

Ранние поражения легких при гриппе

С. Н. ГАЛКИНА¹, Л. В. ОСИДАК¹, Л. В. ВОЛОЩУК¹, М. М. ПИСАРЕВА¹,
Е. Г. ГОЛОВАЧЕВА¹, А. Б. БУБОЧКИН², А. ГО¹, Е. В. НАУМОВА²

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург

²Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, РФ

Сравнительный анализ результатов клинико-лабораторного обследования 379 пациентов, госпитализированных в течение 2009–2016 гг. по поводу гриппа, осложненного пневмонией, показал, что наиболее тяжелые формы поражений легких статистически значимо чаще развиваются в первые три дня заболевания гриппом. обусловленного шифтово измененным возбудителем.

реакций между выжившими и умершими пациентами с тяжелой формой гриппа.

Ключевые слова: грипп, пандемия, пневмония, системная воспалительная реакция, особенности клиники, коморбидные состояния

Для цитирования: Галкина С.Н., Осидак Л.В., Волощук Л.В., Писарева М.М., Головачева Е.Г., Бубочкин А.Б., Го А., Наумова Е.В. Ранние поражения легких при гриппе. Детские инфекции. 2017.16(2): 13-22. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-2-13-22

Early Pulmonary Lesions in Influenza

S. N. Galkina¹, L. V. Osidak¹, L. V. Voloshchuk¹, M. M. Pisareva¹,
E. G. Golovacheva¹, A. B. Bubochkin², A. Go¹, E. V. Naumova²

¹Research Institute of Influenza Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg.

²Clinical Infection Hospital after S. Botkin, St. Petersburg, Russia

Comparative analysis of the results of clinical-laboratory and instrumental data from 379 patients hospitalized during 2009–2016, with influenza complicated with pneumonia, showed that the most severe lung lesions were statistically significantly more likely to develop in the first three days caused by shift changed influenza agent in patients with comorbid diseases — chronic diseases of heart and vessels (in isolation or in association with other factors). The differences of the main characteristics of pneumonia and the patterns of cytokine responses between survivors and deceased patients with a severe form of influenza.

Keywords: Influenza, pandemic, pneumonia, peculiarity of clinical presentation, systemic inflammatory reaction, comorbid layering

For citation: Galkina S.N., Osidak L.V., Voloshchuk L.V., Pisareva M.M., Golovacheva E.G., Bubochkin A.B., Go A., Naumova E.V. Early Pulmonary Lesions in Influenza. *Detskie Infekcii=Children's Infections*. 2017.16(2): 13-22. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-2-13-22

Контактная информация: Осидак Людмила Викторовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения РВИ у детей, «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург; +7(812) 499-15-72; E-mail: lvsidak@mail.ru

Ljudmila Osidak, MD, professor, leading research assistant of the department of children's immunology in Russia, Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; +7(812) 499-15-72; E-mail: lvsidak@mail.ru

Галкина Светлана Николаевна (Galkina Svetlana), науч. сотр. отделения РВИ у взрослых, «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург; matveevasn@mail.ru

Волощук Любовь Васильевна (Voloshchuk Lubov), к.м.н., вед. науч. сотр. отделения РВИ у взрослых, «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург; 7970747@mail.ru

Писарева Мария Михайловна (Pisareva Mariia), к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной биологии и геномной инженерии, «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург; pisareva@influenza.spb.ru

Головачева Екатерина Георгиевна (Golovacheva Ecaterina), д.м.н., ст. науч. сотр. отделения РВИ у взрослых, «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург; okdixi@mail.ru

Бубочкин Александр Борисович (Bubochkin Aleksandr), зав. патолого-анатомического отделения КИБ им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург

Го Алексей (Go Aleksei), к.м.н., зав. отделения РВИ у взрослых КИБ им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург

Наумова Е. В. (Naumova E.V.), врач-инфекционист КИБ им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург

УДК 616.921.5

Основной причиной летального исхода при гриппе является развитие пневмонии (в 75% случаев без участия бактериальной флоры), с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), всегда с развитием дыхательной недостаточности, преимущественно у пациентов из группы риска [1], чему способствуют поздние сроки госпитализации и, соответственно, позднее назначение противовирусной терапии или ее отсутствие [2].

Если до 2009 года развитие поражения легких при гриппе представляло наиболее серьезную проблему у больных старше 60 лет, а летальность у них занимала 4-е место среди всех причин смерти в этой возрастной группе, то во время пандемии гриппа 2009 года, в тои числе и в России, максимальная летальность при пневмонии, наоборот, наблюдалась в группе людей младше 65 лет, что

иногда связывают с наличием перекрестного иммунитета у пациентов более старшего возраста вследствие инфицирования в прошлом родственными вирусами гриппа [3, 4]. Несмотря на прекращение пандемии, проблемы, связанные с оказанием помощи при осложненных пневмонией формах гриппа продолжают сохраняться по настоящее время.

К основным патогенетическим факторам, обуславливающим тяжесть процесса и формирование осложнений при гриппе, относят эффекты:

цитопатический — по отношению к альвеолоцитам, эпителиальным и бокаловидным клеткам респираторного тракта, а также к эндотелию кровеносных сосудов [5, 6];

вазопатический — деструкция и гибель эндотелиальных клеток с повышением проницаемости сосудистой

Таблица 1. Этиология ранних поражений легких у пациентов с гриппом

Срок развития пневмоний	Число пневмоний	Число поражений легких с доказанными возбудителями (абс./%)							
		Вирус гриппа		Бактерии					
		A(H1N1)pdm09 Моно+ микст	A (H3N2), B Моно+ микст	<i>Str. pneum.</i>	β -strept.	<i>St. aureus</i>	Другая микро-флора	Нет роста	
1—3 день	1	25/17,9	22/88,0	3/12,0*	9/36,0	0	1/4,0	0	15/60,0
	2	46/32,9	26+4/65,2	14+2/15,2*	12/26,1	1/2,2	5/10,9	5/10,9	23/50,0
	3	69/49,3	43+5/69,6	21/17,4*	27/39,1	1/1,5	7/10,2	7/10,2	27/39,1
	Всего	140/100,0	91+9/71,4	38+2/28,6*	48/34,3	2/1,4	13/9,3	12/8,6	65/46,4
4 и > день	239	113+12/52,3	97+17/47,7	151/63,2*	9/3,8	27/11,3	38/15,9	11/4,6*	

различия статистически значимы при сравнении с показателями: * при гриппе A(H1N1) pdm09

стенки, способствующим распространению гриппозной инфекции и формированию глубоких гемодинамических расстройств, прежде всего в легких [7—9]. Нередко наблюдается развитие ДВС и тромбо-геморрагического синдромов, признаки которых обнаруживались при аутопсии у пациентов, умерших от гриппа A(H1N1)pdm2009 [10—12];

иммуносупрессивный — дисбаланс синтеза цитокинов в виде гиперпродукции провоспалительных цитокинов — TNF- α , IL-6, IL-8 с одновременной активизацией свободно радикальных процессов и подавлением функций иммунокомпетентных клеток (ИКК) и антиоксидантной защиты (АОЗ) [13].

Целью настоящей работы явился сравнительный анализ клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов с ранними поражениями легких, развившихся в первые 3 дня заболевания гриппом.

Материалы и методы исследования

Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных осуществлен у 140 пациентов в возрасте от 18 до 82 лет с верифицированным гриппом и наличием поражений легких, развившихся в первые 3 дня заболевания. Группа сравнения представлена 239 пациентами, поражение легких у которых развилось на ≥ 4 день от начала процесса. Этиологию заболевания устанавливали с помощью вирусологических (вирусовыделение на культуре клеток MDCK и ПЦР в режиме реального времени) и бактериологических методов исследования в отделяемом со слизистой носовых ходов и ротоглотки, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости, плевральном содержимом и трупном материале. У всех пациентов осуществляли рентгенографию (в двух проекциях) органов грудной клетки, ЭКГ, пульсоксиметрию, УЗИ паренхиматозных органов и почек, общие анализы крови и мочи, рутинные биохимические исследования

(СРБ, АЛТ, АСТ, содержание мочевины, глюкозы, ЛДГ, креатинина и КФК). Изучали интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и взаимоотношения показателей в системе ПОЛ-АОС [14], а также состояние иммунологической реактивности пациентов [15]. Данные, полученные в процессе исследования, обрабатывали с помощью программы STATISTIKA 6 [16].

Результаты и их обсуждение

Было показано, что ранние поражения легких, диагностированные одновременно с первыми признаками гриппа в 1—3 день от начала заболевания, статистически значимо чаще развивались при гриппе A(H1N1)pdm09, который регистрировали не только во время пандемии 2009—2010, но и в последующие эпид. подъемы гриппа, кроме эпид. сезонов 2012—2013 и 2014—2015, когда заболевания, в основном, были обусловлены вирусом гриппа А (H3N2) (табл. 1). Из 140 случаев гриппа с ранним поражением легких у 100 (71,4%) пациентов процесс развился при гриппе A(H1N1)pdm09 (моно, микст), в отличие от 40 (28,6%) случаев при гриппе А(H3N2) и В (моно, микст), $p < 0,001$.

При этом частота положительных ответов бак. обследования материалов от пациентов группы сравнения была статистически значимо более высокой, чем у лиц с ранними поражениями легких (228 из 239/95,4% против 75 из 140 /53,6%). Спектр бактериальных возбудителей у пациентов как с ранними, так и с поздними поражениями легких оказался очень широким с выделением *Str pneum* во всех группах, но при этом статистически значимо чаще у лиц группы сравнения (в 63,2% против 34,3% случаев, $p < 0,001$) (табл. 2).

Следует отметить также, что отсутствие роста бактериальных возбудителей имело место не только у пациентов со среднетяжелой формой заболевания, но даже и у пациентов с неблагоприятным исходом, находившихся в

Таблица 2. Спектр бактериовыделения у лиц с ранними поражениями легких при гриппе

Наименование бактерий	Частота обнаружения бактерий у пациентов с поражениями легких (абс./%)									
	Ранние, n = 140/36,9					Поздние, n = 239/63,1*				
	A(H1N1)pdm09 моно, микст 100/71,4			A(H3N2), В моно микст 40/28,6*		A(H1N1)pdm09 моно, микст 125/52,3			A(H3N2), В моно, микст 114/47,7	
	Без ОРИТ (62/62,0)	ОРИТ(38/38,0)		Без ОРИТ (37/92,5)	ОРИТ (3/7,5) A-2, Б-1	Без ОРИТ (101/80,8)	ОРИТ (24/19,2)		Без ОРИТ (104/91,2)	ОРИТ (10/8,8) A-8 Б-2
А (15/39,5)		Б (23/60,5)	А (17/70,8)				Б (7/29,2)			
<i>Str. pneum.</i>	16/25,8	12/80,0	4/17,4	16/43,2	A-2	63/62,4#	13/76,5	2/28,6	66/63,5#	A-4 Б-2
<i>β-strept.</i>	1/1,6	0	0	0	Б-1	4/4,0	3/17,6#	0	2/1,9	0
<i>St. aureus</i>	2/3,2	3/20,0	3/13,0	5/13,5	0	12/11,9	1/5,9	1/14,3	10/9,6	A-3
<i>Klebs. pneum.</i>	4/6,5	0	0	1/2,7	0	6/5,9	0	0	5/4,8	0
<i>H. influenzae</i>	1/1,6	0	0	0	0	2/2,0	0	1/14,3	4/3,8	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	3/13,0	0	0	0	0	0	0	0
<i>S. viridans</i>	2/3,2	0	0	1/2,7	0	2/2,0	0	1/14,3	4/3,8	0
<i>Neisseria</i>	0	0	0	1/2,7	0	6/5,9	0	0	4/3,8	A-1
Другая микрофлора	0	0	4/17,4	0	0	0	0	1/14,3	0	0
Нет роста	36/58,1	0	9/39,1	15/40,5*	0*	6/5,9#	0	1/14,3	4/3,8*#	0

A — выжившие, Б — умершие; другая микрофлора: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staph. haemolyticus*; различия статистически значимы при сравнении с показателями: * — при гриппе A(H1N1)pdm09, # — при ранних поражениях легких

ОРИТ, что было статистически значимо чаще, чем у пациентов с поздними поражениями легких (9 из 23/39,1% против 1 из 7/14,3%).

Показано, что среди наблюдаемых пациентов с ранними поражениями легких при гриппе мужчин было статистически значимо больше, чем женщин (64,0 и 36,0% при гриппе A(H1N1)pdm09 против 64,2 и 35,8% при гриппе другой этиологии, в том числе и среди находившихся в ОРИТ, что наблюдалось и в группе сравнения (у пациентов с поздними поражениями легких (табл. 3). Число пациентов мужского пола статистически значимо преобладало и среди умерших, как с ранними, так и с поздними поражениями легких при гриппе любой этиологии, но если среди умерших при ранних пневмониях мужчины были статистически значимо более старшего возраста, чем женщины (45,6 ± 3,85 против 34,75 ± 2,92), то при поздних пневмониях возраст мужчин и женщин был практически одинаковым (52,0 ± 7,6 лет у мужчин и 55,0 ± 5,4 лет у женщин).

У 113 из 140 пациентов (80,0%) с ранним поражением легких при гриппе, как и в 79,1% (191 из 239 пациен-

тов) в группе сравнения, регистрировали то или иное нарушение преморбидного фона (НПФ). Это были: хроническая патология (соматическая или инфекционная) и хроническая интоксикация (ХИнт) в виде наркомании и алкоголизма. Соматическая патология, в основном, была представлена заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССП), легких (ХНЗЛ), эндокринной системы (ЭП), почек (ПП) изолированно или в сочетании друг с другом (табл. 4). Хроническая инфекционная патология была представлена гепатитом В и С, туберкулезом и ВИЧ.

Показано, что без коморбидной патологии заболевание статистически значимо чаще, чем при ее наличии, имело среднетяжелую форму, однако при этом 2 пациента с ранним поражением легких при гриппе A(H1N1)pdm09, госпитализированные в ОРИТ и, несмотря на все усилия, умершие, были без фоновой патологии, но они не были привиты против гриппа и не получали противовирусной терапии. Следует отметить, что наиболее частой коморбидной соматической патологией у пациентов с ранними поражениями легких, в отличие от лиц с поздними пневмониями, были хронические заболевания сердечно-сосу-

Таблица 3. Гендерная и возрастная характеристика пациентов с ранним поражением легких при гриппе

Наблюдаемые пациенты		Частота поражений легких при гриппе (абс./%)							
		Ранние, n = 140				Поздние, n = 239			
		A(H1N1)pdm09 моно, микст 100/71,4		A(H3N2), B моно, микст 40/28,6		A(H1N1)pdm09 моно, микст 25/52,3		A(H3N2), B моно, микст 114/47,7	
Возраст	Пол	Без ОРИТ (62/62,0)	ОРИТ (38/38,0) A-15, B-23	Без ОРИТ (37/92,5)	ОРИТ (3/7,2) A-2, B-1	Без ОРИТ (101/80,8)	ОРИТ (24/19,2) A-17, B-7	Без ОРИТ (98/90,7)	ОРИТ (10/9,3) A-8, B-2
Всего, абс./%	м	40/64,7	24/63,2	26/66,7	1	56/55,4	15/64,7	46/46,9	4
		64/64,0		27/64,3		71/56,8		50/46,3	
	ж	22/35,3*	14/40,0	13/33,3	2	45/44,6	9/37,5	52/53,1	6
		36/36,0*		15/35,7*		54/43,2		58/53,7	
Возраст, (лет), M ± m	м	35,6 ± 2,2	A 52,7 ± 5,9 B 45,6 ± 3,8#	40,4 ± 3,3		35,1 ± 1,37	A 42,6 ± 6,26 B 52,0 ± 7,6	38,8 ± 2,2	57,5 ± 6,2
	ж	50,6 ± 3,5*	A 59,8 ± 14,5 B 34,7 ± 2,9*#	54,31 ± 4,84		42,8 ± 1,11	A 51,8 ± 10,8 B 55,0 ± 5,4	47,1 ± 2,1	35,3 ± 5,3

A — выжили, B — умерли; различия показателей статистически значимы по отношению: * — к числу мужчин; # — к поздним поражениям легких

дистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма, пороки сердца и т.д.), регистрируемые как изолированно, так и в совокупности с другими вариантами НПФ, причем более значимым влиянием на исход заболевания обладала совокупность нескольких факторов неблагоприятного преморбидного фона (не менее 3).

Второй патологией по частоте регистрации у лиц с ранним поражением легких была эндокринная — моно (диабет, ожирение, тиреотоксикоз, аутоиммунный тиреоидит) или в сочетании с другими заболеваниями (метаболический синдром: диабет, ожирение, гипертоническая болезнь). Эта патология имела место у 54 из 140 (38,6%) пациентов с ранними поражениями легких в отличие от 59 из 239 (24,8%) — с поздними, различия были статистически значимы ($p < 0,05$). Частота госпитализации пациентов с ранними поражениями легких на фоне как ССП, так и ЭП, в ОРИТ, в том числе и с неблагоприятным исходом, также была статистически значимо более высокой, чем у лиц группы сравнения.

В отличие от полученных данных, у пациентов группы сравнения с поздними поражениями легких, в том числе и с неблагоприятным исходом, статистически значимо чаще в анамнезе регистрировали наличие ХНЗЛ как изолированно, так и в ассоциации с другими вариантами патологии.

Показано, что ранние поражения легких у пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09, в пандемический и постпандемический периоды статистически значимо чаще, чем у пациентов группы сравнения, были полифокальными (полисегментарное, одностороннее или двустороннее), а инфильтрация — очагово-сливной или сливной (табл. 5).

Плеврит с геморрагическим экссудатом диагностировался практически только при ранних пневмониях, а при поздних — содержимое плевральной полости было гнойным или отсутствовало, нередко выявляли очаги абсцедирования. Кроме того, рентгенологические признаки ОРДС (эффект «матового стекла» или «снежной бури» и интерстициальный отек), развитие локального или диффузного пневмофиброза, как и отрицательная динамика в виде нарастания интенсивности инфильтрации и увеличение ее объема через 10—14 дней при выписке также статистически значимо чаще регистрировались у пациентов с ранними поражениями легких при гриппе A(H1N1)pdm09 по сравнению с поздними.

Несмотря на то, что у наблюдавшихся больных, как и у лиц с отсутствием поражения легких, преобладала среднетяжелая форма заболевания с типичными для гриппа симптомами: интоксикации в виде слабости, головной и мышечной боли, озноба и повышения температуры тела, у пациентов с тяжелой формой раннего поражения легких, требующего перевода в ОРИТ, как прави-

Таблица 4. Влияние коморбидной патологии на течение и исход ранних поражений легких при гриппе

Частота встречаемости признака у пациентов с поражениями легких (абс./%)									
Признак		Ранние, n = 140				Поздние, n = 239			
		Всего	ОРИТ 41/29,3			Всего	ОРИТ 34/19,2		
			Всего	Выжили 17/ 39,5	Умерли 24/ 60,5		Всего	Выжили 25/ 73,5	Умерли 9/26,5
ССП	ССП (моно)	8/ 5,7	2/4,9	2/11,8	0	2/ 1,0	0	0	0
	+ПП	11/ 7,9*	3/ 7,3	1/ 5,9	2/8,3	2/ 1,0	0	0	0
	+ПП+ ХИнт	5/3,6	3/ 7,3	2/11,8	1/ 4,2	9/3,8	1/2,9	1/ 4,0	0
	+ХНЗЛ	8/ 5,7	1/ 2,4	1/ 5,9	0	18/7,5	1/2,9	0	1/11,1
	+ХНЗЛ+ ХИнф	5/3,6	4/9,8	0	4/ 16,7	21/8,8	5/14,7	2/8,0	3/33,3 #
	+ХНЗЛ+ПП	2/ 1,4	1/ 2,4	0	1/ 4,2	18/ 7,6	3/8,9	2/8,0	1/11,1
	+ ≥ 2 НПФ+ Хинт	6/4,3	3/7,3	1/ 5,9	2/8,3	5/2,1	3/8,9	2/8,0	1/11,1
	+ЭП	10/7,1*	5/12,2	3/ 17,6	2/8,3	2/ 1,0	2/5,9	2/8,0	0
	+ЭП+ ХИнф	10/ 7,1*	6/14,6	1/ 5,9	5/20,8 #**	9/3,8	0	0	0
	ЭП+ХНЗЛ	9/ 6,4	4/9,8	2/11,8	2/8,3	15/ 6,7	4/11,8	2/8,0	2/22,2#
	+ЭП+ ХИнт	10/ 7,1	6/14,6	3/ 17,6	3/12,5	6/2,5	2/5,9	2/8,0	0
Всего с ССП	84/60,0*	38/92,8**	16/94,1	22/91,7	107/44,8	18/64,7	13/44,0	8/ 88,9#	
ЭП	ЭП (моно)	6/4,3	2/2,9,8	2/5,1	0	5/ 2,1	2/5,9	2/8,0	0
	+ХНЗЛ	3/ 1,4	1/ 2,4	1/ 5,9	0	6/2,5	1/ 2,9	1/ 4,0	0
	+ХНЗЛ+ ХИнт/ХИнт	5/3,6	0	0	0	15/6,3	2/5,9	1/ 5,9	1/ 14,3
	Всего с ЭП	53/37,6*	24/53,7*	12/70,6	12/50,0*	59/24,8	12/35,3	9/36,0	3/33,3
ХНЗЛ(моно)		3/ 2,1	0	0	0	16/ 6,7	2/5,9	2/8,0	0
ХНЗЛ+ ХИнт/ХИнт		0	0	0	0	10/4,4	2/5,9	2/1,9	0
Всего с ХНЗЛ		37/26,4*	11/7,9*	4/23,5*	7/29,2*	133/55,6	23/67,6	15/73,5	8/88,9
Всего без ССП		29/20,7	1/ 2,4**	1/ 5,9	0	74 /31,0	9/26,5	12/24,0	1/11,1#
Всего без ЭП		87/62,1*	17/41,5*	5/29,4*	12/50,0*	180/75,2	22/64,7	16/64,0	6/66,7
Всего без ХНЗЛ		103/73,6*	30/70,7*	13/76,5*	17/70,8*	106/44,4	11/32,4	10/40,0	1/11,1
Без патологии		27/ 19,3	2/4,9	0	2/8,3	48/ 20,9	2/8,0	2/8,0	0

ССП — сердечно-сосудистая патология, ЭП — эндокринная патология, ПП — почечная патология, ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания легких, ХИнт — хроническая интоксикация; различия показателей статистически значимы при сравнении: * с группой сравнения, ** — с группой без ОРИТ; # — с выжившими при ранних поражениях легких

ло, имели место проявления системной воспалительной реакции (СВР) и геморрагического синдрома (табл. 6).

Симптомами СВР были: острейшее начало заболевания, гипертермия, выраженная интоксикация, слабость и адинамия с потерей сознания, возбуждение с судорогами, а геморрагического синдрома, развившегося в связи с вазопатическими свойствами вируса гриппа — кровохарканье, носовое кровотечение, рвота с кровью, гематурия, кровоизлияния в различные органы, ДВС-синдром, все проявления которого были статистически значимо более частыми у лиц при гриппе А(Н1N1)pdm09.

Кроме того, у лиц с ранним поражением легких при гриппе А(Н1N1)pdm09 статистически значимо чаще, чем при поздних, регистрировали тромбоцитопению до 20—50 000 в 1 мл (в 33,3 и 65,2% у выживших и умерших в основной группе против 29,4 и 28,6% случаев в группе сравнения).

Наиболее тяжелым проявлением СВР, требующим госпитализации в ОРИТ, было развитие ОРДС, клиническими признаками которого были: сухой болезненный кашель, дискомфорт и боль в груди при дыхании, одышка (> 20 дыханий в 1 мин) в покое, тахикардия (> 120 уда-

Таблица 5. Основные рентгенологические показатели у лиц с поражениями легких при гриппе

Признак		Частота встречаемости признака у пациентов, абс./%			
		Ранние, n = 140		Поздние, n = 239	
		A(H1N1)pdm09 моно, микст n = 100/71,4	A(H3N2), B моно, микст n = 40/28,6	A(H1N1)pdm09 моно, микст n = 125/52,3	A(H3N2), B моно, микст n = 114 /25,8
Объем поражения	1-стор. (3 и > сегментов)	45/45,0*	0, #	24/19,2	14/12,3
	2-стор.	55/55,0*	6/15,0, #	57/45,6	16/14,0
	всего полифокальн.	100/100,0*	6/15,0, #	81/64,8	30/26,3
Инфильтрация очагово-сливная, сливная		66,0/66,0	10/25,0, #	81/64,8	30/26,3
Признаки ОРДС		23/ 23,0	2/5,0 #	14/11,2	5/4,4
Плеврит		18/18,0*	0#	2/1,6	0
Абсцедирование		0	0	2/1,6	0
Отриц. динамика		23/23,0	2/5,0 #	19/ 15,2	3/2,6
Выписка с остат. явлениями		34/ 34,0	13/ 32,5	59/47,2	40/35,1
Пневмофиброз		14/14,0	5/ 12,5*	23/18,4	6/5,3

различия показателей статистически значимы при сравнении: * — с поздними поражениями одной этиологии, # — при гриппе A(H1N1)pdm09

ров в 1 мин) на фоне снижения АД < 90/< 60, резкой бледности и цианоза. Наблюдалось чувство нехватки воздуха, частое храпящее дыхание, профузная потливость, появление кровянистых пузырьков на губах при выдохе, рефрактерность к кислородотерапии. Обязательным признаком ОРДС являлась гипоксемия со снижением SaO₂ капиллярной крови < 90%, часто ниже 75%, вплоть до развития гипоксической комы и гипокапнии (PaCO₂ > 45 мм.рт.ст.). Характерными аускультативными признаками ОРДС были: диффузная крепитация на фоне жесткого или ослабленного дыхания. В преагональном состоянии у пациентов с ранними пневмониями дыхание было настолько ослабленным, что дыхательные шумы не улавливались вовсе.

Доминирование проявлений геморрагического синдрома при ранних поражениях легких было подтверждено данными аутопсии внутренних органов умерших от пневмоний при гриппе, где было подтверждено наличие геморрагического трахеобронхита, ДВС и ОРДС, а также кровоизлияний почти во все органы, что статистически значимо чаще регистрировалось у лиц с ранними пневмониями (табл. 7).

Признаки СВР (повышение содержания в крови С-реактивного белка, АСТ и АЛТ, мочевины и ЛДГ), а также данные УЗИ о паренхиматозном поражении печени, поджелудочной железы или почек, у пациентов, находящихся в ОРИТ (максимально выраженное у впоследствии умерших как при ранних, так и при поздних пневмониях) реги-

стрировали статистически значимо чаще уже при первом обследовании, чем у лиц с заболеваниями среднетяжелой формы.

Нередко осложненные формы гриппа у наблюдавшихся пациентов сопровождались развитием рабдомиолиза — острого некроза поперечнополосатых мышц, в том числе и межреберных, который, вызывая нарушение биомеханики дыхания, приводит к усугублению дыхательной недостаточности и развитию гипоксемии.

Проявлениями рабдомиолиза были резкие боли и слабость в мышцах, а также боли в груди, сопровождаемые болезненным асинхронным торакоабдоминальным дыханием, что статистически значимо более часто регистрировалось у умерших от ранних пневмоний при гриппе A(H1N1)pdm09 (43,5% в отличие от 28,6% в группе сравнения). Кроме того, у пациентов с рабдомиолизом регистрировали олигурию или анурию и миоглобинурию (появление в моче миоглобина — токсичного соединения, высвобождающегося из разрушенных мышечных волокон и способствующего нарушению функции почечных канальцев и развитию ОПН), в связи с чем моча приобретает темно-коричневый цвет.

Развитие заболевания сопровождалось у лиц с тяжелой формой выраженным дисбалансом в прооксидантно-антиоксидантном статусе (ПОЛ-АОС), увеличением протеолитической активности, показателем чего являлось статистически значимое повышение содержания малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, как од-

Таблица 6. Признаки ССВР у пациентов с ранними поражениями легких при гриппе (абс./%)

Клинические симптомы		Ранние, n = 140			Поздние, n = 239			
		A(H1N1)pdm09 моно,микст 100 /71,4		A(H3N2), B моно, микст 40/28,6	A(H1N1)pdm09 моно, микст 125/52,3		A(H3N2), B моно, микст 114 /47,7	
		В ОРИТ, n = 38/38,0		В ОРИТ, n=3/9,1	В ОРИТ, n = 24/18,7		В ОРИТ, n = 10/13,3	
		Выжили (15/ 39,5)	Умерли (23/ 60,5)	A /B (2/1)	Выжили (17/ 70,8)	Умерли (7/ 29,2)	Выжили (8/ 80,0)	Умерли (2/20)
Интоксикация	≥ 39° С	14/ 93,3	21/ 91,3	2/1	16/ 94,1	4/ 57,1*	4/ 50,0*	2
	Слабость/ адинамия	15/ 100,0	22/ 95,7#	2/1	17/100,0	7/ 100,0	4/ 50,0	2
	Потеря сознания	10/ 66,7#	23/ 100,0*	0*	5/ 29,4	7/ 100,0	1/ 12,5	2
	Возбуждение	1/ 6,7	2/ 8,7	0	0	0	1/ 12,5	1
	Судорожный с-м	1/ 6,7	1/ 4,3	0	0	0	0	0
Геморрагический с-м	ДВС с-м	14/ 93,3#	20/ 87,0#	0	3/ 17,6	2/ 28,6	3/ 37,5	2
	Кровохаркание	7/ 46,7	15/ 65,2#*	1/1	1/6,0	3/ 42,9*	0	2
	Кровь в стуле и рвот.м. мм.массах	2/14,0	11/48,0#*	0	1/6,0	2/29,0*	0	0
	Гематурия	5/ 33,3	15/ 65,2*	2/1	5/ 29,4	4/ 57,1*	1/ 12,5	1
	Тромбоциты < 150 x10 ⁴	5/ 33,3	15/ 65,2#*	1/1	5/ 29,4	2/ 28,6	1/ 10,0	2
Симптомы ОРДС	ДН (сатурация O ₂ < 90%)	10/ 66,7#	23/ 100,0#	2/1	5/ 29,4	4/ 57,1*	3/ 42,8	2
	Пенистая мокрота	8/ 53,3#	19/82,6#	0/1	0	2/ 28,6	0	0
	Ослабленное дыхание	11/ 73,3	23/ 100,0	1/1	15/ 88,2	7/ 100,0	8/ 100,0	2
	Влажные хрипы	8/ 53,3	20/ 87,0#	2/1	15/ 88,2	4/ 57,1	7/ 87,5	2
	Диффузная крепитация	8/ 53,3#	19/ 82,6#	0/1	0	1/ 14,3	0	2
	Боль в груди	8/ 53,3#	10/ 43,5#	0/1	5/ 29,4	2/ 28,6	5/ 62,5	2

A — выжили, B — умерли, ДН-дыхательная недостаточность; различия показателей статистически значимы при сравнении с: * — выжившими # — с поздними пневмониями при гриппе A(H1N1)pdm09;

ного из признаков синдрома эндогенной интоксикации, у лиц со среднетяжелой формой заболевания в 1,5–2 раза, составляя 4,81 ± 0,2 мкмоль/л при норме 2,62–3,58 мкмоль/л и в 5–6 раз у пациентов, находящихся в ОРИТ, составляя 6,97 ± 0,3 мкмоль/л). В то же время концентрация показателей антиоксидантной защиты (ОАО в сыворотке крови и супероксиддисмутазы — СОД в эритроцитах) у этих пациентов была статистически значимо ниже нормы, ОАО сыворотки крови 0,75 ± 0,03 ммоль/л при норме 1,28–1,83 ммоль/л, а содержание СОД —

120,2 ± 2,5 Ед/л при норме 164,0–240,0 Ед/л. Следует отметить, что в период ранней реконвалесценции не всегда наблюдалось восстановление измененных параметров ПОЛ-АОЗ, а при последующем неблагоприятном исходе имело место продолжение снижения показателей антиоксидантной защиты и повышение содержания МДА в сыворотке крови.

В совокупности с гиперактивацией процессов ПОЛ на фоне истощения АОЗ, следующими по времени один за другим или одновременно (дыхательный взрыв) одной из

Таблица 7. Данные аутопсии внутренних органов умерших от поражений легких при гриппе

Признак		Число пациентов с описанными признаками (абс./%)				
		Ранние, n = 24		Поздние, n = 9		
		A(H1N1)pdm09 23/95,8	A(H3N2), B 1/4,2	A(H1N1)pdm09 7/77,8	A(H3N2), B 2/22,2	
ДВС, ОРДС- синдром	Гемор. трахеобронхит	23/95,8*		2/22,2		
	Крово- излияния в	легкие	23/95,8*		2/22,2	
		плевру и плев. полость	18/82,6*	1	1/14,3	1
		эндокард	12/52,1*		0	
		перикард	13/56,5*		1/14,3	
		надпочечники	5/21,7*		0	
		ЖКТ	11/47,8		2/28,6	
		мозг и оболочки	8/34,8*	1	0	
Отек головного мозга		17/73,9*		3/42,8	1	
Отек легких		19/82,6*		2/28,6		
Вакуольная дистрофия миоцитов и миоцитоллиз		10/43,5*		1/14,3		
Паренхима тозная дистрофия	печени	13/56,5		6/85,7	1	
	почек	12/52,1		6/85,7	1	
	поджелудочной ж-зы	12/52,1		6/85,7	1	

* — различия показателей статистически значимы по отношению к поздним поражениям легких

возможных причин развития осложненного течения гриппа с первых дней заболевания может также быть неадекватная иммунная реакция организма со снижением активности местной воспалительной реакции (sIgA) и с развитием дисбаланса образования провоспалительных цитокинов (повышенный выброс IL-1 β , TNF- α IL-6, IL-8, направленных на инактивацию и ликвидацию возбудителя, и недостаточном образовании их антагонистов — противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, IL-13 и др.).

Показано, что в начале заболевания у большинства пациентов с ранними пневмониями содержание sIgA в носовых смывах было сниженным, в большей степени у лиц с тяжелой формой заболевания, продолжая снижаться в последующем или сохраняясь на прежнем уровне.

При раннем поражении легких содержание IL-1 β повышалось в 3–4 раза, что сопровождалось острой лихорадочной реакцией, причем если у выживших пациентов имело место статистически значимое параллельное увеличение содержания рецепторного антагониста IL-1 α , то у лиц с последующим летальным исходом при максимальном увеличении концентрации IL-1 β содержание IL-1 α повышалось незначительно, а у представителей группы сравнения высокое содержание IL-1 α регистрировалось уже в начале заболевания, что свидетельствовало о чрезмерном торможении активирующих функций IL-1 β .

Кроме того у больных с ранним поражением легких статистически значимо выше, чем у пациентов с поздними осложнениями, особенно у лиц, находящихся в ОРИТ, повышается (в 8–15 раз) концентрация в крови цитокина TNF- α , являющегося основным стимулятором миграции лейкоцитов в очаг воспаления.

В 3–4 раза по сравнению с показателями при гриппе без осложнений повышалось содержание провоспалительного цитокина IL-8, основного хемотаксического фактора полиморфноядерных нейтрофилов. При поздних пневмониях содержание IL-8 в начале заболевания не отличалось от такового у пациентов с неосложненным гриппом, но статистически значимо повышалось на более поздних сроках заболевания.

Для избежания избыточных проявлений СВР в организме включаются механизмы контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-1 α , IFN- α и anti-IFN- α), нарушение чего приводило к серьезным дефектам антиинфекционной защиты и усугубляло прямое повреждающее действие патогенов на легочную ткань.

Установлено, что у пациентов с ранними пневмониями в начале заболевания имело место статистически значимое увеличение содержания IL-10 по отношению к его показателям у больных без осложнений, тогда как при поздних пневмониях отмечалось увеличение этого цито-

Таблица 8. Динамика содержания цитокинов у пациентов с поражениями легких при гриппе

Показатели содержания цитокинов и их антагонистов (пг/мл) (M ± m)									
Цитокины	Порядок исследования	Ранние, n = 140			Поздние, n = 239			Без осложнений (17)	У здоровых (17)
		Без ОРИТ 99/70,7%	ОРИТ 41/29,6%		Без ОРИТ 205/85,8%	ОРИТ 34/14,6%			
			Выжили 17/41,5%	Умерли 24/58,5%		Выжили 25/73,5%	Умерли 9/26,5%		
TNF-α	1	125,6±2,3*	185,6±2,3*	193,1±5,8*	31,6±3,5	57,5±2,3	57,25±2,3	51,2±2,1	17,8±1,2
	2	108,2±7,9*	146,4±9,6*	127,5±9,6*	63,2±7,3	76,6±4,1	49,8±4,1		
IL-1β	1	93,4±4,8*	112,8±9,6*	190,8±9,6*	66,6±5,1	48,6±5,3	49,2±3,2	76,6±4,1	30,7±2,2
	2	49,2±3,2*	86,6±4,9	125,5±13,8*	76,6±4,1	74,6±5,3	71,6±3,1		
IL-1ra	1	226,6±6,7*	454,0±38,4*	843,2±92,5*	420,7±20,2	403,7±13,2	251,3±85,3	226,6±36,7	174,6±12,8
	2	452,7±20,2	519,7±20,2	216,0±8,4	519,7±20,2	311,7±20,2	н/о		
IL-8	1	73,6±5,3*	103,5±5,7	185,4±16,3*	153,2±8,4	90,1±7,5	56,6±9,3	54,3±2,4	19,4±2,3
	2	122,5±6,1#	114,8±2,3	172,4±9,0	101,5±9,1#	152,7±8,1#	н/о		
IL-10	1	56,7±3,1	58,1±3,1*	86,2±5,9*	73,3±3,1*	102,4±4,0*	60,2±3,9	32,9±4,5	17,8±3,1
	2	55,8±6,1	79,5±3,3	72,9±2,9	62,9±2,9	94,7±2,2	54,8±5,9		
IFN-α	1	17,2±1,3	27,3±2,6	15,3±2,7	16,3±2,1	20,3±2,7	14,3±2,7	62,5±3,7	17,5±2,9
	2	22,1±3,2	12,0±1,6	17,2±2,0	32,1±7,7	10,2±2,0	н/о		
anti-IFN-α нг/мл	1	448,2±29,1	560,4±39,6	592,9±2,6	360,4±31,4	502,9±12,6	н/о	387,9±30,2	18,1±1,2
	2	582,0±22,4	616,3±55,1	472,8±7,7	426,0±7,4	582,0±22,4	н/о		
IFN-γ	1	31,2±3,5	25,5±1,8	26,4±1,9	28,9±4,1	24,3±4,1	14,1±1,2	53,6±3,9	36,1±3,2
	2	49,0±3,1	14,3±1,0	16,3±1,0	20,1±3,2	17,3±1,2	н/о		

н/о — не определялось; различия показателей статистически значимы по отношению: * — к поздним пневмониям; # — к 1 исследованию

кина в 2—3 раза по сравнению с ранними пневмониями, что могло свидетельствовать о значительном торможении иммунных реакций.

В начале заболевания у пациентов с ранними пневмониями при гриппе отмечено низкое содержания как sIgA в носовых секретах, так и сывороточных IFN-α и IFN-γ, статистически значимо более низкое, чем у пациентов с неосложненными формами заболевания, свидетельствуя о слабом ответе организма на более агрессивный вирус. Низкие показатели IFN обоих типов с последующим снижением в динамике являются иммунологически значимыми факторами, предрасполагающими к тяжелой степени течения гриппа и развитию осложнений. При этом у пациентов с тяжелой формой заболевания при первом исследо-

вании определялось статистически значимое повышенное содержание иммунорегуляторного фактора anti-IFN-α.

Заключение

Таким образом, показано, что ранние поражения легких, развивающиеся у больных гриппом в первые 3 дня заболевания, статистически значимо чаще обусловлены новым, шифтово измененным вирусом, каким в наших наблюдениях являлся вирус A/H1N1/pdm2009, поздние — сочетанием вирусов гриппа и бактериальной флоры, преимущественно пневмококковой.

Ранние поражения легких при гриппе развиваются статистически значимо чаще у мужчин в возрасте 30—50 лет с наличием коморбидной патологии, среди которой до-

минируют хронические заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем (изолированно или в сочетании друг с другом), что способствует формированию тяжелой формы заболевания с более частым, чем при поздних пневмониях, летальным исходом.

Ранние поражения легких при гриппе, в отличие от поздних, характеризуются статистически значимо более частым развитием полифокальной инфильтрации на фоне выраженной СВР и геморрагического синдрома в виде гипертермии, инфекционно-токсического шока, и ОРДС, что подтверждается данными лабораторного и инструментального исследования.

Развитие тяжелой формы раннего поражения легких при гриппе обусловлено гиперактивацией процессов ПОЛ на фоне истощения АОЗ, следующими по времени один за другим или одновременно (дыхательный взрыв) с параллельным снижением активности местной воспалительной реакции (sIgA) и с дисбалансом образования цитокинов (повышенный выброс провоспалительных IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, и недостаточным образованием их антагонистов — противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, IL-13).

Литература/References:

- Nagareddy P., Smyth S. Inflammation and thrombosis in cardiovascular disease. *Curr Opin Hematol.* 2013; 20(5):457–463.
- Итоги пандемии гриппа 2009/2011: противовирусная терапия и тактика лечения (издание 2-ое дополненное) / Ред. Покровский В.И., Киселев О.И., Малеев В.В., Цыбалова Л.М. СПб-М., 2012. 187 с. [The results of an influenza pandemic 2009/2011: antiviral therapy and treatment (published in 2nd Supplement). ed. Pokrovsky V.I., Kiselev O.I., Maleev V.V., Tsybalova L.M. SPb., 2012. 187 p. (In Russian)].
- Chowell G., Bertozzi S.M., Colchero M.A., Lopez-Gatell H., Alpujch-Aranda C., Hernandez M., Miller M.A. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 674–679.
- Цыбалова Л.М., Карпова Л.С., Комиссаров А.Б., Еропкин М.Ю., Груднин М.П., Киселев О.И. Эпидемия гриппа А(H1N1)у 2009 г. в России. *Вестник РАМН.* 2011; 6: 30–36. [Tsybalova L.M., Karпова L.S., Komissarov A.B., Eroпкиn M. Ju., Grudinin M.P., Kiselev O.I. Influenza A(H1N1)V2009 Epidemic in Russia. *Vestnik RAMN.* 2011; 6:30–36. (In Russian)].
- Азаренок А.А. Прочуханова А.Р., Зенин В.В., Люблинская О.Г., Козлова Н.М., Жилинская И.Н. Способность вирусов гриппа и их поверхностных белков стимулировать апоптоз и некроз клеток эндотелия in vitro. *Цитология.* 2013; 55(6): 430–435. [Azarenok A.A., Prochukhanova A.R., Zenin A.R., Lyublynskaja O.G., Koslova N.M., Zhilinskaja I.N. The ability of influenza viruses and their surface proteins to stimulate apoptosis and necrosis of endothelial cells in vitro he ability of influenza viruses and their surface proteins stimulate. *Cytology.* 2013; 55(6): 430–435. (In Russian)].
- Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Прошина Е.С., Кириллов И.М., Кружкова И.С., Богданова В.С., Меркулова Л.Н., Федякина И.Т., Самохвалов Е.И., Вартанян Р.В., Бурцева Е.И., Лаврищева В.В., Аристова В.А., Маркова Н.В., Базарова М.В., Бойцов П.В., Маликов В.Е., Келли Е.И., Арсеньева Т.В., Амброси О.Е., Авдеев С.Н., Суточникова О.А., Малышев Н.А., Чучалин А.Г., Львов Д.К. Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии. *Вестник РАМН.* 2011; 5:35–40. [Kolobuhina L., Shchelkanov M., Proshina E., Kirillov I., Kruzchkova I., Bogdanova V., Merkulova L., Fedyakina I., Samohvalov E., Vartanyan R., Burceva E., Lavrishcheva V., Aristova V., Markova N., Bazarova M., Bojcov P., Malikov V., Kelli E., Arseneva T., Ambrosi O., Avdeev S., Sutochnikova O., Malyshev N., Chuchalin A., Lvov D. Etiotropic therapy of influenza: the lessons of the last pandemic. *Vestnik RAMS.* 2011; 5: 35–40. (In Russian)].
- Жилинская И.Н., Лапина Л.А., Оберган Т.Ю. Активация фибринолиза белками вирусов гриппа человека и птиц. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2011; 4(48):70–78. [Zhilinskaya I.N., Lapin L.A., Bergan T.Yu. Activation of fibrinolysis proteins of influenza viruses of human and birds. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology.* — 2011; 4 (48): 70–78. (In Russian)].
- Жилинская И.Н., Азаренок А.А., Ильинская Е.В., Прочуханова А.Р., Воробьев С.Л., Сорокин Е.В., Царева Т.Р. Репродукция вируса гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов человека. *Вопросы вирусологии.* 2012; 2: 20–23. [Zhilinskaja I.N., Azarenok A.A., Ilynskaja E.V., Prochukhanova A.R., Vorobjev S.L., Sorokin E.V., Tsareva T.R. Influenza virus reproduction in the endothelial cells of human blood vessels. *Problems of Virology.* 2012; 2: 20–23. (In Russian)].
- Малый В.П. Грипп А/H1N1 как типичная эмерджентная инфекция (вирусологические, клинико-эпидемиологические особенности, лечение и профилактика) / *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2009. 3 (Спецвипуск): 10–22. [Malyi V.P. Influenza A/H1N1 as typical emergent infection (virological, clinical and epidemiological features, treatment and prevention. *Clinical immunology. Allergology. Infectology.* 2009; 3 (Special issue): 10–22].
- Черняев А.Л., Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия гриппа А(H1N1). *Архив патологии.* 2010; 3:70–76. [Chernjajev A.L., Sajratjanz O.V. The pathological anatomy of influenza. *The Problems of Patology.* 2010; 3: 70–76. (In Russian)].
- Bunce P.E., S.M. High, M. Nadjafi, K. Stanley, W.C. Liles, M.D. Christian. Pandemic H1N1 Influenza Infection and Vascular Thrombosis. *Clinical Infectious Diseases.* 2011; 52(2):e14-e17.
- Goeijenbier M., van Wissen M., van de Weg C., Jong E., Gerdes V.E., Meijers J.C., Brandjes D.P., van Gorp E.C. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *Journal of Medical Virology.* 2012; 84(10):1680–1696.
- Kaiser L., Fritz R.S., Straus S.E., Gubareva L., Hayden F.G. Symptom pathogenesis during acute Influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. *J Med Virol.* 2001; 64:262–268.
- Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В. и др. Антиоксидантная активность сыворотки крови. *Вестн. РАМН.* 1999; 2: 15–22. [Klebanov G.I., Teselkin Yu.O., Babenkova I.V. et al. Antioxidant activity of blood serum. *Vestnik RAMS.* 1999; 2:15–22. (In Russian)].
- Сенников С.В., Силков А.Н. Методы определения цитокинов. Цитокины и воспаление. 2005; 4(1): 22–27. [Sennikov S.V., Silkov A.N. Methods for determination of cytokines. *Cytokines and Inflammation.* 2005; 4(1): 22–27. (In Russian)].
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с. [Rebrova O.Y. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. M., Mass Media, 2002. 312 p. (In Russian)].
- Головачева Е.Г. Концептуальные основы иммунного ответа при гриппе, иммунокоррекция в терапии и вакцинопрофилактике: Автореф. дисс. ... д.м.н. СПб., 2017. 296 с. [Golovacheva E.G. The conceptual basis of the immune response in influenza, immune correction in therapy and vaccination: Abstract of ... PhD Thesis (Medicine). SPb., 2017. 296 p. (In Russian)].