совета Н. Г. Патурина

ОБЩАЯ ХАРАТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Грипп человека – острое высоко контагиозное инфекционное заболевание дыхательных путей, вызываемое вирусами гриппа. В общей структуре инфекционных болезней на долю гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) приходится до 92 % [Ильичева Т.Н., 2012; Beigel J.H. et al., 2005; Komiya N. et al., 2009; Shimada T. et al., 2009]. В Российской Федерации, по данным Федерального Центра гигиены и эпидемиологии здравоохранения России, заболеваемость гриппом и ОРВИ составляет 19484,2 на 100000 населения; при этом грипп у взрослых – 171,1; у детей – 450 (выше, чем у взрослых, в 2,7 раза) [Онищенко Г.Г., 2011].

Патогенез гриппа является результатом взаимодействия множества факторов макроорганизма с вирусными белками. Рецепторы клеток, к которым вирусы гриппа человека имеют предпочтение, экспрессируются на эпителиальных клетках на всем протяжении дыхательных путей – в слизистой оболочке носа, околоносовых пазухах, глотке, трахее, бронхах, бронхиолах и альвеолах, но их количество различно на разных участках [Ильичева Т.Н. и соавт., 2012; Shinya K. et al., 2006]. В период пандемии основным фактором риска развития гриппозной вирусной пневмонии является отсутствие специфической защиты легких антителами против родственных штаммов вируса [Сомнина А.А. и соавт., 2005].

Важна роль иммунной системы в патогенезе гриппа. Установлено, что вирусы гриппа в процессе своей эволюции приобрели механизмы, которые способны ограничивать и подавлять иммунитет хозяина [Яцышина С.Б., 2006; Chen J. et al., 2007]. Проявление в полном объеме функциональных возможностей иммунокомпетентных клеток (ИКК) в процессе распознавания антигена и формирования иммунного ответа происходит лишь при соответствующем состоянии их внутриклеточного метаболизма, который обеспечивается определенным уровнем активности внутриклеточных ферментов.

Изучение метаболических параметров лимфоцитов является перспективным методическим подходом, позволяющим не только

охарактеризовать внутриклеточные механизмы формирования иммунореактивности, но и обосновать применение метаболических корректоров в комплексной патогенетической терапии больных гриппом. В связи с этим анализ функционального состояния иммунной системы у больных с различными вариантами течения гриппа представляется актуальным как для медицинской науки, так и для практического здравоохранения.

Цель исследования. Установить патогенетические механизмы гриппа, обусловленные особенностями иммунного статуса и внутриклеточного метаболизма лимфоцитов, а также факторы, определяющие степень тяжести гриппа для выбора возможного способа иммунокоррекции.

Задачи исследования

1. Дать общую клинико-эпидемиологическую характеристику гриппа в Красноярском крае в 2009-2012 г.г.

2. Дать клиническую характеристику гриппа у лиц молодого возраста и определить наиболее часто встречающуюся степень тяжести течения гриппа.

3. Выявить особенности иммунного статуса больных при различных степенях тяжести гриппа у пациентов молодого возраста.

4. Установить особенности метаболических параметров лимфоцитов у больных при различных степенях тяжести гриппа.

5. Раскрыть особенности патогенеза различных форм гриппа на основании анализа клинико-анамнестических, иммунологических, а также метаболических параметров лимфоцитов.

6. С учетом полученных данных предложить схему иммунопатогенеза форм гриппа.

7. Разработать способ прогноза развития бактериальных осложнений при гриппе.

Научная новизна работы. Впервые проведено многоаспектное исследование, включающее в себя изучение клинико-лабораторных, иммунологических, вирусологических показателей, а также метаболических параметров лимфоцитов больных при различных степенях тяжести гриппа.

Впервые установлены особенности функционирования гуморального звена иммунной системы у лиц молодого возраста при различных степенях тяжести гриппа, которые проявляются снижением пролиферации и дифференцировки CD4-лимфоцитов при всех степенях тяжести и увеличением пролиферации и дифференцировки CD8-клеток только у больных с тяжелыми формами гриппа. Установлено, что тяжелая осложненная форма гриппа формируется при низком уровне специфического гуморального иммунного ответа, развивающегося вследствие иммунорегуляторного дисбаланса, приводящего к нарушению взаимодействия клеточного и гуморального звеньев иммунной системы.

Впервые доказана зависимость степени тяжести течения гриппа от особенностей внутриклеточного метаболизма иммунокомпетентных клеток. Установлено, что при среднетяжелой форме отмечается умеренная активность метаболических реакций цикла Кребса, гликолиза и глутатионредуктазы, при тяжелой форме – значительная интенсивность реакций цикла Кребса наряду со снижением активности Г6ФДГ, при тяжелой осложненной форме – гиперактивация ферментов гликолиза в сочетании с идентификацией реакций цикла Кребса. Впервые установлен высокий уровень апоптоза в лимфоцитах больных тяжелой формой гриппа.

Предложена схема иммунопатогенеза степеней тяжести гриппа, впервые учитывающая внутриклеточный метаболизм как один из механизмов иммунокомпроментации больного.

Впервые по результатам изучения характера метаболических изменений в лимфоцитах больных гриппом патогенетически обоснована необходимость коррекции нарушений внутриклеточного обмена иммунокомпетентных клеток при тяжелой степени гриппа.

Практическая значимость. Получены новые данные о механизмах участия иммунной системы в инфекционном процессе, обусловленных функциональными возможностями лимфоцитов, что расширяет и углубляет фундаментальные представления о патогенезе гриппа, критериях тяжести,

исходе и способствует совершенствованию патогенетической терапии.

Предложены и внедрены в клиническую практику методические рекомендации по метаболической коррекции функциональных нарушений иммунной системы больных в зависимости от степени тяжести гриппа.

Разработан способ прогноза развития бактериальных осложнений на фоне тяжелого течения гриппа. Получена приоритетная справка на изобретение (№ 2012150668 от 28.11.2012г.).

Результаты настоящего исследования используются в лекционном курсе на кафедрах инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО и клинической иммунологии Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, а также при обучении врачей в ИПО по специальностям «Инфекционные болезни» и «Клиническая иммунология, аллергология».

Положения, выносимые на защиту

1. На территории Красноярского края в 2009-2012 гг. циркулировали как сезонные типы вирусов, так и пандемический вариант, который являлся превалирующим и определял эпидемический подъем заболеваемости гриппом.

2. Наличие иммунорегуляторного дисбаланса свидетельствует о высоко вероятной лимфотропности вируса гриппа и приводит к нарушению взаимодействия клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, что проявляется в низком гуморальном специфическом ответе, обусловливая тяжелое течение гриппа.

3. Клинические проявления степени тяжести гриппа зависят от функциональных возможностей иммунной системы, обусловленных структурно-метаболическими параметрами лимфоцитов, а именно, способностью клеток к пролиферации, синтезу и энергопродукции.

4. Особенности внутриклеточных процессов в лимфоцитах при тяжелом течении гриппа требуют применения в комплексном лечении метаболических иммунокорректоров, стимулирующих внутриклеточные энергопродуцирующие процессы.

Апробация работы. Основные положения диссертации и полученные результаты представлены и обсуждены на III Ежегодном Всеросийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2011), на 16-ом Мировом Конгресс по Клинической медицине (Нью-Дели, 2011), на Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей (Новокузнецк, 2011), на Российской научно-практической конференции (Иркутск, 2011), на Казанской школе терапевтов, посвященной 235-летию со дня рождения М. Я. Мудрова (Казань, 2011), на научно-практическом семинаре врачей инфекционистов и терапевтов Красноярского края (Красноярск, 2012), на VIII Международной научно-практической конференции (Прага, 2012).

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в клиническую практику инфекционных отделений Городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича г. Красноярска, Дивногорской центральной городской больницы (Красноярский край), Саяногорской городской больницы № 2 (Республика Хакасия), в работу Министерства здравоохранения Красноярского края, в учебный процесс Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. Утверждены и изданы Министерством здравоохранения Красноярского края методические рекомендации для врачей и врачей-интернов «Метаболическая иммунокоррекция в комплексном лечении гриппа» (2012).

Публикации результатов исследований. По материалам диссертации опубликовано 30 научных работ, в том числе 18 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 225 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключительной главы с обсуждением полученных результатов,

выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 22 таблиц и 18 рисунков. Список литературы представлен 436 источниками, из которых 293 отечественных и 143 зарубежных автора.

Личный вклад автора. Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 35/2011 от 31.10.2011). Автором самостоятельно проводился отбор больных, оценка клинического статуса, забор материала для клинико-лабораторных исследований, формирование групп пациентов, статическая обработка материала, написание статей, изучение результатов исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования (таблица). Исследования проводились на базе инфекционного корпуса Городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича г. Красноярска. Материалом для данной работы послужили наблюдения за 267 пациентами в возрасте от 18 до 41 года в период эпидемического подъема гриппа – декабрь-апрель месяцы 2009-2012 гг.

Обследованы следующие группы: 1-я группа – грипп средней степени тяжести (n = 108); 2-я группа – грипп тяжелой степени (n = 52); 3-я группа – грипп с тяжелой осложненной формой (n = 107).

Отбор больных в группы осуществлялся методом сплошного наблюдения по мере поступления в стационар с исключением вторичного инфицирования другим вирусом.

Подавляющее большинство пациентов – мужчины – 176 человек (66 %), женщин среди больных было 91 (34 %). Как среди мужчин, так и среди женщин в группе обследованных преобладали больные молодого возраста – от 21 до 29 лет (141 % – 52,8 %).

Контролем служили показатели 37 практически здоровых лиц (студенты, врачи-интерны, клинические ординаторы Красноярского государственного

медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого), сопоставимых по полу и возрасту. Констатация «здоровый» была установлена на основании данных анамнеза, результатов общеклинических, иммунологических исследований и соответствовала возрастной и региональной норме.

Клиническое исследование включало оценку клинико-анамнестических и эпидемиологических данных, а также результаты стандартного комплексного обследования (клинический осмотр больного по органам и системам, рентгенографическое исследование грудной клетки и придаточных пазух носа, общеклинические анализы крови). Одновременно с забором крови для иммунологических исследований у всех обследованных забиралась кровь для выделения лимфоцитов и определения в них активности внутриклеточных ферментов.

Применение метаболических иммунокорректоров (цитофлавин) предпринято в качестве пилотных исследований у больных с тяжелой осложненной формой гриппа.

Общими критериями исключения из исследования явились: пациенты с гриппом младше 18 лет и старше 41 года; пациенты с гриппом, получавшие в амбулаторных условиях этиотропную терапию; пациенты, не желающие выполнять протокол исследования или процедуры; пациенты с отягощенным преморбидным фоном (СД, БА, ХОБЛ, аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания); жители других регионов.

Динамическое наблюдение за больными осуществлялось на протяжении всего периода их пребывания в стационаре.

Данные клинических и лабораторных методов исследования заносились в индивидуальные карты наблюдения, а также в компьютерные базы данных для последующей статистической обработки.

Характеристика методов исследования. У всех пациентов заболевание гриппом начиналось остро: с повышения температуры тела, симптомов

интоксикации и катаральных явлений, причем у большинства из них (70,4 %) перечисленные проявления клинической картины имели место за 1-4 дня до поступления в инфекционное отделение стационара.

Таблица – Дизайн исследования

Задачи	Методы	Исследуемые показатели	Материалы и объем
1. Оценить общую клинико-эпидемиологическую характеристику гриппа в Красноярском крае в 2009-2012 г.г.	Ретроспективный анализ, клинические, лабораторные, функциональные, статистические	Показатели заболеваемости гриппом, удельный вес больных гриппом, ОАК, БАК, рентгенография легких и придаточных пазух носа	Истории болезни 267 пациентов в возрасте от 18 до 41 года (ГКБСМП им. Н.С. Карповича г.Красноярска): грипп средней степени тяжести (n = 108); грипп тяжелой степени (n = 52), грипп с тяжелой осложненной формой (n = 107). Статистические данные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае» (2009-2012 г.г.)
2. Определить часто встречающуюся форму гриппа и её особенности в современных условиях	Серологический (ИФА, РТГА, ПЦР), статистический, аналитический	Вирусологическое подтверждение этиологического фактора в смывах из носоглотки на вирусы гриппа, мазках из носа	Вирус гриппа типа А: грипп А – 20 больных (7,5%), грипп А(H1N1)swin – 71 больной (26,6%), грипп А(H3N2) – 27 больных (10,1%), грипп В – 10 больных (3,7%).Статистические данные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае» (2009-2012 г.г.)
3. Выявить особенности иммунного статуса больных при различных формах гриппа	Иммунологические, исследование апоптоза	Кластеры клеточной диффе-ренцировки (Т-лимфоциты, CD3+, CD4+, CD8, CD19). Сывороточные иммуноглобулины IgA, IgM и IgG.Показатели фагоцитарного звена (ФИ, ФЧ)	Иммунограммы с оценкой иммунного статуса по 11 параметрам: грипп средней степени тяжести (n = 32); грипп тяжелой степени (n = 21), грипп с тяжелой осложненной формой (n = 46). Исследование апоптоза в лимфоцитах у больных тяжелой формой (n = 21).
4. Установить особенности метаболических параметров лимфоцитов у больных с разными формами гриппа	Биолюминесцентное определение в лимфоцитах активности внутриклеточных НАД(Ф)-зависимых ферментов	Определение биолюминесцентным методом активности ферментов в лимфоцитах крови (Г6ФДГ, Г3ФДГ, ЛДГ, НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ, НАДГДГ,НАДФГДГ, НАДМДГ, НАДФМДГ, ГР)	Изучение активности внутриклеточных ферментов в лимфоцитах (оценка по 10 ферментам): грипп средней степени тяжести (n = 32); грипп тяжелой степени (n = 21), грипп с тяжелой осложненной формой (n = 36)
5. Применить в комплексном лечении гриппа метаболические иммунокорректоры, стимулирующие внутриклеточные энергопродуцирующие процессы	Клинические, лабораторные, функциональные, биолюминесцентное определение в лимфоцитах активности внутриклеточных НАД(Ф)-зависимых ферментов	ОАК, БАК, рентгенография легких и придаточных пазух носа. Определение биолюминесцентным методом активности ферментов в лимфоцитах крови (Г6ФДГ, Г3ФДГ, ЛДГ, НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ, НАДГДГ,НАДФГДГ, НАДМДГ, НАДФМДГ, ГР)	Изучение клинических проявлений; изучение активности внутриклеточных ферментов в лимфоцитах (оценка по 10 ферментам): больные с тяжелой осложненной формой гриппа (n = 23), получавшие, наряду с противовирусной терапией, еще и цитофлавин (по схеме – 2 таблетки 2 раза в день № 10); больные с тяжелой осложненной формой гриппа (n = 84), получавшие только противовирусную терапию.

Верификация диагноза гриппа проводилась на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае». Диагноз гриппа был подтвержден у 128 (47,9 %) больных методом ИФА, РТГА, а генетический материал вирусов определяли в крови методом ПЦР. За диагностически достоверное принимали увеличение оптической плотности на 0,5 ед. и более в ИФА в динамике заболевания и 4-х кратное нарастание титров антител в РТГА (диагностикумы вирусов гриппа A/H0N1/, A/H1N1/, A/H2N2/, A/H3N2/, B).

Методом иммунофлюоресценции в мазках, приготовленных из носовых смывов, окрашенных диагностическими флуоресцирующими иммуноглобулинами, с помощью люминесцентного микроскопа определяли наличие антигенов вирусов гриппа. Использовали иммуноглобулины производства НИИ гриппа РАМН к следующим антигенам: A/H1N1/, A/H3N2/, B. Методом ИФА диагноз гриппа был подтвержден у 45 больных.

Серологическая диагностика включала исследование парных сывороток крови больных с набором антигенов гриппа A/H0N1/, A/H1N1/, A/H2N2/, A/H3N2/, B диагностикумов в РТГА. Все диагностикумы производства предприятия НИИ гриппа (г. Санкт-Петербург). Методом РТГА диагноз гриппа был подтвержден у 26 больных.

Для выявления РНК вируса гриппа A путем исследования носоглоточных мазков от больных методом ПЦР использовались тест-системы производства ООО «ИнтерЛабСервис» и импортные тест системы для одновременного определения субтипов вирусов гриппа в режиме реального времени: A, A/H1/, A/H3/, A/H5/, B. Методом ПЦР диагноз гриппа был подтвержден у 57 больных.

Всем обследованным пациентам проводили оценку параметров периферической крови, 99 пациентам – показателей иммунитета. Иммунологические исследования включали в себя определение в крови методом проточной цитофлуориметрии: Т-лимфоцитов, несущих CD3+, и регуляторных субпопуляций лимфоцитов CD4+ и CD8+ (с подсчетом соотношения CD4/CD8), а также CD19-лимфоцитов. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG в сыворотке крови

определялась иммуноферментным методом, с учетом результатов фотометрической и последующей оценкой по калибровочному графику. Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови проводилось по методике V. Haskova (1978) в реакции с полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000) и последующим учетом результатов на фотоэлектроколориметре с фильтром № 1 (длина волны 315 нм). Определение количественных показателей фагоцитарного звена производилось по Д. Н. Маянскому (1985) с добавлением 1 % латекса.

Исследования апоптоза и некроза лимфоцитов проводили 21 больному с тяжелой формой гриппа методом детекции апоптоза с помощью системы AnnexinV-FITC на клеточных мазках (после выделения культуры клеток из цельной периферической крови). Для сравнения обследованы 8 больных с присоединением бактериальных осложнений на фоне гриппа и проведением антибактериальной терапии в течение 3-5 дней проведения.

В лимфоцитах, выделенных из периферической крови 89 обследованных больных гриппом биолюминесцентным методом, определяли активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ (Г6ФДГ, Г3ФДГ, ЛДГ, НАДМДГ, НАДФМДГ, НАДГДГ, НАДФГДГ, НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ) и глутатионредуктазы.

Выбор ферментов, использованных в исследовании, был обусловлен тем, что они, контролируя реакции разных путей внутриклеточного обмена – цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), пентозофосфатного пути (ПФП), гликолиза, а также ассоциированных с этими циклами реакций – позволяют оценить изменения субстратных потоков на основных направлениях метаболизма. В связи с этим энзиматические показатели обладают высокой информативностью и характеризуют энергопродуцирующие и синтетические процессы, от которых зависит функциональное состояние клеток.

Результаты исследований были оценены по общепринятым методикам статистического анализа: расчет относительных показателей, ошибки средней, корреляционный анализ. Достоверность различий анализировали с помощью

непараметрического парного критерия Вилконсона (Т) для связанных выборок и критерия Вилконсона-Манна-Уитни (U) для несвязанных выборок. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для выявления корреляционных связей между ферментными показателями лимфоцитов был применен метод ранговых корреляций Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка полученных результатов позволила констатировать следующее.

Течение гриппа у обследованных больных характеризовалось острым началом и цикличностью, проявлялось выраженным токсикозом и поражением верхних дыхательных путей, степень проявления которых зависела от тяжести заболевания. Лечение пациентов включало в себя противовирусную терапию с первого дня поступления в инфекционное отделение: арбидол по 200 мг × 4 раза в сутки перорально в течение 5-10 дней; занамивир (реленза) по 5 мг (2 вдоха) × 2 раза в сутки в течение 5 дней; осельтамивир (тамифлю) по 75 мг (150 мг) × 2 раза в сутки в течение 5-10 дней; ремантадин по схеме, а также дезинтоксикационную, симптоматическую, десенсибилизирующую терапию. Побочных явлений при применении противовирусной терапии пациенты не отмечали. Больные с тяжелой осложненной формой гриппа получали комбинацию двух противовирусных препаратов (осельтамивир (тамифлю) + арбидол). При развитии бактериальных осложнений основного заболевания (трахеобронхит, отит, синусит, пневмонии) с первых дней пребывания больного в стационаре 107 больным (40,1 %) назначали антибактериальную терапию с применением цефтриаксона, сультасина, азитромицина (суммамеда), амоксициллин + клавулановая кислота (аугментин).

Длительность заболевания рассчитывали от момента появления первых симптомов до выписки из стационара. В среднем, этот показатель составил у больных 1-й группы 11,1 ± 3,9 дня; 2-й – 13,7 ± 4,3 дня; 3-й – 15,0 ± 3,6 дня.

Общими изменениями клинико-лабораторных показателей для всех групп больных, по сравнению с параметрами контрольной группы, являлись: интоксикационный, катаральный и астеновегетативный синдромы,

палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы, снижение процента эозинофилов и моноцитоз. Неоднозначными и зависящими от степени тяжести гриппа были изменения числа лейкоцитов и СОЭ, а также относительное количество в крови больных лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов.

При анализе показателей иммунного статуса больных гриппом установлены значительные их изменения, зависящие от степени тяжести заболевания. Общим для всех групп обследованных пациентов являлось снижение пролиферации и дифференцировки CD4-лимфоцитов, наиболее выраженное при тяжелой форме гриппа. Кроме этого, и у больных с тяжелым неосложненным гриппом, и у пациентов с присоединением бактериальных осложнений наблюдалась абсолютная В-лимфопения. У пациентов со средней степенью тяжести гриппа (1-я группа), по сравнению с группой контроля, отмечался относительный лимфоцитоз, увеличение как относительного, так и абсолютного количества CD3-лимфоцитов, повышение концентраций IgM и IgG, а также показателя ФЧ. Это в совокупности отражало активацию специфических факторов защиты организма и адекватность развивающегося у больных противовирусного ответа, что и обеспечивало среднюю степень тяжести течения гриппа и благоприятный исход заболевания.

Тяжелая степень гриппа (2-я группа) характеризовалась существенными изменениями механизмов формирования специфического ответа на возбудителя инфекционного процесса. За счет имевшей место лейкопении у пациентов этой группы отмечалась и абсолютная лимфопения. Кроме того, несмотря на увеличение процента CD3-клеток, как по сравнению с контролем, так и с 1-й группой больных, абсолютное количество этих клеток было снижено. Также у пациентов 2-й группы наблюдалось повышение дифференцировки лимфоцитов в сторону цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), участвующих в противовирусной защите, по сравнению с соответствующими параметрами контрольной и 1-й группы. Установлены и существенные особенности ответа гуморального звена и фагоцитоза на гриппозную инфекцию у больных этой группы. Во-первых, зарегистрирован

дисбаланс между классами иммуноглобулинов: при повышенном значении показателя IgM (высоком по сравнению с контролем и с 1-й группой), концентрация IgA была низкой, а IgG сохранялся на уровне здоровых лиц. Во-вторых, несмотря на достоверное угнетение поглотительной способности фагоцитов, отражавшееся снижением показателя ФИ (и с контрольным значением, и с параметром 1-й группы больных), показатель ФЧ, косвенно отражающий функциональную активность фагоцитирующих клеток, не отличался от соответствующего значения группы контроля. Установленные изменения перечисленных параметров иммунного статуса позволили сделать заключение о том, что именно они способствовали развитию тяжелой степени гриппа вследствие «замедленной» реакции специфического гуморального ответа и особенностей функционирования фагоцитарного звена. В то же время, при анализе было обращено внимание на анамнестические данные больных этой группы – наличие у них предшествующих частых респираторных заболеваний. Высказано предположение о том, что вероятным механизмом предупреждения осложнений при тяжелой степени гриппа является выработанная в анамнезе «тренированность» или «адаптированность» иммунной системы больных, которая позволяет сохранить способность иммунной системы к дифференцировке клеточных популяций, а также презентационную функцию фагоцитов на уровне практически здоровых лиц. По-видимому, эти факторы и поддерживают уровень противоинфекционной защиты, способствующий отсутствию осложнений.

Иммунологические параметры больных с тяжелой осложненной формой гриппа (3-я группа) свидетельствовали о выраженном угнетении у них специфического иммунного ответа. Помимо относительной и абсолютной лимфопении, у этих пациентов было отмечено менее высокое, чем в 1-й и 2-й группах больных, абсолютное количество CD3-лимфоцитов, однако относительное (процентное) количество CD3-клеток не отличалось от контрольного значения. Была существенно повышена по сравнению с контролем и 1-й группой больных дифференцировка лимфоцитов в сторону

цитотоксических CD8. Одним из наиболее важных факторов, отражающих нарушения механизмов защиты, было то, что у этих пациентов практически отсутствовала реакция на инфекционный процесс со стороны гуморального звена. Так, концентрации IgM и IgG не отличались от показателя здоровых лиц, уровень же IgA был даже существенно ниже, чем в контроле и у больных 1-й группы. Следует отметить, что функциональная активность фагоцитирующих клеток у пациентов третьей группы сохранялась достаточно высокой. Оба изученных параметра (ФИ, ФЧ) достоверно превышали соответствующие показатели и в контроле, и в двух других группах больных ($P < 0,001$).

В результате анализа иммунологических данных установлено снижение пролиферации и дифференцировки CD4-лимфоцитов у всех пациентов вне зависимости от степени тяжести гриппа и данных доступной литературы были сделаны следующие заключения. Во-первых, вирус гриппа обладает лимфотропностью; во-вторых, увеличение пролиферации и дифференцировки CD8-клеток у пациентов с тяжелой и тяжелой осложненной формами гриппа (2-я и 3-я группы) приводит к иммунорегуляторному дисбалансу и нарушениям взаимодействия клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, что проявляется как В-лимфопенией, так и низким гуморальным специфическим ответом на вирус.

Следующим фрагментом наших исследований был анализ изменений метаболических процессов в лимфоцитах пациентов с различной степенью тяжести гриппа. При средней степени тяжести гриппа (1-я группа) в лимфоцитах обследованных нами пациентов определялись достоверные, при сравнении с уровнем контроля, отличия активности всех изученных ферментов; причем эти изменения энзиматических показателей были разнонаправленными. Два фермента, ассоциированных с гликолизом (Г6ФДГ и Г3ФДГ), у этих пациентов были достоверно более активными, чем в контроле. Активность же ферментов ЦТК и ассоциированных с ним реакций изменялась неоднозначно: если показатели ферментов начального этапа этого цикла НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ были ниже, чем в контроле, то следующие два фермента,

связывающие между собой метаболизм аминокислотного обмена и ЦТК (НАДГДГ и НАДФГДГ), были активными у больных этой группы, как и ферменты заключительного этапа цикла – НАД- и НАДФ-малатдегидрогеназа. Для ГР в лимфоцитах больных 1-й группы отмечена более высокая, чем в контрольной группе, активность ($P < 0,001$).

Изменения активности ферментов в лимфоцитах больных 2-й группы по сравнению с их контрольными значениями в основном повторяли описанные выше соотношения показателей при среднетяжелой форме заболевания. Принципиальным отличием было то, что во 2-й группе пациентов отмечалось не повышение, а резкое – в 3,34 раза снижение активности Г6ФДГ, по сравнению с контрольным уровнем. Активность Г3ФДГ, ЛДГ, НАДФГДГ, как и при среднетяжелой форме заболевания, превышала значения группы контроля. Для НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ в лимфоцитах больных 2-й группы отмечено еще более выраженное, по сравнению с контролем, ингибирование, а активность НАДГДГ, НАДМДГ и ГР была выше, чем при средней степени тяжести гриппа.

В лимфоцитах больных с тяжелой осложненной формой гриппа определялись изменения активности большинства ферментов, во многом подобные тем, что были зарегистрированы в предыдущих двух группах пациентов. Выше, чем в контроле, были активность Г3ФДГ, НАДГДГ, НАДФГДГ, НАДМДГ, НАДФМДГ и ГР. При этом почти все указанные ферментные показатели (за исключением НАДМДГ) превышали и свои значения в описанных выше 1-й и 2-й группах больных ($P < 0,001$). Два из определявшихся изоцитрата (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ) в этой группе проявляли активность ниже контрольного уровня, однако, по сравнению с другими группами больных, их показатели были достоверно выше. Для двух же ферментов, функционально связанных с гликолизом (Г6ФДГ и ЛДГ) в лимфоцитах при тяжелой осложненной форме гриппа установлена иная, чем в первых двух группах пациентов, динамика. Активность Г6ФДГ в 3-й группе по своей величине не отличалась от значения контроля и при этом она была

достоверно ниже, чем у больных со средней степенью тяжести гриппа, но выше, чем во 2-й группе. Активность же ЛДГ определялась достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах. Наиболее общим обстоятельством, при анализе энзиматических показателей лимфоцитов больных с тяжелой осложненной формой гриппа, являлось то, что активность почти всех ферментов была выше, чем при среднетяжелой и тяжелой формах гриппа; исключение составлял лишь уровень показателя Г6ФДГ ($P < 0,001$).

Анализ энзиматических параметров лимфоцитов обследованных больных позволил выявить некоторые особенности внутриклеточных метаболических процессов, связанных со степенью тяжести гриппа. При средней степени тяжести одним из важнейших обстоятельств, влияющих на функциональное состояние этих клеток, является повышенное в десятки раз, по сравнению с контролем, поступление на гликолиз субстратов с липидного обмена через реакцию, катализируемую ферментом Г3ФДГ, что и позволяет увеличить субстратный поток с этого цикла на ПФП посредством активации более чем в 2,5 раза Г6ФДГ. Низкая интенсивность реакций начальных этапов ЦТК, отражающаяся показателями НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ, компенсируется на последующем этапе цикла дополнительным поступлением на него субстратов метаболизма с аминокислотного обмена (резко повышена активность НАД- и НАДФ-глутаматдегидрогеназы). В результате такой субстратной стимуляции на заключительном этапе повышается активность НАДМДГ и НАДФМДГ, отражая как более высокую в клетках продукцию АТФ, так и увеличение выработки НАДФН для синтетических реакций. Усиленное потребление аминокислот в ЦТК поддерживается повышением их поступления в лимфоциты за счет активации ГР, участвующей в их активном транспорте в клетки.

Лимфоциты больных во 2-й группе характеризуются наличием ряда особенностей внутриклеточных метаболических процессов. Для большинства изученных ферментов изменения, по отношению к контролю, выражены в большей степени, чем у больных 1-й группы (ЛДГ, НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ, НАДМДГ, НАДФМДГ, ГР) ($P < 0,001$). Это расценивается как подтверждение

того, что механизмы формирования функциональных возможностей лимфоцитов при различных степенях тяжести гриппа подобны, но более ярко проявляются при тяжелой степени тяжести. Упоминавшее ранее принципиальное отличие внутриклеточных реакций лимфоцитов больных 2-й группы – снижение активности Г6ФДГ – обращает на себя внимание в связи с тем, что этот показатель отражает снабжение субстратами ПФП, который во многом играет определяющую роль в обеспечении полноценного участия лимфоцитов в иммунном ответе. Резкое уменьшение субстратного потока на ПФП отражает снижение способности этих клеток к синтезу иммуноглобулинов, цитокинов и их пролиферативных возможностей. В совокупности перечисленные факторы могут ограничивать развитие адекватного иммунного ответа и определять более тяжелое течение заболевания.

В лимфоцитах больных 3-й группы сохраняются во многом подобные закономерности, что еще раз подтверждает предположение о наличии единых механизмов реагирования внутриклеточных процессов на грипп, но также и зависимости их проявлений от тяжести патологического процесса. Тяжелая осложненная форма гриппа сопровождалась интенсификацией ряда внутриклеточных реакций ЦТК, о чем свидетельствуют высокие, чем в 1-й и 2-й группах больных, показатели активности всех ферментов, функционирующих в этом цикле или в ассоциированных с ним реакциях (НАД- и НАДФИЦДГ, НАД- и НАДФГДГ, НАД- и НАДФМДГ), а также ГР. Подобными при тяжелой осложненной форме гриппа были и изменения активности ферментов, относящихся к процессам гликолиза. В совокупности с перечисленными выше изменениями активности ферментов ЦТК это свидетельствует о значительной активации энергопродуцирующих процессов в лимфоцитах больных, что обеспечивает высокие функциональные возможности клеток при формировании иммунного ответа. В этой группе активность фермента Г6ФДГ была выше, чем во 2-й группе, однако не отличалась от контроля. Отсутствие адекватной метаболической реакции в виде более интенсивного снабжения

субстратами ПФП, важнейшего для реализации полноценного иммунного ответа, может быть одним из существенных обстоятельств, определяющих условия не только для развития тяжелой формы гриппа, но и для присоединения бактериальных осложнений.

Проведение комплексных исследований, включающих в себя оценку клинической картины заболевания при гриппе разной степени тяжести, иммунного статуса больных и метаболических показателей их лимфоцитов, позволили выявить новые элементы иммунопатогенеза данного патологического процесса. У пациентов 1-й группы (рис. 1) имеют место: относительный лимфоцитоз, относительный и абсолютный Т-лимфоцитоз в сочетании со снижением CD4-клеток, повышение концентраций иммуноглобулинов IgM и IgG, наиболее эффективных в противовирусной защите, а также активация функции фагоцитов. Эти особенности иммунного реагирования больных обеспечиваются повышением функциональных возможностей ИКК, подтверждением чего является активация в их лимфоцитах Г6ФДГ. Это ключевой фермент пентозофосфатного пути, поэтому повышение его активности свидетельствует об увеличении субстратного потока на ПФП и, соответственно, повышении продукции в нем рибоз, используемых для синтеза нуклеиновых кислот, а также пролиферативных возможностей лимфоцитов. Указанные изменения внутриклеточного метаболизма создают условия для более интенсивного синтеза в лимфоцитах иммуноглобулинов, а также интерлейкинов, регулирующих иммунный ответ. Одним из обязательных условий формирования иммунного ответа является достаточное обеспечение ИКК более высокими энергетическими возможностями внутриклеточного обмена. У больных данной группы высокий уровень выработки АТФ в клетках обусловлен активацией реакций ЦТК, в основном его заключительного этапа, за счет дополнительного поступления в цикл субстратов с аминокислотного обмена. Такая перестройка метаболических процессов характерна для состояния функционального напряжения лимфоцитов в условиях адекватного иммунного ответа.

Иммунологические параметры больных 2-й группы (рис. 2), отражают ингибирование, по сравнению с пациентами 1-й группы, специфического иммунного ответа. Для них характерно наличие относительной и абсолютной лимфопении и Т-иммунодефицита (как проявление сниженных способностей лимфоцитов к пролиферации), еще более выраженное, чем в 1-й группе, снижение количества CD4-клеток при увеличении CD8-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемии (в результате уменьшения способности лимфоцитов к синтезу иммуноглобулинов), достоверного угнетения поглотительной способности фагоцитов. Значительная часть изменений показателей иммунного статуса этих больных также обусловлена низким уровнем активности Г6ФДГ. Нельзя исключить и того, что эту группу, в основном, составляли пациенты с врожденной ферментопатией по Г6ФДГ – достаточно распространенным состоянием, проявлением которого являются симптомы иммунодефицита. В пользу этого предположения служат клинические данные больных этой группы, у которых, в отличие от пациентов других групп, зарегистрированы в анамнезе частые ОРВИ и наличие хронических очагов инфекции (хронический бронхит, хронический тонзиллит, хронический фарингит). В то же время ферментные показатели лимфоцитов этих больных позволяют предполагать существование в них уровня энергопродукции, способного обеспечить функциональные возможности клеток, достаточные для предупреждения развития у больных этой группы осложнений основного заболевания.

Подобные, но еще более выраженные изменения иммунной защиты по параметрам клеточного звена отмечены у больных 3-й группы (рис. 3): выраженная относительная и абсолютная лимфопения, а также Т-иммунодефицит (несмотря на имеющийся лейкоцитоз). Кроме того, у этих пациентов отсутствовала активация гуморального звена, необходимая для адекватного иммунного ответа при острой вирусной инфекции. В значительной степени защита от инфекции у больных этой группы осуществлялась за счет повышения функциональной активности фагоцитирующих клеток ($P < 0,05$).

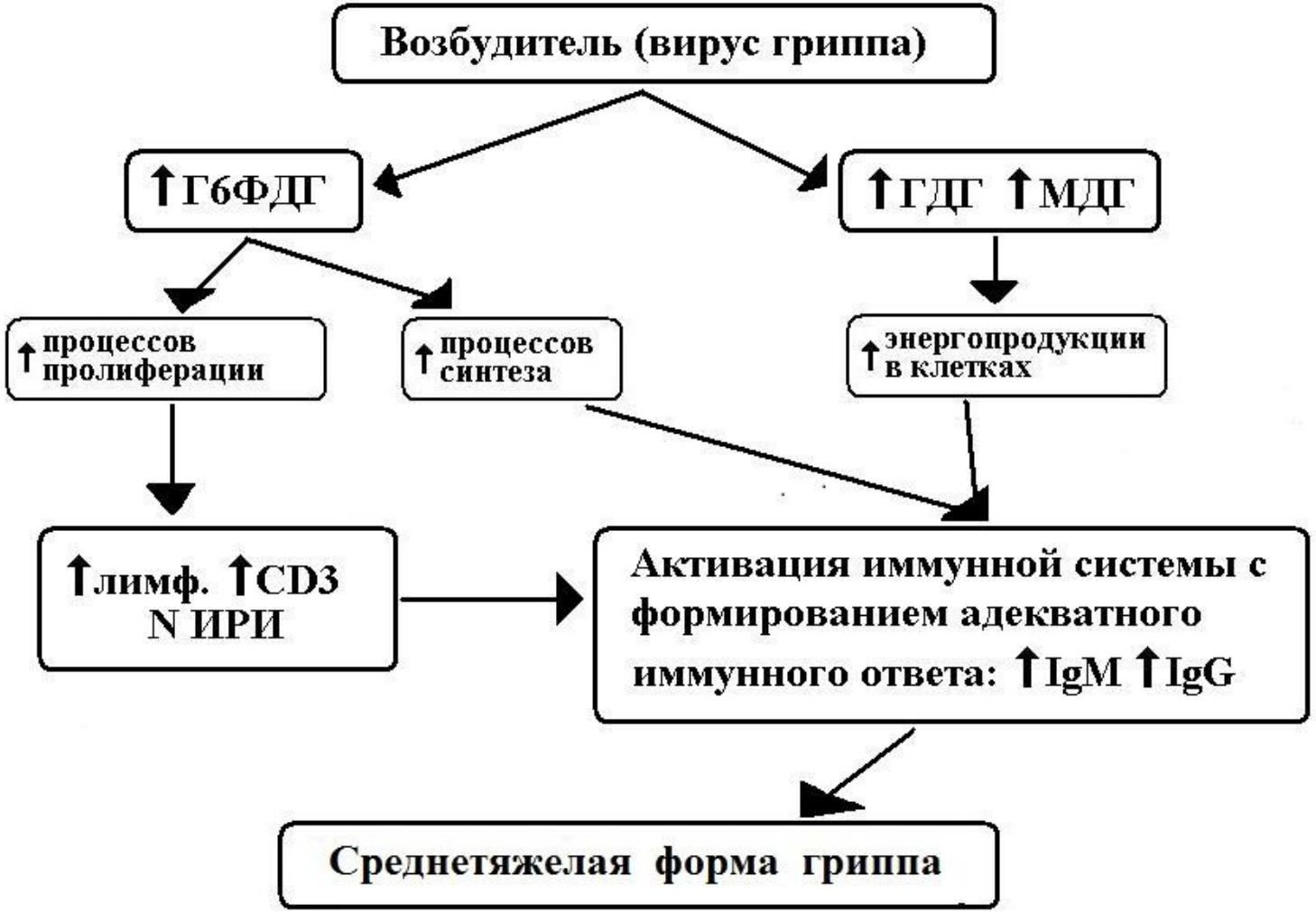

Рис. 1. Механизмы формирования иммунного реагирования при средней степени тяжести гриппа

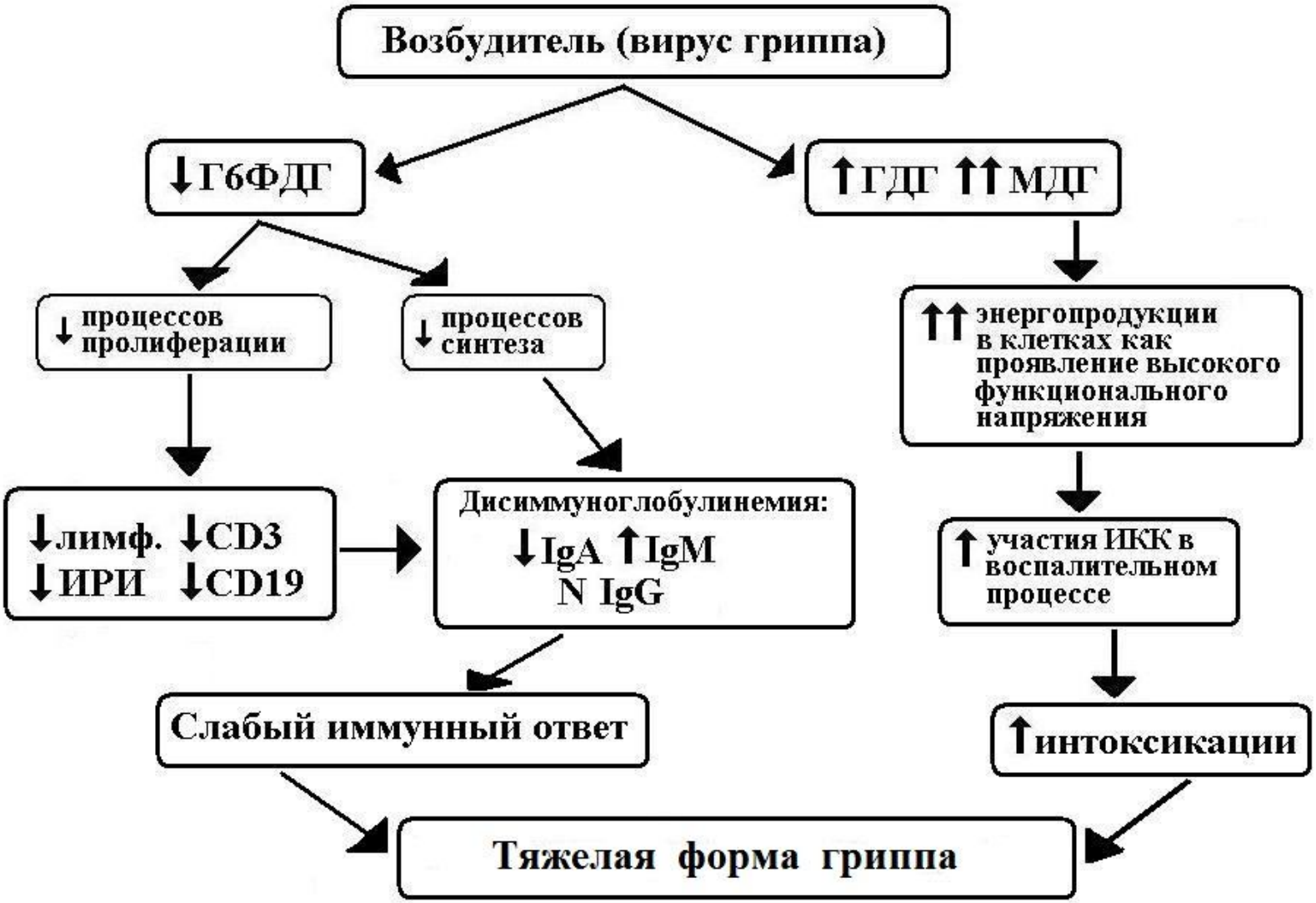

Рис. 2. – Механизмы формирования иммунного реагирования при тяжелой форме гриппа

Рис. 3. – Механизмы формирования иммунного реагирования при тяжелой осложненной форме гриппа

Высказано предположение, что одной из основных причин таких изменений показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета может быть то, что, по мнению ряда исследователей, вирусы гриппа А способны индуцировать апоптоз клеток иммунной системы. В пользу этого могут свидетельствовать высокие уровни активности энергопродуцирующих реакций не только ЦТК, но и гликолиза, считающегося «аварийным» механизмом дополнительной выработки АТФ, который включается при чрезмерном функциональном напряжении клеток. Известно, что высокий уровень выработки АТФ может являться провоцирующим фактором активации апоптоза – энергозависимого процесса, посредством которого удаляются нежелательные и дефектные клетки организма (например, лимфоциты, пораженные вирусом гриппа). Отсутствие же вполне объяснимой и необходимой в условиях вирусной инфекции активации гуморального звена иммунной системы можно связать с тем, что в лимфоцитах больных этой группы уровень активности Г6ФДГ (а значит и снабжение субстратами ПФП) не отличался от того, который определялся в контроле. Отсутствие реакции метаболизма в виде увеличения потока субстратов на ПФП может быть одним из существенных обстоятельств, определяющих в совокупности с изложенными выше факторами условия, как для развития тяжелой формы гриппа, так и для присоединения бактериальных осложнений основного заболевания.

Вирус гриппа, являясь индуктором апоптоза лимфоцитов, может быть причиной перевода физиологического апоптоза этих клеток в патологический, приводящий к дисфункции клеточного звена иммунитета. Для подтверждения полученных метаболических нарушений было проведено исследование апоптоза и некроза лимфоцитов у 21 больного с тяжелой формой гриппа. Для сравнения обследованы 8 больных с присоединением бактериальных осложнений на фоне гриппа и проведением антибактериальной терапии в течение 3-5 дней проведения. Статистический анализ результатов исследования методом Манна-Уитни показал высокий уровень апоптоза в лимфоцитах больных тяжелой формой гриппа ($P < 0,001$) по сравнению с некрозом. В

группе пациентов с бактериальными осложнениями и антибактериальной терапией различий не выявлено ($P < 0,06$).

Таким образом, установлена активная роль внутриклеточных процессов в лимфоцитах в формировании функциональных возможностей этих клеток при различных формах гриппа. С целью получения дополнительных доказательств правильности описываемых выше механизмов и для определения возможных способов их изменений предпринято пилотное исследование, включающее в себя оценку влияния метаболической иммунокоррекции на лабораторные и клинические параметры больных гриппом.

В комплексное лечение 23 больных с тяжелой степенью гриппа был включен препарат «Цитофлавин», включающий в себя янтарную кислоту, который назначался при поступлении в стационар после постановки диагноза. Ни у кого из пациентов, получавших метаболический иммунокорректор, побочных эффектов не отмечалось. У пациентов до и после лечения проведено определение указанных выше внутриклеточных ферментов. При обследовании до начала лечения установлено, что по уровню и характеру внутриклеточных реакций лимфоцитов, а также клиническим проявлениям заболевания данная группа была идентична 3-й группе больных.

Обследование этих пациентов, проведенное после лечения с включением в комплексную терапию иммунокоррекции, установило наличие изменений в активности ферментов в лимфоцитах, которые можно характеризовать как благоприятные с точки зрения их влияния на функциональное состояние клеток. В первую очередь, это касалось процессов в ЦТК и ассоциированных с ним реакций, причем почти все изменения ферментов (за исключением ЛДГ и ГР) отражали активацию внутриклеточного обмена. После лечения отмечалось повышение активности фермента пентозофосфатного пути – Г6ФДГ. Если до проведения метаболической коррекции показатель больных не отличался от контрольного значения, то после нее он определялся в 1,94 раза выше ($P < 0,001$).

Сделано заключение о том, что применение «Цитофлавина» в лечении

больных с тяжелой степенью гриппа оказывает значительное положительное влияние на метаболические процессы в лимфоцитах, а активация реакций внутриклеточного обмена отражает повышение функциональных возможностей иммунокомпетентных клеток.

Оценка клинической картины гриппа у больных этой группы также подтвердила положительное влияние препарата на состояние больных. У пациентов были достоверно меньшими, по сравнению с пациентами, получавшими только противовирусную терапию, продолжительность периода лихорадки, уменьшение головной боли, головокружения, слабости, а также кашля и заложенности носа.

Проведенное комплексное исследование позволило установить новые патогенетические механизмы гриппа, обусловленные состоянием иммунной системы больных, которое взаимосвязано с внутриклеточными реакциями лимфоцитов, и определить возможный путь иммунокоррекции через воздействие на метаболические процессы в этих клетках.

ВЫВОДЫ

1. Несмотря на снижение заболеваемости гриппом и ОРВИ в Красноярском крае в 2012 году (18427,9 случаев на 100 тысяч населения, что на 24 % ниже показателя заболеваемости 2009 года), основным этиологическим фактором являлся вирус гриппа типа А (до 56,6 %), поражавший преимущественно лиц молодого возраста. Клиническая картина гриппа у них характеризовалась острым началом и циклическим течением с выраженным токсикозом, умеренным поражением верхних дыхательных путей. Преимущественная форма (59,5 %) гриппа среди госпитализированных – тяжелая, нередко с развитием осложнений на 4-5 день от начала заболевания (53,8 % больных). В структуре осложнений преобладали пневмонии (34,4 %), осложнения ЛОР-органов (67,3 %), трахеобронхиты (15 %).

2. Клинический вариант тяжелых форм гриппа формируется при низком уровне специфического гуморального иммунного ответа, развивающегося вследствие иммунорегуляторного дисбаланса, снижения пролиферации и

дифференцировки лимфоцитов за счет высокого уровня апоптоза, что имеет важную роль в патогенезе заболевания.

3. В патогенезе различных форм гриппа установлена ведущая роль изменений ферментативной (метаболической) активности лимфоцитов. Умеренная активность метаболических реакций цикла Кребса, а также гликолиза и глутатионредуктазы в лимфоцитах больных соответствует среднетяжелой форме гриппа, высокая же интенсивность указанных реакций – тяжелой и осложненной формам гриппа.

4. Эффективная метаболическая активность лимфоцитов за счет активации ключевого фермента пентозофосфатного пути глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и, соответственно этому, усиления синтеза иммуноглобулинов, а также интенсификация в 3-4 раза реакций заключительного этапа цикла трикарбоновых кислот, дает возможность в первые дни болезни прогнозировать доброкачественную – среднетяжелую форму гриппа.

5. Значительное повышение энергопродукции лимфоцитов, отражающее интенсивность реакции цикла трикарбоновых кислот, наряду со снижением активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы позволяет прогнозировать тяжелую неосложненную форму гриппа.

6. Гиперактивация ферментов гликолиза, включающая «аварийные» механизмы выработки АТФ, в сочетании с интенсификацией реакций цикла трикарбоновых кислот характеризует тяжелую осложненную форму гриппа.

7. Для прогноза развития бактериальных осложнений до появления их клинической картины у больных с острой респираторной вирусной инфекцией необходимо определение активности фермента – НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови. Величина более 2,89 мкЕ/10000 клеток позволяет прогнозировать развитие бактериальных осложнений с достоверностью 92,31 % и назначать своевременно антибактериальную терапию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогноза развития бактериальных осложнений у больных гриппом рекомендуется использовать показатель активности фермента НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови больного. При величине показателя НАДФГДГ выше 2,89 мкЕ/10000 клеток с достоверностью до 92,31 % прогнозируется развитие осложнений через 3-5 дней после поступления в стационар.

2. Для оценки функционального состояния иммунной системы больных, имеющих в анамнезе частые респираторные заболевания, целесообразно 1 раз в год определять показатели иммунного статуса Наличие в иммунограмме признаков иммунодефицита является показанием для проведения иммунокоррекции, в том числе и с использованием метаболических препаратов.

3. С целью предупреждения развития бактериальных осложнений гриппа целесообразно включать в комплексную патогенетическую терапию препарат «Цитофлавин» в терапевтических дозах.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Сергеева И.В.** Грипп H1N1swine на территории Красноярска / И. В. Сергеева // **Проблемы особо опасных инфекций**. – 2010. – № 4 (106). – С. 69-71, автора – 0,4 п.л.

2. **Сергеева И.В.** Клинико-лабораторная характеристика острых инфекций верхних дыхательных путей в условиях техногенного загрязнения окружающей среды / И.В. Сергеева // **Наука и бизнес: пути развития**. – 2011. – № 5. – С.9-12, автора – 0,5 п.л.

3. **Сергеева И.В.** Клинико-лабораторная характеристика течения острых инфекций верхних дыхательных путей у больных, проживающих в районах Красноярска с различной степенью техногенного загрязнения атмосферного воздуха / И.В. Сергеева // **Известия Самарского научного центра Российской академии наук.** – 2011. – Том 13. – №1(7). – С. 1757-1759, автора – 0,4 п.л.

4. **Сергеева И.В.** Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа

H1N1 swin в г.Красноярске в 2011 году у подростков / И.В. Сергеева // **Фундаментальные исследования.** – 2011. – № 10. – С. 148-150, автора – 0,4 п.л.

5. **Сергеева И.В.** Клинико-эпидемиологические особенности гриппа H1N1swin на территории Красноярска в 2011 г / И.В. Сергеева // **Пермский медицинский журнал. –** 2011. – № 5 (том 28). – С. 116-119, автора – 0,5 п.л.

6. **Сергеева И.В.** Особенности клинической картины гриппа H1N1SWIN в г. Красноярске в 2011 г / И.В. Сергеева // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** – 2011. – № 3 (39). – С. 103-105, автора – 0,2 п.л.

7. **Сергеева И.В.** Грипп / И.В. Сергеева // **Медицинский Совет. –** 2011. – № 9-10. – С. 72-74, автора – 0,4 п.л.

8. С**ергеева И.В.** Особенности течения гриппа на территории Красноярска / И.В. Сергеева, Е.П. Тихонова // **В мире научных открытий**. – 2011. – № 7.2 (19). – С. 881-888, автора – 0,5 п.л.

9. **Сергеева И.В.** Особенности течения острых инфекций верхних дыхательных путей у больных, проживающих в районах Красноярска с различной степенью техногенного загрязнения атмосферного воздуха / И.В. Сергеева // **Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.** – 2011. – № 4 (20). – С. 83-88, автора – 0,5 п.л.

10. **Сергеева И.В.** Течение гриппа А H1N1 SWIN в г.Красноярске в 2011 году / И.В. Сергеева // **Мир науки, культуры, образования.** – 2011. – № 4 (29) часть 2. – С. 217-219, автора – 0,06 п.л.

11. **Сергеева И.В.** Течение гриппа на территории Красноярска в 2010-2011 годах / И.В. Сергеева // **Естественные и технические науки**. – 2011. – № 4 (54). – С. 256-260, автора – 0,06 п.л.

12. Изменения метаболизма в лимфоцитах при гриппе / **И.В. Сергеева**, Е.П. Тихонова, Н.И. Камзалакова, Г.В. Булыгин // **Казанский медицинский журнал**. – 2012. – №4. – С. 580-584, автора – 0,15 п.л.

13. **Сергеева И.В.** Клинико-метаболические аспекты тяжелого течения

ОРВИ / И.В. Сергеева, Е.П. Тихонова, Н.И. Камзалакова // **Современные исследования социальных проблем (электронный журнал)**. – 2012. – № 3 (11). – С. 1-10. Режим доступа:http://sisp.nkras.ru/e-ru/issues/2012/3/sergeeva.pdf автора – 0,4 п.л.

14. Метаболические изменения в лимфоцитах у больных острыми респираторными заболеваниями / **И.В. Сергеева**, Е.П. Тихонова, Н.И. Камзалакова, Г.В. Булыгин // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал).** – 2012. – № 2 (27.04.2012). Режим доступа:http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=705– С.1-7, автора – 0,2 п.л.

15. Особенности метаболических процессов в лимфоцитах при острых респираторных вирусных инфекциях / **И.В. Сергеева**, Е.П. Тихонова, Н.И. Камзалакова, Г.В. Булыгин // **Иммунопатология, аллергология, инфектология**. – 2012. – № 1. – С. 60-64, автора – 0,16 п.л.

16. **Сергеева И.В.** Изменения параметров периферической крови и иммунного статуса у больных гриппом при различных вариантах его течения / И.В. Сергеева, Н.И. Камзалакова // **Современные проблемы науки и образования (электронный журнал).** – 2012. – № 5. – С. 1-7, автора – 0,4 п.л.

17. Иммунологические аспекты острых респираторных вирусных инфекций и гриппа / **И.В. Сергеева**, Е.П. Тихонова, Н.И. Камзалакова, Г.В. Булыгин // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2012. – №6. – С. 4-8, автора – 0,1 п.л.

18. Патогенез острых респираторных вирусных инфекций и гриппа / **И. В. Сергеева**, Е.П. Тихонова, Н.И. Камзалакова, Г.В. Булыгин // **Практическая медицина.** – 2012. – № 6 (61). – С. 47-50, автора – 0,1 п.л.

19. Особенности течения гриппа в феврале-марте 2008 года по материалам первого инфекционного отделения ГКБ № 6 г.Красноярска / И.В. Сергеева, Е.П.Тихонова, Н.В.Андронова, Т.Ю. Кузьмина, Ю.С. Тихонова, А.А. Упирова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2008. – №12.– С. 170-171, автора – 0,05 п.л.

20. Sergeeva I.V. Clinico-epidemiological features of the flu in Krasnoyarsk / I.V. Sergeeva // International journal of clinical nutrition. – 2011. – № 22. – P.66-67, автора – 0,25 п.л.

21. Сергеева И.В. Особенности гриппа на территории Красноярска в 2010-2011 годах / И.В. Сергеева, Е.П. Тихонова, Н.И. Камзалакова // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. – 2011. – № 6. – С. 55-58, автора – 0,2 п.л.

22. Особенности метаболических процессов в лимфоцитах при ОРВИ / И.В. Сергеева, Е.П. Тихонова, Н.И. Камзалакова, Г.В. Булыгин // Приднепровский научный вестник. – 2012. – №3 (125). – С. 98-103, автора – 0,2 п.л.

23. Сергеева И.В. Грипп В на территории Красноярского края / И. В. Сергеева, Е.П. Тихонова // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва. – 2011. –С. 340, автора – 0,06 п.л.

24. Сергеева И.В. Острые респираторные вирусные инфекции и беременность / И.В. Сергеева, Е.П. Тихонова // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва. – 2011. – С. 341, автора – 0,06 п.л.

25. Особенности этиотропного лечения острых инфекций верхних дыхательных путей / И.В. Сергеева, Е.П. Тихонова, Т.Ю. Кузьмина, Н.И. Камзалакова // Материалы к Казанской школе терапевтов, посвященной 235-летию со дня рождения М.Я. Мудрова. – Казань, Практическая медицина. – 2011. – С. 122, автора – 0,03 п.л.

26. Летальные исходы пандемического гриппа / И.В. Сергеева, Е.П. Тихонова, Т.Ю. Кузьмина, Н.И. Камзалакова // Актуальные проблемы современной инфектологии : материалы научно-практической конференции с международным участием // Журнал инфекционной патологии. – 2011. – Том 18. – С. 73, автора – 0,03 п.л.

27. Этиотропное лечение острых инфекций верхних дыхательных путей /

И.В. Сергеева, Е.П. Тихонова, Т.Ю. Кузьмина, Н.И. Камзалакова // Актуальные проблемы современной инфектологии : материалы научно-практической конференции с международным участием // Журнал инфекционной патологии. – 2011. – Том 18. – С. 74, автора – 0,03 п.л.

28. Сергеева И.В. Особенности течения гриппа А и В на территории Красноярска (в эпидсезоны 2009-2010 и 2010-2011 г.г.) / И.В. Сергеева, Е.П. Тихонова, Г.Г. Строкина // Актуальные проблемы современной инфектологии : материалы научно-практической конференции с международным участием // Журнал инфекционной патологии. – 2011. – Том 18. – С. 84-85, автора – 0,1 п.л.

29. Сергеева И.В. Острые респираторные вирусные инфекции и беременность / И.В. Сергеева, Е.П. Тихонова // Актуальные проблемы современной инфектологии : материалы научно-практической конференции с международным участием // Журнал инфекционной патологии. – 2011. – Том 18. – С. 89, автора – 0,06 п.л.

30. Метаболические процессы в лимфоцитах больных острыми респираторными вирусными инфекциями / И.В. Сергеева, Е.П. Тихонова, Н.И. Камзалакова, Г.В. Булыгин // Materialy VIII Mezinarodni Vedecko-prakticka konference Veda a technologie: krok do budoucnosti-2012, Praha. – P. 35-41, автора – 0,2 п.л.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГР	глутатионредуктаза
Г3ФДГ	глицерол-3-фосфатдегидрогеназа
Г6ФДГ	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИДС	иммунодефицитное состояние
ИКК	иммунокомпетентные клетки
Ig A, M, G	иммуноглобулины А, М, G
ИРИ	иммунорегуляторный индекс (CD_4/CD_8)

ИС	иммунная система
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
лф.	лимфоциты
НАД	никотинамидадениндинуклеотид
НАДМДГ	НАД-зависимая малатдегидрогеназа
НАДФ	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НАДФГДГ	НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназа
НАДФИЦДГ	НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа
НАДФМДГ	НАДФ-зависимая малатдегидрогеназа
ПФП	пентозофосфатный путь
ОРВИ	острые респираторные вирусные инфекции
CD_3	Т-лимфоциты
CD_4	Т-хелперы
CD_8	Т-цитотоксические/супрессоры
CD_{19}	В-лимфоциты
Т-ИД	Т-иммунодефицит
ФИ	фагоцитарный индекс
ФЧ	фагоцитарное число
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦТК	цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)