

65. Barboza J. A., Liu G., El-Naggar A. K., Lozano G. p21 delays tumor onset by preservation of chromosomal stability. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2006; 103: 19 842—19 847.
66. Hong L. Z., Zhao X. Y., Zhang H. L. P53-mediated neuronal cell death in ischemic brain injury. Neurosci. Bull. 2010; 26 (3): 232—240.
67. Woods J. M., Klosowska K., Spoden D. J. et al. A cell-cycle independent role for p21 in regulating synovial fibroblast migration in rheumatoid arthritis. Arthr. Res. Ther. 2006; 8 (4): R113.
68. Scatizzi J. C., Scatizzi J. C., Hutcheson J. et al. p21 is required for the development of monocytes and their response to serum transfer-induced arthritis. Am. J. Pathol. 2006; 168 (5): 1531—1541.
69. Valentino L. A., Hakobyan N., Rodriguez N., Hoots W. K. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. Haemophilia 2007; 13 (Suppl. 3): 10—13.
70. Horiuchi M., Morinobu A., Chin T. et al. Expression and function of histone deacetylases in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. J. Rheumatol. 2009; 36 (8): 1580—1589.
71. Audo R., Combe B., Coulet B. et al. The pleiotropic effect of TRAIL on tumor-like synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis patients is mediated by caspases. Cell Death Differ. 2009; 16 (9): 1227—1237.

Поступила 18.02.11

© Н. О. ГОЛОХВАСТОВА, 2012
УДК 616.921.5-036.1

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ГРИППА А (H1N1 swl)

Н. О. Голохвастова

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Минздрава России

В последние годы проблема гриппа стала вновь актуальной, что связано с выявлением в апреле 2009 г. в Калифорнии нового штамма вируса гриппа А (H1N1 swl), а уже в июне 2009 г. ВОЗ объявлено о начале пандемии гриппа А (H1N1 swl). В статье представлены эпидемиологическая обстановка по острым респираторным вирусным инфекциям и гриппу за последние годы, а также особенности современного течения гриппа А (H1N1 swl). Данные научной литературы демонстрируют многоликость клинической картины гриппа А (H1N1 swl), что обусловлено генетической вариабельностью вируса, а также степенью выраженности иммунного реагирования макроорганизма. Показано, что в большинстве случаев грипп А (H1N1 swl) протекает в легкой и среднетяжелой формах, однако у ранее здоровых лиц молодого и среднего возраста пандемический грипп может принимать тяжелое течение с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, приводящее в ряде случаев к летальному исходу. Как правило, более тяжелое течение заболевания регистрируется у лиц, относящихся к группам риска. Также в статье достаточно подробно описаны патоморфологические изменения в тканях, которые были зафиксированы в 2009 г. во время пандемии гриппа А (H1N1 swl), а также проведен сравнительный анализ с гистологической картиной пораженных органов, описанной при более ранних пандемиях гриппа.

Ключевые слова: грипп А (H1N1 swl), грипп А (H2N2), грипп В, Toll-рецепторы, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, диффузное повреждение альвеол

PECULIARITIES OF PRESENT-DAY MORBIDITY OF INFLUENZA A (H1N1 SWL)

N.O. Golokhvastova

Moscow Medico-Stomatological University

A rise in influenza morbidity became a topical problem again after the identification of a new H1N1 swl strain in California in 2009. In June 2009, WHO announced the onset of a new pandemic. We consider the epidemiological situation as regards respiratory viral diseases during recent years with special reference to influenza A (H1N1 swl). The literature data demonstrate the multifaceted clinical picture of this disease attributable to genetic variability of the virus and the immune response to infection. Most cases of influenza A (H1N1 swl) are either mild or severe diseases; it may be especially serious in previously unaffected young and middle-aged subjects and develop into acute respiratory distress syndrome with the fatal outcome. As a rule, the most severe cases are recorded in high-risk groups. Pathomorphological changes associated with pandemic influenza are described in comparison with those documented in earlier pandemics.

Key words: influenza A (H1N1 swl), influenza A (H2N3), influenza B, Toll-receptors, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, diffuse alveolar damage

В течение последних 5 лет эпидемиологическая обстановка по острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ) и гриппу по Москве была относительно благополучной [1]. Однако, с конца 2009 г., отмечается тенденция к повышению заболеваемости ОРВИ, что было обусловлено появлением нового штамма вируса гриппа А (H1N1), который был выделен 24.04.09 в Калифорнии и получил название «swine flu». 11.06.09 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии свиного гриппа [2].

В России первый случай гриппа А (H1N1 swl) был официально зарегистрирован 21.05.09. За 2009 г. по сравнению с 2008 г. заболеваемость гриппом в Российской Федерации выросла в 1,9 раза и составила (на

100 тыс. населения) 416,8 против 224,9. Среди обследованных в ноябре 2009 г. в этиологической структуре ОРВИ удельный вес вируса гриппа А (H1N1 swl) достиг 30% и его циркуляция отмечалась уже во всех регионах страны [1].

По данным ВОЗ, на апрель 2010 г. пандемическим гриппом в мире переболели более 50 млн человек, на 06.08.10 было зарегистрировано 18 440 случаев летальных исходов [2].

Генеральный директор ВОЗ д-р Маргарет Чен 10.08.10 объявила о том, что в цикле развития гриппа А (H1N1 swl) начался постпандемический период [2]. За январь—ноябрь 2010 г. по сравнению с аналогичным периодом 2009 г. в РФ зарегистрировано снижение за-

болеваемости гриппом в 18,3 раза [1], это, однако, не означает, что вирус гриппа А (H1N1swl) исчез. На основе приобретенного во время прошлых пандемий опыта ожидается, что вирус гриппа А (H1N1 swl) будет вести себя как вирус сезонного гриппа и продолжать циркулировать в течение нескольких ближайших лет, вызывая тяжелую болезнь в более молодых возрастных группах, по меньшей мере, непосредственно в постпандемический период [2].

Патогенез. Вирус гриппа эпителиотропен. Попадая в организм с вдыхаемым воздухом, он вначале репродуцируется в клетках цилиндрического эпителия слизистой оболочки дыхательных путей, а затем внедряется в другие клетки дыхательных путей, включая альвеолярные клетки, мукоциты и макрофаги. Инфекционный процесс начинается с прикрепления детерминанты вирусов гриппа (терминальная сиаловая или N-ацетилнейраминаовая кислота) к клеточным рецепторам, к которым относятся $\alpha 2^{\prime}$ -3 $^{\prime}$ - и $\alpha 2^{\prime}$ -6 $^{\prime}$ -сиалозиды. Рецепторные фенотипы вирусов гриппа А человека, свиней и птиц различны. Ранее вирусы гриппа, поражающие человека, обладали тропностью к $\alpha 2^{\prime}$ -6 $^{\prime}$ -сиалозидам, которые представлены на поверхности эпителиальных клеток слизистой оболочки носа, и их содержание убывает по направлению от параназального синуса к бронхиолам. Вирусы гриппа, поражающие птиц, имеют тропность к $\alpha 2^{\prime}$ -3 $^{\prime}$ -сиалозидам, в то время как вирусы гриппа, поражающие свиней, имеют смешанную рецепторную специфичность (к $\alpha 2^{\prime}$ -3 $^{\prime}$ - и $\alpha 2^{\prime}$ -6 $^{\prime}$ -сиалозидам), что создает возможность одновременного размножения в них вируса гриппа, вызывающего заболевание как у людей, так и у птиц. У вируса гриппа А (H1N1 swl), помимо тропности к $\alpha 2^{\prime}$ -6 $^{\prime}$ -сиалозидам, имеется также тропность к $\alpha 2^{\prime}$ -3 $^{\prime}$ -сиалозидам, которые у человека представлены на бронхиальных и альвеолярных клетках. Это в свою очередь создает предпосылки для мутаций вируса гриппа, в том числе в рецепторсвязывающем сайте субъединицы HA1, гемагглютинина, которые способствуют изменению рецепторной специфичности вируса гриппа А. Дальнейшее распространение мутантов вируса гриппа, приобретших высокую вирулентность и сохранивших способность к респираторному пути заражения людей, может привести к ситуации, подобной пандемии 1918—1919 гг. Другой сценарий эволюции вируса — сохранение рецепторной специфичности к $\alpha 2^{\prime}$ -3 $^{\prime}$ -сиалозидам, что обеспечивает высокую вирулентность вируса, с потерей $\alpha 2^{\prime}$ -6 $^{\prime}$ -специфичности и тем самым утрате способности к аэрозольной передаче с затуханием пандемии [3, 4].

В работе М. Chan и соавт. [5] показано, что вирус гриппа А (H1N1 swl) имеет более высокий уровень репликации в клетках бронхиального эпителия *ex vivo* при температуре 33°C по сравнению с сезонным вирусом гриппа, а также более высокий уровень репликации в ткани легких человека [6]. Полученные данные могут объяснять возможность развития тяжелого вирусного альвеолита.

Репликация вируса гриппа А (H1N1 swl) может быть более длительной, чем у вируса гриппа А, вызывающего сезонный грипп. Так, РНК вируса гриппа А (H1N1 swl) в 74% случаев [7, 8] определялась в носоглоточных смывах на 8-й день при неосложненном течении заболевания у взрослых и подростков, а у больных с тяжелым течением пандемического гриппа определялась в секретах из нижних отделов дыхательных путей вплоть до 28-го дня от начала развития пневмонии [9] и более длительное время у пациентов с иммуносупрессией. Также РНК вируса А (H1N1 swl) может определяться в крови, кале и моче пациентов [10, 11].

Особенности иммунного реагирования у больных с гриппом А (H1N1 swl) еще недостаточно изучены. В экспериментах, проведенных *in vitro*, показано, что вирусы

как сезонного, так и пандемического гриппа способствуют активации выработки провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) 1 и 6, фактор некроза опухолей α (TNF α), интерферон γ (ИФН- γ) [5]. Вместе с тем, как показало исследование Р. Osterlund и соавт. [12], вирус гриппа А (H1N1 swl) может размножаться также и в дендритных клетках и макрофагах человека, препятствуя таким образом как продукции собственного интерферона (α и β), так и неадекватному специфическому иммунному ответу. Учитывая это обстоятельство, можно предположить, что в лечении больных гриппом А (H1N1 swl) немаловажную роль может сыграть применение интерферона [12].

Как известно, вирусные инфекции приводят к экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR) с последующей выработкой определенного цитокинового профиля и активацией цитотоксических Т-лимфоцитов. TLR встроены во внешнюю мембрану дендритных клеток и макрофагов, которые самостоятельно связывают продукты патогенов либо действуют вместе с другими рецепторами, обеспечивая только проведение сигналов о патогенах в клетку [13]. В исследовании Т. Mauad и соавт. [14] в ткани легких больных, умерших от гриппа А (H1N1 swl), при патолого-анатомическом исследовании была выявлена экспрессия ИФН- γ , TNF α , CD8+ Т-лимфоцитов, гранзимов В $^+$ и TLR3. Выявленная экспрессия TLR3, вероятно, способствовала развитию «цитокинового каскада», что обусловило тяжелое течение заболевания и летальный исход [14]. Экспериментальные исследования, проведенные на мышах, показали, что редукция опосредованного TLR3 воспалительного ответа способствовала более мягкому течению пневмонии, ассоциированной с гриппом А (H1N1 swl) [15], и соответственно предупреждению развития дыхательной недостаточности [16].

Другими авторами также было отмечено, что высокие уровни ИЛ-15, ИЛ-12p70, ИЛ-8 и особенно ИЛ-6 в крови больных гриппом А (H1N1 swl) могут быть маркерами тяжелого течения гриппа [17]. Иммунологическое исследование, проведенное К. То и соавт. [10], продемонстрировало, что у умерших больных гриппом А (H1N1 swl), а также у тех больных, у которых развился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), отмечались высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-15 на протяжении всего заболевания, а также высокие уровни гранулоцит-колониестимулирующего фактора, ИЛ-1 α , ИЛ-8, интерферониндуцирующего протеина-10 и TNF α в течение последней фазы заболевания [10].

Одним из основных факторов, обеспечивающих развитие клеточных иммунных реакций, являются Т-хелперы 1-го типа (Th1), которые продуцируют ИФН- γ . В работе J. F. Bermejo-Martin и соавт. [17] показано, что у больных с тяжелым течением гриппа А (H1N1 swl) зарегистрированы высокий уровень системного ИФН- γ , а также ранняя секреция цитокинов Т-хелперами типов 1 и 17. Th17 являются подтипом Т-хелперов, которые продуцируют в больших количествах провоспалительный цитокин — ИЛ-17, участвующий в развитии некоторых аутоиммунных и аллергических заболеваний, бронхиальной астмы. Вероятно, именно этим фактом можно объяснить тяжелое течение заболевания у больных бронхиальной астмой.

В. Сао и соавт. [56] при исследовании уровня CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов у 212 больных гриппом А (H1N1 swl) выявили примерно в половине случаев снижение соотношения CD4/CD8 менее 1,4 [18], что может свидетельствовать о развитии вторичного иммунодефицита.

Работы, посвященные оценке гуморального иммунного ответа при гриппе А (H1N1 swl), выявили, что гемагглютининингибирующие и нейтрализующие антитела у иммунокомпетентных лиц появляются в сыворотке

Таблица 1. Клинические симптомы гриппа А (H1N1 sw1)

Исследование (страна, год, источник литературы)	Число обследованных	Температура тела более 38°C	Головная боль	Миалгия	Кашель	Одышка	Заложенность носа	Насморк	Боль в горле	Конъюнктивит	Боль в животе и/или рвота	Диарея
Мексика, 2010 [54]	6376 (госпитализированные и леченные амбулаторно больные)	2716 (43%)	2480 (39%)	1900 (30%)	2550 (40%)	472 (7%)	1390 (22%)	2104 (33%)	1384 (22%)	—	625 (10%)	261 (4%)
	255 (больные с тяжелым течением гриппа)	218 (85%)	75 (29%)	80 (31%)	220 (86%)	176 (69%)	21 (8%)	63 (25%)	40 (16%)	—	26 (10%)	22 (9%)
Япония, 2009 [55]	217 (больные с лабораторно подтвержденным диагнозом)	206 (95%)	28 (13%)	41 (19%)	128 (59%)	—	72 (33%)	72 (33%)	85 (39%)	—	5 (2%)	13 (6%)
США, 2009 [38]	150 (госпитализированные больные в возрасте 18 лет и старше)	143 (95%)	68 (45%)	76 (51%)	139 (93%)	110 (73%)	—	48 (32%)	46 (31%)	—	39 (26%)	38 (25%)
Китай, 2009 [56]	426 (госпитализированные и леченные амбулаторно больные)	153 (36%)	83 (20%)	43 (10%)	296 (70%)	—	68 (16%)	101 (24%)	156 (37%)	—	8 (2%)	12 (3%)
Бразилия, 2010 [24]	21 (умершие больные гриппом)	15 (71%)	—	14 (67%)	12 (57%)	18 (86%)	—	4 (19%)	2 (10%)	11 (5%)	—	2 (10%)
Россия, 2010 [57]	684 (госпитализированные больные)	618 (90,4%)	464 (67,8%)	553 (80,8%)	651 (95,2%)	—	—	539 (78,8%)	370 (54,1%)	—	103 (15,1%)	33 (4,8%)

Т а б л и ц а 2. Сравнительная характеристика патоморфологических изменений при гриппе 1918 и 2009 гг.

Грипп А (H1N1) (1918—1919 гг.) [33]	Грипп А (H1N1 swl) (2009—2011 гг.)
Макроскопическое исследование: данных нет	Макроскопическое исследование: тяжелые, диффузно-отечные легкие с разной степенью выраженности геморрагического компонента
Микроскопическое исследование: диффузное повреждение альвеол (ДПА): дилатация альвеол с внутриальвеолярным отеком, образованием гиалиновых мембран и геморрагиями некроз и десквамация эпителия трахеи, бронхов и бронхиол интерстициальный фиброз деструкция легочной паренхимы	Микроскопическое исследование: диффузное повреждение альвеол (ДПА): альвеолярный и интерстициальный отек, альвеолярный фибринозный экссудат, образование гиалиновых мембран (интерстициальное воспаление не является ведущим) некротизирующий бронхиолит: обширный некроз стенок бронхиол и плотные нейтрофильные инфильтраты в их просвете (выраженный экссудативный компонент и воспаление паренхимы легких с преобладанием нейтрофилов) экссудативное ДПА с выраженным геморрагическим компонентом (цитопатического действия на эпителий альвеол не выявлено) ДПА + некроз альвеол (~ 5%) [14]
Тромбоэмболия ветвей легочной артерии (~ 1/3 случаев)	Тромбоэмболия ветвей легочной артерии (~ 1/3 случаев) [29] Наличие бактерий (~ 14%)
Асинхронность гистологических изменений	Бронхи: некроз эпителия, гиперплазия и/или сквамозная метаплазия эпителия, наличие слизи в просвете
Бронхопневмония: долевое уплотнение с инфильтрацией нейтрофилами (при пневмококковой пневмонии) усиление бронхолегочного рисунка, отек и плевральный выпот (в основном при стрептококковой пневмонии) множественные мелкие абсцессы с заметной нейтрофильной инфильтрацией вплоть до альвеол	Бактериальная бронхопневмония обнаружена только в 20% наблюдений [40]
Массивное скопление бактерий	Бактерии обнаруживаются редко
Вирусы гриппа — 18,8% (культуральный метод)	РНК вируса гриппа — 90,5% (метод полимеразной цепной реакции)
Причина смерти: вторичная бактериальная пневмония	Причина смерти: ДПА

крови сразу после инфицирования [19], однако, несмотря на этот факт, были зафиксированы случаи повторного заболевания [20].

Таким образом, проведенные исследования показали, что клиническое течение гриппа А (H1N1 swl) обусловлено степенью выраженности иммунного реагирования.

Клиническая картина. Согласно отдельным наблюдениям, в отличие от сезонного гриппа при гриппе А (H1N1 swl) более выражен катаральный синдром. Заболевание начинается с сухого кашля, интенсивность которого нарастает уже к концу первых суток и который становится доминирующим симптомом, что подтверждается и данными, приведенными в табл. 1. Так, по данным разных авторов, кашель чаще мучительный, сопровождающийся саднением по ходу грудины, отмечается у 40—93% больных.

Примерно у 25% больных отмечаются насморк или заложенность носа и боль в горле.

Симптомы интоксикации появляются только к концу 1-х и на 2-е сутки от начала заболевания, из них ведущим является головная боль (у 13—45% больных), которая обычно локализуется в области лба и/или ретроорбитально. Температура тела, как правило, выше 38°C и держится в среднем 3 дня (от 2 до 8 дней) [21].

Одной из особенностей гриппа А (H1N1 swl) является наличие диспепсического синдрома, который проявляется болью в животе, рвотой и диареей, однако эти симптомы встречаются у небольшого числа больных.

Группой американских исследователей была проведена сравнительная оценка клинического течения гриппа А (H1N1 swl) 2009 г., сезонного гриппа А (H1N1) 2008—2009 гг. и А (H3N2) 2007—2008 гг. В исследование были включены больные, отмечавшие хотя бы один

из следующих симптомов: чувство жара, озноб, кашель, с давностью заболевания не более 8 дней. Таким образом, были набраны 3 группы: 377 больных гриппом А (H3N2) — за 2007—2008 гг., 86 больных гриппом (H1N1) — за 2008—2009 гг. и 150 больных гриппом (H1N1 swl) — за 2009 г. Авторы отметили, что гриппом А (H1N1 swl) заболевают преимущественно люди молодого возраста (от 18 до 49 лет), что составляет 75% больных. Риск развития осложнений у этих больных не выше, чем при сезонном гриппе А (H3N2) или А (H1N1) [22]. Клиническая картина гриппа во всех трех группах не имела существенных различий.

В большинстве случаев грипп А (H1N1 swl) протекает в легкой и среднетяжелой формах, однако у людей, относящихся к группам риска, заболевание может протекать тяжело, с развитием осложнений (табл. 2).

К группам риска тяжелого течения заболевания относятся беременные, особенно в III триместре беременности, женщины, находящиеся в послеродовом периоде (в течение первых 2 нед), больные с ожирением (индекс массы тела 35 кг/м² и более), а также с наличием сопутствующей хронической патологии (табл. 3).

Помимо сопутствующей патологии, приведенной в табл. 3, некоторые авторы включали в группу риска пациентов с заболеваниями мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта, крови, системными заболеваниями, реципиентов трансплантата почки и костного мозга [23, 24].

При тяжелом течении гриппа А (H1N1 swl) отмечены изменения лабораторных показателей крови: нормальный или пониженный уровень лейкоцитов, лимфоцитов, повышенные уровни аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы (КФК), креатинина, С-реактивного белка. Высокие уровни КФК, креатинина

на, лактатдегидрогеназы, а также наличие тромбоцитопении и метаболического ацидоза были ассоциированы с плохим прогнозом заболевания [25—28].

Тяжелое течение гриппа А (H1N1 swl) в 2009 г. наблюдалось у 0,4% от общего числа заболевших в мире, в то время как во время пандемии 1918—1920 гг. — у 2,4% [29], что, по всей видимости, было обусловлено развитием вторичной бактериальной пневмонии, осложнившей течение гриппа в 1918—1920 гг. на фоне отсутствия антибактериальной терапии.

Осложнения. При гриппе А (H1N1 swl) выделяют ранние и поздние осложнения. К ранним осложнениям относят развитие в первые дни болезни вирусной или вирусно-бактериальной пневмонии, обуславливающей более тяжелое течение болезни.

В отличие от вторичных бактериальных пневмоний, которые развиваются в конце 1-й — начале 2-й недели после ОРВИ, пневмония при гриппе А (H1N1 swl) развивалась в первые 3—5 дней от начала болезни и характеризовалась быстрым развитием острой дыхательной недостаточности, что являлось основной причиной госпитализации больных в отделение реанимации и интенсивной терапии, часто с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких (по данным разных авторов, у 67—100% больных) [30]. На начальных этапах развития вирусной пневмонии в нижних отделах легких выслушиваются крепитация, инспираторные жужжащие и сухие свистящие хрипы, которые впоследствии распространяются на все отделы легких. В терминальных же стадиях заболевания хрипы практически не выслушиваются, при этом отмечается выраженная одышка. Кашель малопродуктивный, часто с прожилками крови. В ряде случаев гипоксемия прогрессирует настолько быстро, что с момента госпитализации до интубации трахеи и инициации искусственной вентиляции легких проходит всего 1 день [30, 31].

По данным рентгенографии органов грудной клетки, у больных гриппом А (H1N1 swl) преимущественно регистрируется двустороннее поражение легких с вовлечением в патологический процесс одной или нескольких долей, наличие смешанных интерстициальных и альвеолярных инфильтратов, напоминающих картину кардиогенного отека легких. Первоначально патологический процесс локализуется чаще в нижних отделах одного легкого с последующим распространением и вовлечением в процесс второго легкого уже через 1—2 дня. У некоторых больных может отмечаться небольшой плевральный или междолевой выпот. Рентгенологическую картину при пневмонии, обусловленной вирусом гриппа А (H1N1 swl), назвали синдромом матового стекла.

По данным литературы, при проведении компьютерной томографии легких выявлялись двусторонние инфильтраты наподобие матового стекла и участки консолидации, расположенные в основном перибронховаскулярно и субплеврально, преимущественно в нижних и средних отделах легких [32, 33].

При наличии распространенного двустороннего поражения легких и выраженной острой дыхательной недостаточности клиническая картина у больных соответствует острому повреждению легких (ОПЛ) и острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). ОПЛ является начальным, более легким этапом заболевания, а ОРДС — более тяжелым. В основе развития ОПЛ/ОРДС лежит воспалительный синдром, связанный с повышением проницаемости альвеолокапиллярной мембраны. ОПЛ и ОРДС имеют острое начало, могут длиться несколько дней (а иногда и недель), характеризуются резистентной к оксигенотерапии артериальной гипоксемией и диффузными инфильтратами в легких при рентгенографии [30, 34]. При тяжелой пневмонии к развитию ОРДС может привести как «прямое» повреждение легких

Таблица 3. Факторы риска тяжелого течения гриппа А (H1N1 swl)

Исследование (страна, год, источник литературы)	Число обследованных	Астма/Хроническая обструктивная болезнь легких/легочная патология	Ожирение	Беременность (особенно во II и III триместрах)	Сахарный диабет	Заболевания сердечно-сосудистой системы	Иммуносупрессия	Заболевания нервной системы	Онкологические заболевания
Англия, 2010 [18]	631	25% (159/631)	2% (8/405)	4% (27/631)	—	—	—	—	—
США, 2009 [58]	272	36% (98/272)	—	9% (25/272)	15% (40/272)	13% (35/272)	15% (40/272)	18% (49/272)	—
Австралия и Новая Зеландия, 2009 [37]	707	32,7% (231/707)	28,6% (172/621)	9,1% (66/722)	16% (112/700)	10,5% (74/703)	—	—	—
Англия, 2009 [59]	138	29,7% (41)	8% (11)	3,6% (5)	6,5% (9)	24,6% (34)	14,5% (20)	31,9% (44)	3,6% (5)
Мексика, 2009 [26]	58	—	21 (36,2%)	—	10 (17,2%)	—	—	—	—
Бразилия, 2010 [24]	21	10% (2)	10% (2)	5% (1)	10% (2)	33% (7)	—	—	24% (5)
Германия, 2009 [23]	5885	1,5% (87)	0,2% (11)	0,2% (9)	0,3% (17)	0,5% (29)	0,1% (5)	—	—
Испания, 2009 [58]	2092 (больные в возрасте от 15 до 64 лет)	20,2% (320/1585) (астма) 13% (208/1595) (ХОБЛ) 33,5% (633/1892)	14,1% (207/1471)	—	9,9% (169/1707)	8,6% (146/1699)	19,6% (272/1385)	3,7% (48/131)	—
	325 (больные старше 64 лет)	12,1% (30/247) (астма) 36,9% (97/263) (ХОБЛ) 50,5% (153/303)	14,2% (32/225)	—	33,5% (92/275)	44% (120/273)	28,6% (66/231)	3,4% (7/207)	—

Примечание. Ожирение: индекс массы тела более 30 кг/м²; иммуносупрессия: ВИЧ-инфекция, аспления; заболевания нервной системы: церебральный паралич, нейромышечная и нейрокогнитивная дисфункция, спинальная мышечная атрофия, эпилепсия.

вследствие обширного воспалительного процесса, так и «непрямое» — вследствие системной воспалительной реакции организма на инфекцию. В основе ОРДС лежит воспалительный процесс, в котором участвуют как гуморальные, так и клеточные элементы, что коренным образом отличает его от кардиогенного (гидростатического) отека легких. Основным механизмом гипоксемии при ОПЛ/ОРДС служит развитие внутрилегочного шунта справа налево, обусловленного перфузией заполненных экссудатом и ателектазированными альвеол. Нормальной компенсаторной реакцией на альвеолярную гипоксию является легочная вазоконстрикция, однако при ОПЛ/ОРДС этот механизм либо недостаточен, либо отсутствует. Гипоксемия, в основе которой лежит внутрилегочный шунт, рефрактерна к терапии кислородом, поэтому основным методом улучшения оксигенации является создание положительного дополнительного давления в дыхательных путях, что позволяет восстановить вентиляцию в неентилируемых отделах легких и уменьшить шунт. Облигатным признаком ОРДС служит развитие гипоксемии (S_aO_2 менее 90%, часто менее 75%). Для ранних этапов ОРДС характерно наличие гипокапнии (p_aCO_2 менее 35 мм рт. ст.) и респираторного алкалоза (рН более 7,45), что связано с высокой минутной вентиляцией легких. По мере прогрессирования заболевания вследствие увеличения альвеолярного мертвого пространства, высокой продукции CO_2 , развития «усталости» дыхательной мускулатуры происходит нарастание p_aCO_2 и алкалоз сменяется ацидозом. При осмотре больного выявляются цианоз, одышка, тахикардия, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры. В начале развития ОРДС больной возбужден, агитирован, при прогрессировании нарушений газообмена отмечается заторможенность, оглушенность вплоть до развития гипоксемической комы [30, 35, 36].

По данным литературы, у 49—72% больных гриппом А (H1N1 swl), поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии, был диагностирован ОРДС [27, 37], летальность при котором составляла от 17 до 46% [30].

В начале пандемии гриппа А (H1N1 swl) сообщения о наличии бактериальной коинфекции были достаточно разрозненными, однако, по последним данным она отмечается примерно у 1/3 пациентов (по данным, разных авторов [14, 38], в 29—38% случаев). Наиболее часто встречающимися патогенами являются *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* [21, 25, 38]. По данным А. Gómez-Gómez и соавт. [25], при развитии нозокомиальной пневмонии были выявлены *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* и *Candida spp.*

Говоря о патоморфологических изменениях, выявляемых при гриппе А (H1N1 swl), необходимо отметить обзорное ретроспективное исследование, проведенное в 2008 г. в США D. Mogens и соавт. []. Это исследование посвящено изучению ткани легких, полученных при 58 аутопсиях, а также обзору опубликованных материалов по 109 аутопсийным сериям (8398 аутопсийных исследований) у больных, умерших во время пандемии 1918, 1957 и 1968 гг. Так, особенностями пневмонии во время пандемии 1918—1919 гг. были ассоциация с бактериальной инфекцией, частая микстинфекция (бактериальная), агрессивность бактериальной инвазии легких, приводящая к «феноменальному» числу бактерий и полиморфно-ядерных нейтрофилов, обширному некрозу, васкулиту и кровоизлияниям, превалирование бронхопневмонии и сегментарной пневмонии. Вирусы гриппа выявлялись в ткани легких в 18,8% случаев, в 7,7% случаев какие-либо возбудители не обнаруживались. Вирусы гриппа, вызвавшие пандемию 1957 и 1968 гг., хотя и имели происхождение от вируса гриппа, вызвавшего пандемию 1918 г., обладали невысокой патогенностью. Причиной летальных исходов была также вторичная бактериальная пневмония, доминирующим возбудите-

лем которой был *Staph. aureus*, однако отсутствие роста бактериальной флоры в образцах культуры ткани легких умерших встречалось чаще, что обусловлено широким применением антибактериальной терапии.

Более чем в 50% случаев в образцах ткани легких обнаруживались так называемые пневмопатогены (*Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Staph. aureus*), как изолированно, так и в различных сочетаниях, а также ряд других возбудителей — *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Klebsiella species* и микстинфекция.

Результаты нескольких релевантных исследований по пандемии 1968—1969 гг. были аналогичны таковым по предыдущим пандемиям XX века [39].

Как видно из табл. 3, патоморфологическая картина поражений легких при гриппе А (H1N1 swl) сходна с той, что была описана при более ранних пандемиях гриппа. Следовательно, изолированного гистологического исследования недостаточно, чтобы объяснить разный уровень летальности во время разных пандемий [14].

Помимо этого, были выявлены признаки инфекционно-токсического шока, связанного с вирусемией, о чем свидетельствуют выраженные изменения в головном мозге, почках, печени, селезенке, надпочечниках, лимфатических узлах [40].

Поражение сердца не является характерным осложнением гриппа А (H1N1 swl), однако усугублять течение гриппа А (H1N1 swl) может развитие миокардита, тампонады сердца и сердечной недостаточности. Показано, что вирусы гриппа А и В также могут быть этиологическими агентами миокардита и/или перикардита [41—43]. Так, в литературе описан летальный случай миокардита, обусловивший развитие тампонады сердца у 11-летней девочки, не имевшей факторов риска тяжелого течения заболевания [44]. В некоторых случаях причиной тампонады сердца может явиться перикардальный выпот. Повреждение кардиомиоцитов может как быть обусловлено прямым цитолитическим действием вируса, так и явиться результатом иммунного ответа [45]. Первый механизм имеет место в случае раннего развития миокардита, в то время как иммуноопосредованное повреждение кардиомиоцитов более характерно для поздней стадии инфекции [43]. Повышенная тропность вируса к кардиомиоцитам может быть обусловлена цитокиновым каскадом, увеличивающим или модифицирующим экспозицию рецепторов вируса гриппа на эндотелиоциты, выстилающие миокардиальную ткань [46].

В настоящее время считается, что вирусы гриппа могут спровоцировать кардиоваскулярную смерть, в то время как применение вакцины уменьшает риск осложнений на сердце у пациентов с установленной кардиоваскулярной болезнью. По данным исследователей США и Италии, при проведении молекулярно-генетического анализа образцов ткани сердца, полученных посредством катетеризации сердца у больных острым вирусным миокардитом, в 38—53% случаев выявлялись вирусные геномы. Среди этих геномов частота выявления генетического материала вируса гриппа составила от 2 до 10% от всех вирусов, выделенных из миокардиальной ткани [47, 48]. Чаще всего, однако, выявляются энтеровирусы, особенно группы В, и вирусы Коксаки [49].

Ряд авторов показали, что у больных гриппом А (H1N1 swl) в 12% случаев было зарегистрировано повышение уровня КФК, являющейся кардиоспецифическим ферментом, и в 15% случаев отмечались различные изменения на электрокардиограмме, однако какие-либо кардиальные симптомы при этом отсутствовали [50, 51]. Поражение сердца происходит, как правило, между 4-м и 9-м днем от начала заболевания и проявляется прогрессирующим диспноэ, изменениями на электрокардиограмме (поднятие сегмента ST, Q-волны), повышением фракции креатинкиназы-MB в крови и нарушением функции левого желудочка [52].

Также имеются данные литературы, свидетельствующие о возможности развития фульминантного миокардита, который характеризуется глубокой дисфункцией левого желудочка и последующим развитием кардиогенного шока, что приводит к необходимости проведения инотропной поддержки [45]. Н. Bratinesak и соавт. [53] сообщают о тяжелой форме фульминантного миокардита у 4 детей с подтвержденным гриппом А (H1N1 swl).

Сведения об авторе:

Голохвастова Наталья Олеговна; e-mail: pavo@mail.ru; Тел.: 8-926-591-51-35

ЛИТЕРАТУРА

1. http://rospotrebnadzor.ru/epidemiologic_situation.
2. <http://www.who.int/ru>.
3. Childs R. A., Palma A. S., Wharton S. et al. Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nature Biotechnol.* 2009; 27: 797—799.
4. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Прилипов А. Г. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А/H1N1 swl в рецепторсвязывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинина. *Вопр. вирусол.* 2010; 4: 4—9.
5. Chan M. C., Chan R. W., Yu W. C. et al. Tropism and innate host responses of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus in ex vivo and in vitro cultures of human conjunctiva and respiratory tract. *Am. J. Pathol.* 2010; 176: 1828—1840.
6. Itoh Y., Shinya K., Kiso M. et al. In vitro and in vivo characterization of new swineorigin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460: 1021—1025.
7. Witkop C. T., Duffy M. R., Macias E. A. et al. Novel influenza A (H1N1) outbreak at the U. S. Air Force Academy: epidemiology and viral shedding duration. *Am. J. Prev. Med.* 2010; 38: 121—126.
8. De Serres G., Rouleau I., Hamelin M.-E. et al. Contagious period for pandemic (H1N1) 2009. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16 (5): 783—788.
9. Fleury H., Burrell S., Balick Weber C. et al. Prolonged shedding of influenza A(H1N1)v virus: two case reports from France 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: pii19434.
10. To K. K., Hung I. F., Li I. W. et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50: 850—859.
11. Angela P., Campbell M. D., Shevin T. et al. Respiratory Failure Caused by 2009 Novel Influenza A/H1N1 in a Hematopoietic Stem-Cell Transplant Recipient: Detection of Extrapulmonary H1N1 RNA and Use of Intravenous Peramivir. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152 (9): 619—620.
12. Osterlund P., Pirhonen J., Ikonen N. et al. Pandemic H1N1 2009 influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive to the antiviral actions of interferons. *J. Virol.* 2010; 84: 1414—1422.
13. Хантов Р. М., Игнатова Г. А., Сидорович И. Г. *Иммунология.* М.; 2002.
14. Mauad T., Hajjar L. A., Callegari G. D. et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 72—79.
15. Le Goffic R., Balloy V., Lagranderie M. et al. Detrimental contribution of the toll-like receptor (TLR)3 to influenza A virus-induced acute pneumonia. *PLoS Pathog.* 2006; 2: e53.
16. Stowell N. C., Seideman J., Raymond H. A. et al. Longterm activation of TLR3 by poly(I:C) induces inflammation and impairs lung function in mice. *Respir. Res.* 2009; 10: 43.
17. Bermejo-Martin J. F., Ortiz de Lejarazu R., Pumarola T. et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit. Care* 2009; 13: R201.
18. Nguyen-Van-Tam J. S., Openshaw P. J. M., Hashim A. et al. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009). *Thorax* 2010; 65: 645—651.
19. Miller E., Hoschler K., Hardelid P. et al. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet* 2010; 375: 1100—1108.
20. Perez C. M., Ferres M., Labarca J. A. Pandemic (H1N1) 2009 re-infection, Chile. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16: 156—157.
21. Rello J., Pop-Vicas A. Clinical review: Primary influenza viral pneumonia. *Crit. Care* 2009; 13: 235 (doi:10.1186/cc8183).
22. Belongia E. A., Irving S. A., Waring S. C. et al. Clinical Characteristics and 30-Day Outcomes for Influenza A 2009 (H1N1), 2008—2009 (H1N1), and 2007—2008 (H3N2) Infections. *J.A.M.A.* 2010; 304 (10): 1091—1098.
23. Gilsdorf A., Poggensee G. Influenza A(H1N1)v in Germany : the first 10,000 cases. *Euro Surveill* 2009; 14: issue 34: 1—4.
24. Mukhopadhyay S., Philip A. T., Stoppacher R. Pathologic findings in novel influenza A (H1N1) virus (“Swine Flu”) infection. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 133: 380—387.
25. Gómez-Gómez A., Magaña-Aquino M., García-Sepúlveda Ch. A. et al. Severe pneumonia associated with pandemic (H1N1) 2009 outbreak, San Luis Potosí, Mexico. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16 (1): 27—34.
26. Dominguez-Cherit G., Lapinsky S. E., Macias A. E. et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *J.A.M.A.* 2009; 302: 1880—1887.
27. Kumar A., Zarychanski R., Pinto R. et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *J.A.M.A.* 2009; 302: 1872—1879.
28. Perez-Padilla R., de la Rosa-Zamboni D., Ponce de Leon S. et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 680—689.
29. Черняев А. Л., Поминальная В. М., Самсонова М. В. Пандемия гриппа А/H1N1 2009 года: эпидемиология, клиника, патологическая анатомия. *Пульмонология* 2010; Прил. Грипп А/H1N1. 2010: 47—52.
30. Авдеев С. Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа А/H1N1. *Пульмонология* 2010; Прил. Грипп А/H1N1. 2010: 32—46.
31. Rello J., Rodriguez A., Ibanez P. et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit. Care Med.* 2009; 13: R 148.
32. Amr M. Ajlan, Brendan Quincey, Savvas Nicolaou et al. Swine-origin influenza A (H1N1) viral infection: radiographic and CT findings. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 193: 1494—1499.
33. Jain S., Kamimoto L., Bramley A. M. et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April—June 2009. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1935—1944.
34. Bernard G. R., Artigas A., Brigham K. L. et al. The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 818—824.
35. Wheeler A. P., Bernard G. R. Acute lung injury and the acute re-

- spiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 2007; 369: 1553—1564.
36. Российское респираторное общество. Респираторная медицина (руководство). ГЭОТАР-медиа; 2007.
 37. The ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1925—1934.
 38. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) — United States, May–August 2009. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 2009; 58: 1071—1074.
 39. **Morens D. M., Taubenberger J. K., Fauci A. S.** Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J. Infect. Dis.* 2008; 198: 962—970.
 40. **Чучалин А. Г., Михалева Л. М., Черняев А. Л.** и др. Патологическая анатомия гриппа А/Н1N1. *Анестезиол. и реаниматол.* 2010; 3: 25—29.
 41. **Kaji M., Kuno H., Turu T.** et al. Elevated serum myosin light chain I in influenza patients. *Intern. Med.* 2001; 40: 594—597.
 42. **Moore D. L., Vaudry W., Scheifele D. W.** et al. Surveillance for influenza admissions among children hospitalized in Canadian immunization monitoring program active centers, 2003—2004. *Pediatrics* 2006; 118: 610—619.
 43. **Mamas A. M., Fraser D., Neyses L.** Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Intern. J. Cardiol.* 2008; 130: 304—309.
 44. **Puzelli S., Buonaguro F. M., Facchini M.** et al. Cardiac tamponade and heart failure due to myopericarditis as a presentation of infection with the pandemic H1N1 2009 influenza A virus. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48 (6): 2298—2300.
 45. **Hanasaki K., Varki A., Stamenkovic I., Bevilacqua M. P.** Cytokine-induced beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase in human endothelial cells mediates alpha 2,6-sialylation of adhesion molecules and CD22 ligands. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 10 637—10 643.
 46. **Warren-Gash C., Smeeth L., Hayward A. C.** Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9: 601—610.
 47. **Bowles N. E., Ji N., Kearney D. L.** et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 466—472.
 48. **Calabrese F., Carturan E., Chimenti C.** et al. Overexpression of tumor necrosis factor (TNF)_α and TNF_α receptor I in human viral myocarditis: clinicopathologic correlations. *Mod. Pathol.* 2004; 17: 1108—1118.
 49. **Savoia M. C., Oxman M. N.** Myocarditis and pericarditis. In Mandell G. L., Douglas J. E., Dolin R. (eds). *Principles and practice of infectious diseases.* 4th ed. New York: Churchill Livingstone Inc.; 1995. 799—813.
 50. **Greaves K., Oxford J. S., Price C. P.** et al. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 165—168.
 51. **Karjalainen J., Nieminen M. S., Heikkila J.** Influenza A1 myocarditis in conscripts. *Acta Med. Scand.* 1980; 207: 27—30.
 52. **Onitsuka H., Imamura T., Miyamoto N.** et al. Clinical manifestations of influenza A myocarditis during the influenza epidemic of winter 1998—1999. *J. Cardiol.* 2001; 37: 315—323.
 53. **Bratincsak H. G., El-Said, Bradley J. S.** et al. Fulminant myocarditis associated with pandemic H1N1 influenza A virus in children. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 928—929.
 54. Estadísticas: influenza A (H1N1). Mexico City: Secretaria de Salud, May 29, 2009. (Accessed April 9, 2010, at <http://portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/estadisticas.html>).
 55. **Shimada T., Gu Y., Kamiya H.** et al. Epidemiology of influenza A(H1N1)v virus infection in Japan, May–June 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: issue 24: 1—3.
 56. **Cao B., Li X.-W., Mao Y.** et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2507—2517.
 57. **Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Малышев Н. А.** и др. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжелых осложнений. *Пульмонология* 2010; Прил.: Грипп А/Н1N1: 50—53.
 58. **Kamimoto J. L., Bramley A. M., Schmitz A. M.** et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1935—1944.
 59. **Donaldson L. J., Rutter P. D., Ellis B. M.** et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *Br. Med. J.* 2009; 339: b5213.

Поступила 15.09.11