

УДК 616.921.5-06:612.017.11

## Показатели активности гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета у больных гриппом А

Шмойлов Д.К., Каримов И.З.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295000, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7

*Избыточное поступление в кровь эндотоксинов грамотрицательных микроорганизмов играет важную роль в развитии целого ряда нозологий и их осложнений. Учитывая возможность усиления бактериальной транслокации на фоне гриппа, мы посчитали целесообразным изучить некоторые показатели активности гуморального антиэндотоксинового иммунитета у больных гриппом А средней степени тяжести.*

**Целью исследования** было проведение сравнительного анализа изменений антиэндотоксинового иммунитета при заболевании.

**Материалы и методы.** В основу работы положены результаты клинического наблюдения и клинико-лабораторного обследования 152 больных гриппом А средней тяжести. Контрольную группу составили 15 здоровых доноров крови Центра переливания крови г. Симферополя. Антиэндотоксिनотител различных классов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

**Результаты.** В результате исследования выявлено, что уровень антиэндотоксина антител класса G был повышен на 40-45%, у всех больных отмечалась тенденция к постепенной нормализации данного показателя на фоне проводимой терапии. В то же время обращает на себя внимание повышенный уровень антиэндотоксина антител класса M – в 3-3,5 раза в начальный период болезни и на фоне терапии. Больные с осложнённым течением заболевания имели более низкие темпы нормализации данного показателя в целом, а больные с наиболее тяжёлыми формами осложнений, несмотря на относительную редкость их развития при средней степени тяжести заболевания и адекватных сроках начала терапии, имели сниженный уровень антиэндотоксина антител класса M по сравнению с другими группами.

**Заключение.** Можно предполагать, что в большинстве случаев процесс усиления бактериальной транслокации при гриппе носит преимущественно субкомпенсированный характер, а исследование показателей антиэндотоксина иммунитета может быть полезным для прогноза присоединения бактериальных осложнений.

**Ключевые слова:** грипп; эндотоксин; липополисахарид; системная эндотоксинемия; эндотоксиновая агрессия; антиэндотоксинальный иммунитет.

**Для цитирования:** Шмойлов Д.К., Каримов И.З. Показатели активности гуморального звена антиэндотоксина иммунитета у больных гриппом А. Патогенез. 2020; 18(1): 51-57.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2020.01.51-57

**Для корреспонденции:** Шмойлов Дмитрий Константинович, e-mail: prospero@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 08.11.2019.

## Activity of the humoral component in anti-endotoxin immunity in patients with influenza A

Shmoylov D.K., Karimov I.Z.

S.I. Georgievsky Medical Academy of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Lenina Blvd. 5/7, Simferopol 295000, Russian Federation

*Excessive entry into the blood of endotoxins of gram-negative microorganisms plays an important role in development of a number of diseases and their complications. Considering a possibility of enhanced bacterial translocation associated with influenza we focused on some indexes of humoral anti-endotoxin immunity in patients with moderate type A influenza.*

**The aim** of the study was to perform a comparative analysis of changes in humoral antiendotoxin immunity during moderate influenza A.

**Methods.** The study was based on results of clinical observations and clinical and laboratory evaluation of 152 patients with moderate influenza A. The control group consisted of 15 healthy blood donors from the Simferopol Blood Transfusion Center. Anti-endotoxin antibodies of different classes were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.** Concentrations of class G anti-endotoxin antibodies (AET AB IgG) were increased by 40-45%; all patients showed a tendency to gradual normalization of this index following the treatment. Noteworthy, the level of class M anti-endotoxin antibodies (AET AB IgM) was significantly increased by 3-3.5 times in the early period of the disease and therapy. This index generally normalized slower in patients with complicated disease; patients with the most severe complications had reduced levels of AET IgM antibodies compared to other groups.

**Conclusion.** In most cases, the enhanced bacterial translocation in influenza is primarily subcompensated, and studying indexes of anti-endotoxin immunity may be useful for predicting development of associated bacterial complications.

**Key words:** influenza; endotoxin; lipopolysaccharide; systemic endotoxinemia; endotoxin aggression; anti-endotoxin immunity.

**For citation:** Shmoylov D.K., Karimov I.Z. [Activity of the humoral component in anti-endotoxin immunity in patients with influenza A]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(1): 51-57. (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2020.01.51-57

**For correspondence:** *Shmoylov Dmitry Konstantinovich*, e-mail: [pospero@yandex.ru](mailto:pospero@yandex.ru)

**Financing.** The study does not have sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 08.11.2019.

## Введение

Общеизвестно, что основу клинической картины гриппа составляют интоксикационный и катаральный синдромы, при этом выраженность катарального синдрома не редко минимальная и обычно не коррелирует со степенью тяжести в случае гриппа А. Оценка степени тяжести гриппа, в первую очередь, сопряжена с изучением выраженности синдрома интоксикации. В настоящее время в условиях развития представлений о патогенезе инфекционных заболеваний одним из важных направлений научных исследований является изучение патогенетических аспектов интоксикационного синдрома как универсального синдромокомплекса, выраженность которого выступает критерием тяжести процесса и определяет его исход [1, 2]. Одним из важных компонентов общеинтоксикационного синдрома при ряде патологий может выступать кишечный эндотоксин (ЭТ) и обусловленная им системная эндотоксинемия (СЭЭ). Следует отметить двойственность данного явления. В физиологических условиях СЭЭ является важным фактором гомеостаза [3], что обеспечивается, в первую очередь, способностью кишечных липополисахаридов (ЛПС) активировать врожденный иммунитет благодаря взаимодействию с его ключевым рецептором — TLR4 [4]. Однако в случае избыточного поступления ЛПС в общий кровоток СЭЭ приобретает патогенное значение, получившее название «эндотоксиновая агрессия» (ЭА), которая индуцирует системное воспаление. ЭА является базисным элементом патогенеза самой разнообразной патологии, к числу которой относятся аллергия, атеросклероз, воспалительная патология глаза, ДВС-синдром и послеоперационные осложнения в детской хирургии, женское бесплодие, нервная анорексия, хронические вирусные инфекции и СПИД, сахарный диабет 1 и 2 типа и др. [5-14].

В реализации патогенного эффекта ЭА существенная роль принадлежит состоянию антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) [7]. Кроме того, динамика изменений показателей активности его гуморального звена может косвенно отражать изменения проницаемости кишечного барьера, быть полезной в качестве прогностического маркера течения заболевания.

В связи с этим, целью настоящего исследования стало проведение сравнительного анализа изменений антиэндотоксинового иммунитета при заболевании. В задачи работы входило: изучение показателей активности гуморального звена АЭИ у больных гриппом А

средней степени тяжести — в динамике заболевания, в зависимости от различных клинических факторов; выявление характера эндотоксиновой агрессии в условиях изменения проницаемости биологических барьеров; определение возможности использования выявленных показателей АЭИ в качестве объективного критерия степени выраженности эндотоксинемии.

## Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты клинического наблюдения и клинико-лабораторного обследования 152 больных гриппом А средней степени тяжести течения. Обследование больных проводилось при поступлении их в стационар (первые 36 часов от манифестации заболевания), в динамике заболевания (3-и сутки лечения в стационаре), и перед выпиской из стационара (7-9-е сутки). Исследованные больные находились на стационарном лечении в 1-м, 2-м инфекционном и пульмонологическом отделениях 7-й городской клинической больницы г. Симферополя в период с 2010 по 2014 год. Беременные или больные с тяжелой или декомпенсированной сопутствующей соматической патологией в разработку не включались.

Комплексное клиническое обследование состояло из ежедневной оценки общего состояния, степени интоксикации, соматического статуса, локальной симптоматики и др. Все больные при поступлении и в динамике подвергались общепринятому комплексному клинико-лабораторному обследованию с общеклиническими, биохимическими, специфическими иммунологическими исследованиями периферической крови, при клинической необходимости — рентгенологическому и бактериологическому обследованию. Этиологический диагноз у больных подтверждали с помощью общепринятых молекулярно-биологических, бактериологических и серологических методов.

Исследования проводились в периоды подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ в 2010–2014 гг. У 69% больных диагноз гриппа подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), еще у 27,6% — ретроспективно серологическим методом («парные сыворотки»). У всех обследованных больных «быстрый» иммунохроматографический тест на грипп А был положительный.

Контрольную группу для сравнения результатов специфического дополнительного обследования составили 15 здоровых доноров крови Центра перелива-

ния крови г. Симферополя. Сбор материала регламентировался действовавшим на тот период законодательством, были получены письменные согласия больных на изучение их общеклинических и дополнительных данных в рамках научной работы кафедры и стационара как клинической базы Медицинской академии имени С.И. Георгиевского. Проведение исследования и набора материала было одобрено на этапе планирования диссертационной работы этической комиссией ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Антиэндоксиновые антитела классов М и G (соответственно АЭТ АТ IgM и АЭТ АТ IgG) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (согласно протоколам, разработанным в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ Медицинской академии имени С.И. Георгиевского; патент 70193 от 15.09.2004, №9). В качестве антигена использовали коммерческий препарат липополисахарида (ЛПС) *Escherichia coli* K235 (SigmaChem. Co., USA).

Хранение информации и обработку запросов проводили с помощью системы управления реляционными базами данных Microsoft Excel 2016 (ОС Windows 7). Статистическую обработку данных производили с применением рандомизации и методов непараметрической статистики пакета «Statistica 6.1». Оценка типа распределения полученных данных по критериям Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро–Уилка показала, что во всех случаях изучаемые данные демонстрировали отсутствие нормального распределения ( $p < 0,01$ ). Таким образом, для определения статистической значимости мы использовали методы непараметрической статистики ( $U$ -критерий Манна–Уитни, критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера), данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

## Результаты исследования и обсуждение

Возраст обследованных больных гриппом А составил от 20 до 59 лет, при этом почти 80% – в возрасте до 50 лет, 29,4% – 20–29 лет, 25% – 30–39 лет, 24,3% – 40–49 лет и 20,3% – 50–59 лет. Распределение больных по полу было следующим: 53,3% составили мужчины, 46,7% – женщины. Средний возраст составил  $37,9 \pm 9,8$  лет, в группе мужчин –  $36,3 \pm 12,2$  лет, в группе женщин –  $39,8 \pm 10,1$  лет. В группу риска по осложненному течению гриппа входило 25% пациентов. В это число больных с отягощенным анамнезом вошли лица с ожирением (18,4%), ИБС (18,4%), ХОБЛ (31,5%), артериальной гипертензией (31,5%). Все пациенты госпитализированы на 1–2-е сутки заболевания, в среднем спустя  $20 \pm 5$  часов от момента появления первых симптомов.

Пациентам проводилось лечение согласно действующим протоколам и стандартам оказания медицинской помощи на госпитальном этапе, в т.ч. общекли-

нические анализы крови и мочи, рентгенологическое обследование легких, биохимическое обследование показателей функции печени, почек, коагулограмма, а также мониторинг коэффициента сатурации.

Выявлено, что у абсолютного большинства больных в клинической картине преобладали синдромы интоксикации и поражения респираторного тракта; редко отмечался невыраженный диспепсический синдром; различия клинической картины и частоты развития осложнений в зависимости от пола и возраста носили незначительный характер.

Частота развития осложнений составила 24,3% рассмотренных случаев, что практически совпадает с частотой принадлежности больных к различным известным группам риска по осложненному и тяжелому течению гриппа А в исследуемой группе. В качестве осложнения доминировала односторонняя бактериальная пневмония; реже встречалось обострение хронического пиелонефрита, ХОЗЛ, двусторонняя бактериальная пневмония (табл. 1).

При осложнённом течении заболевания на 3-и сутки терапии у больных чаще сохранялись: повышение температуры тела у 49 больных (42,5%) с неосложнённым течением и у 34 (91,8%) – с осложнённым,  $\chi^2(df = 1) = 27,4$ , двусторонний точный критерий Фишера  $pF = 0,001$ , симптомы фарингита у 49 больных (42,5%) с неосложнённым течением и 27 (72,9%) больных с осложнённым течением,  $\chi^2(df = 1) = 10,3$ ,  $pF = 0,002$ , усиление бронхососудистого рисунка на рентгенограмме у 35 больных (30,4%) при неосложнённом течении, при осложнённом течении – у 20 больных (54%),  $\chi^2(df = 1) = 6,76$ ,  $pF = 0,011$ , невыраженный диспепсический синдром – 8 пациентов (6,9%) с неосложнённым течением, 8 больных (21,6%) – осложнённое течение,  $\chi^2(df = 1) = 7,12$ ,  $pF = 0,012$ .

Уровень лейкоцитов в крови у больных несколько отличался в зависимости от формы течения заболевания на 3-и сутки терапии, однако преимущественно абсолютное количество лейкоцитов оставалось в пределах лабораторной нормы (у больных с неосложнённым течением –  $6,6 (6,2; 7,3) \times 10^9/л$ , тогда как у лиц с осложнённым течением –  $8,4 [7,7; 9,5] \times 10^9/л$  ( $U = 419$ ,  $pMU = 0,001$ )).

Изменения наиболее доступных нам показателей коагулограммы были в пределах, не вызывающих обычно опасений, однако при осложненной форме заболевания на третьи сутки у таких больных отмечался более высокий уровень фибриногена А:  $3,3 [2,9; 3,9]$  г/л при осложнённом течении;  $3,0 [2,2; 3,6]$  г/л – при неосложнённом ( $U = 1342$ ,  $pMU = 0,001$ ). Время рекальцификации плазмы составило 100 [90; 107] с при осложнённом течении и 94 [88; 101] секунд – при неосложнённом. ( $U = 1624$ ,  $pMU = 0,035$ ). Частота развития осложнений в «группах риска» была выше более чем в 2 раза по сравнению с больными без хронической патологии в анамнезе 17 человек (44,8%) и 20 (17,5%) соответственно,  $\chi^2(df = 1) = 11,4$ ,  $pF = 0,002$ ; также

отмечалась необходимость более длительной терапии таких больных ( $U = 302$ ,  $pMU = 0,001$ ). Относительно позднее начало комплексной терапии заболевания было ассоциировано с существенно большей частотой развития различных осложнений основного заболевания. Осложнения развились у 27 человек (67,5%) из числа госпитализированных спустя 24 часа после манифестации заболевания, и у 11 (15,6%) из числа больных, госпитализированных в первые 12 часов болезни,  $\chi^2(df = 1) = 32,7$ ,  $pF = 0,001$ .

Дополнительно у всех больных определяли уровень АЭТ АТ IgM и АЭТ АТ IgG с целью проверки гипотезы о возможном усилении или активации ЭА на фоне гриппа. Нам представлялось возможным, что в группе с осложнённым течением будут отмечаться преимущественно сниженные показатели АЭТ АТ в начальный период заболевания, либо, в дальнейшем, у части пациентов будет наблюдаться «дефицит потребления» АЭТ АТ на фоне усиления бактериальной транслокации, что в свою очередь повлияет на повреждение лёгочной ткани и увеличит частоту развития пневмоний, бронхообструктивного синдрома или тяжелой дыхательной недостаточности на фоне респираторного дистресс-синдрома (в наиболее тяжелых случаях). Учитывая отмеченную в литературе взаимосвязь ЭА с бронхообструкцией и респираторным синдромом взрослых, первоначально такое предположение представлялось нам вполне обоснованным, особенно на фоне публикаций о том, что целый ряд патологий может существенно утяжелиться при недостаточности АЭИ [7].

На момент госпитализации в крови больных отмечались слабо выраженные изменения содержания АЭТ АТ IgG. Однако вместо ожидаемого нами существенного снижения уровня этих антител нами обнаружено некоторое повышение их содержания в сыворотке крови исследуемых больных, в среднем на 46% (табл. 2). С целью сравнения полученных данных в динамике, внутри самой группы, проведено вычисление коэффициента конкордации Кендалла ( $W = 0,968$ ,  $p < 0,001$ ) для уровней АЭТ АТ IgG у больных гриппом (при госпитализации, на 3-й день терапии и в фазу реконвалесценции, соответственно), что говорит о статистической значимости выявленных изменений. Результаты попарных сравнение приведены в табл. 2.

В зависимости от пола больных существенных различий данного показателя нами не выявлено, общая тенденция изменений была одинакова у представительниц обоих полов – незначительное повышение в начальный период болезни с последующим снижением до субнормального уровня. Проведенные исследования уровня АЭТ АТ IgG в зависимости от возрастных групп на фоне гриппа средней степени тяжести также не продемонстрировали выраженной разницы. Предварительный вывод об отсутствии отличий подтверждается результатами статистической оценки данных критерию Краскелла-Уоллиса. Сопоставление уровней АЭТ АТ IgG в разные периоды заболевания в зависимости от возраста не выявило статистической значимости ( $p = 0,952$ ), что позволяет избежать дальнейшего попарного сравнения. Отличия в различные

Таблица 1

Частота скомпрометированного преморбидного фона и осложнений у больных гриппом А средней степени тяжести

Признак	Группа			$\chi^2(df = 1)$	$pF(df = 1)$
	Вся выборка, $n = 152$	Мужчины, $n = 81$	Женщины, $n = 71$		
Скомпрометированный преморбидный фон	38 (25%)	19 (23,5%)	19 (26,8%)	0,22	0,708
Частота развития осложнений	37 (24,3%)	23 (28,5%)	14 (19,6%)	1,55	0,257
Односторонние бактериальные пневмонии	29 (19%)	19 (23,5%)	10 (14%)	2,15	0,154
Обострение пиелонефрита	4 (2,63%)	0	4 (5,63%)	4,69	0,045
Обострение ХОЗЛ	2 (1,31%)	2 (2,5%)	0	1,78	0,49
Двусторонние бактериальные пневмонии	2 (1,31%)	2 (2,5%)	0	1,78	0,49

Примечание:  $pF$  – результаты точного теста Фишера при сравнении показателей мужчин и женщин.

Таблица 2

Уровень сывороточных АЭТ АТ IgG у больных гриппом А, ед. оп. пл.

Группа		Уровень сывороточных АЭТ АТ IgG у больных гриппом А	$pMU$
1.	Здоровые доноры ( $n = 15$ )	0,507 [0,483; 0,540]	—
2.	Пациенты при госпитализации ( $n = 152$ )	0,736 [0,713; 0,768]	2-1: 0,003
3.	Пациенты на третий день терапии ( $n = 152$ )	0,637 [0,595; 0,680]	3-1: 0,002 3-2: 0,002
4.	Пациенты в фазу реконвалесценции ( $n = 152$ )	0,517 [0,490; 0,536]	4-1: 0,400 4-2: 0,001 4-3: 0,001

Примечание:  $pMU$  – результаты попарных сравнений разных групп по критерию Манна-Уитни.

периоды наблюдения не превышают пределов статистической погрешности.

Следует также отметить достаточно слабую динамику АЭТ АТ IgG у больных гриппом А средней степени тяжести в зависимости от отягощенности преморбидного фона. Так, у больных с отягощенным преморбидным фоном отмечался более низкий уровень концентрации указанных антител в сыворотке крови, что достаточно часто фигурирует в отечественной литературе как возможное указание на усиление явлений ЭА (табл. 3).

Однако следует отметить, что даже в этом случае на фоне гриппа у больных наблюдался преимущественно повышенный уровень этих антител в крови, тогда как данные литературы указывают на прогностическое значение абсолютного снижения уровня АЭТ АТ IgG в сыворотке крови больных. Кроме того, различия в зависимости от отягощенности преморбидного фона составили порядка 5%. Частично статистическую незначительность полученных данных можно объяснить дизайном исследования: из исследования исключались больные с наличием обострения и/или декомпенсации хронической патологии. Данный подход применялся сознательно, чтобы в исследовании не включались группы больных с ожидаемо низкими уровнями показателей АЭИ. Наибольшие статистические отличия отмечались в начальный этап терапии ( $p = 0,010$ ).

Аналогичные изменения были получены при анализе изменений данного класса антител в группах осложнённого и неосложнённого течения заболевания. В обеих группах отмечалась склонность к повышению уровня антител в начальный этап заболевания и посте-

пенное снижение до субнормальных величин в фазе реконвалесценции. Однако межгрупповые различия динамики были незначимы ( $p = 0,570$ ). Также не было обнаружено существенных статистических отличий данного показателя в зависимости от форм осложнений и времени госпитализации ( $p \geq 0,72$  по тесту Кракскелла-Уоллиса).

Таким образом, уровень показателя АЭТ АТ IgG хотя и указывает на некоторое повышение кишечной проницаемости при гриппе, но в отличие от хронических заболеваний и болезней хирургического профиля, его кратковременное наблюдение в меньшей степени способно помочь в прогнозировании течения гриппа А при средней степени тяжести.

Определенные сходные черты в изменениях концентрации изначально демонстрировал и второй показатель, АЭТ АТ IgM. Нами отмечалось существенное повышение концентрации АЭТ АТ IgM в сыворотке крови в начальный период заболевания (в 3-3,5 раза от обычного) с дальнейшим его снижением до субнормальных величин. На 3-и сутки терапии данный показатель снижался практически вдвое от своего первоначального значения (табл. 4).

Наиболее интересными нам представляются результаты, полученные при сравнении групп больных с осложнённым и неосложнённым течением гриппа. Так, обращает на себя внимание отсутствие двухкратного снижения уровня АЭТ АТ IgM у больных с осложнённым течением заболевания на 3-и сутки проводимой терапии. В дальнейшем на фоне проводимой терапии происходило снижение данного показателя до субнормальных величин (табл. 5). Проведенный

Таблица 3

Уровень (ед. оп. пл.) сывороточных АЭТ АТ IgG у больных гриппом А в зависимости от преморбидного фона

Группа		Больные без отягощенного преморбидного фона, $n = 114$	Больные с отягощенным преморбидным фоном, $n = 38$	$p(Me)$
1.	При госпитализации	0,741 [0,725; 0,769]	0,723 [0,663; 0,759]	0,010
2.	На третий день терапии	0,648 [0,601; 0,681]	0,612 [0,531; 0,676]	0,134
3.	Фаза реконвалесценции	0,518 [0,495; 0,536]	0,499 [0,369; 0,536]	0,135

Примечание:  $p(Me)$  – показатель статистической значимости межгрупповых различий при проведении медианного теста.

Таблица 4

Уровень (ед. оп. пл.) сывороточных АЭТ АТ IgM у больных гриппом А

Группа		Уровень сывороточных АЭТ АТ IgM у больных гриппом А	$pMU$
1.	Здоровые доноры ( $n = 15$ )	0,113 [0,102; 0,116]	—
2.	Пациенты при госпитализации ( $n = 152$ )	0,365 [0,358; 0,375]	2-1: 0,003
3.	Пациенты на третий день терапии ( $n = 152$ )	0,168 [0,160; 0,179]	3-1: 0,002 3-2: 0,002
4.	Пациенты фаза реконвалесценции ( $n = 152$ )	0,117 [0,113; 0,126]	4-1: 0,052 4-2: 0,010 4-3: 0,001

Примечание:  $pMU$  – результаты попарных сравнений разных групп по критерию Манна-Уитни.

Уровень (ед. оп. пл.) сывороточных АЭТ АТ IgM у больных в зависимости от течения гриппа А

Группа		Неосложнённое течения гриппа, n = 115	Осложнённое течения гриппа, n = 37	p(H)
1.	При госпитализации	0,367 [0,359; 0,375]	0,360 [0,342; 0,374]	0,056
2.	На третий день терапии	0,166 [0,160; 0,176]	0,295 [0,219; 0,299]	0,001
3.	Фаза реконвалесценции	0,116 [0,112; 0,122]	0,157 [0,144; 0,164]	0,030

Примечание: p(H) – результаты сравнений разных групп по тесту Краскелла-Уоллиса.

ранговый дисперсионный анализ по Фридмену и вычислением критерия конкордации Кенделла говорит о том, что исследуемый показатель существенно изменился в ходе болезни (коэффициент конкордации Кенделла  $W = 0,991$ ,  $p = 0,001$ ).

Проведенное нами исследование обнаружило изменения активности гуморального звена АЭИ у больных гриппом А средней степени тяжести. Данные изменения практически не зависели от возраста, пола больных, наличия хронических заболеваний в стадии компенсации или длительной ремиссии. Уровень АЭТ АТ IgG превышал на 40-45%, у всех больных отмечалась одна тенденция – постепенная нормализация данного показателя на фоне проводимой терапии. В то же время обращает на себя внимание существенно повышенный уровень АЭТ АТ IgM – в среднем в 3–3,5 раза в начальный период болезни и терапии. Больные с осложнённым течением заболевания имели более сниженные темпы нормализации данного показателя в целом, а больные с наиболее тяжёлыми формами осложнений, несмотря на относительную редкость их развития при средней степени тяжести течения заболевания и адекватных сроках начала терапии, имели сниженный уровень АЭТ АТ IgM по сравнению с другими группами. Интересно отметить, что при гриппе средней степени тяжести наблюдается усиление явлений ЭА, однако при этом отсутствует дефицит антител к липополисахариду, что, возможно, обусловлено компенсационными механизмами.

В то же время фактическое отсутствие роста уровня АЭТ АТ IgM в начальные стадии заболевания, равно как и относительно длительно сохраняющиеся высокие его показатели на 3-и сутки лечения, могут указывать на присоединение вторичных бактериальных осложнений гриппа. Тем не менее, учитывая небольшое количество тяжёлых осложнений, учтённых в данном исследовании, нам сложно говорить со всей определенностью о значении сниженного уровня АЭТ АТ IgM. Для решения вопроса о первичности или вторичности полученных нами данных следует провести исследование по определению эндотоксина в сыворотке больных гриппом А, что позволило бы прямо оценить влияние возможного усиления бактериальной транслокации на исход заболевания. В настоящее время, по нашему мнению, с определенной долей уверенности можно говорить о прогностическом значении

полученных показателей в отношении бактериальных пневмоний у больных с гриппом А средней степени тяжести, так как выборка в отношении прочих осложнений в нашем исследовании крайне мала. Следует учесть, что из-за сложностей при наборе материала и отчасти дизайна исследования, полученные данные не позволяют исключить наличие более грубых нарушений АЭИ в случаях тяжелого течения, позднего начала или отсутствия этиопатогенетической терапии заболевания.

## Заключение

Полученные нами данные при исследовании больных гриппом А средней степени тяжести свидетельствуют о существенных изменениях активности АЭИ, наиболее выраженных при развитии бактериальных осложнений. В большинстве случаев процесс увеличения кишечной проницаемости при гриппе носит преимущественно субкомпенсированный характер. Исследование показателей АЭИ может быть полезным для прогноза присоединения бактериальных осложнений. При этом следует учитывать, как абсолютное содержание АЭТ АТ IgM и АЭТ АТ IgG в сыворотке крови на начальном этапе заболевания, так и изменение их содержания на фоне лечения. Полученные нами результаты исследования косвенно свидетельствуют об участии ЭА кишечного происхождения в механизме развития симптомокомплекса у больных гриппом А и его осложнений. Последнее определяет необходимость включения в протокол исследования, по изучению роли кишечного фактора в патогенезе заболевания, методов определения ЛПС в общем кровотоке.

## Список литературы

1. Мироманова Н.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей при гриппе А H1N1 PDM09. *Журнал инфектологии*. 2014; 6(1): 29-34.
2. Павелкина В.Ф., Ласеева М.Г., Еровиченков А.А., Пак С.Г. Современный подход к оценке интоксикационного синдрома при гриппе. *Медицинский альманах*. 2011; 4(17): 115-117.
3. Yakovlev M.Yu. Elements of Endotoxin Theory of Human Physiology and Pathology: Systemic Endotoxemia, Endotoxin Aggression and Endotoxin Insufficiency. *J. Endotoxin Res*. 2000; 6(2): 120-121.
4. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P, Janeway C.A.Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997; 388(6640): 394-397. DOI: 10.1038/41131
5. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Иванов Ю.Д., Кубышкин А.В., Маркелова М.М., Покусаева Д.П., Яковлев

- М.Ю. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез*. 2019; 17(1): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17
6. Чижигов Н.В., Аниховская И.А., Лиходед В.Г., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия в патогенезе атеросклероза. *Успехи современной биологии*. 2001; 121(3): 266-274.
  7. Яковлев М.Ю. *Кишечный эндотоксин и воспаление*. В кн.: Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Бутова Ю.С., Скрипкина Ю.К., Иванова О.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 70-76.
  8. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Хасанова Г.Р., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый компонент патогенеза хронических вирусных заболеваний. *Физиология человека*. 2015; 41(3): 328-335. DOI: 10.7868/S0131164615030029
  9. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая теория атеросклероза. *Физиология человека*. 2015; 41(1): 89-97. DOI: 10.7868/S0131164615010026
  10. Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В., Химич Н.В., Яковлев М.Ю. Дисбаланс гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета как вероятный фактор патогенеза аутоиммунных заболеваний. *Физиология человека*. 2019; 45(3): 337-341. DOI: 10.1134/S0131164619030068
  11. Окорочков П.Л., Аниховская И.А., Волков И.Э., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в индукции сахарного диабета первого типа. *Физиология человека*. 2011; 37(2): 247-249.
  12. Окорочков П.Л., Аниховская И.А., Яковлева М.М., Лазарева С.И., Меламуд А.А., Мешков М.В., Салахов И.М., Энукидзе Г.Г., Яковлев М.Ю. Алиментарный фактор патогенеза аутоиммунных заболеваний или липидный компонент механизма транспорта кишечного эндотоксина. *Физиология человека*. 2012; 38(6): 649-655.
  13. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю., Энукидзе Г.Г. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе. *Физиология человека*. 2019; 45(5): 543-551. DOI: 10.1134/S0131164619050138
  14. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю. Коррелятивные взаимосвязи между показателями системной эндотоксинемии и липидного профиля у пациентов без клинических проявлений атеросклероза. *Патогенез*. 2018; 16(4): 182-185. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.182-185
- of influenza]. *Meditsinskii al'manakh [Medical almanac]*. 2011; 4(17): 115-117. (in Russian).
3. Yakovlev M.Yu. Elements of Endotoxin Theory of Human Physiology and Pathology: Systemic Endotoxemia, Endotoxin Aggression and Endotoxin Insufficiency. *J. Endotoxin Res.* 2000; 6(2): 120-121.
  4. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P, Janeway C.A.Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997; 388(6640): 394-397. DOI: 10.1038/41131
  5. Anikhovskaya IA, Beloglazov VA, Gordienko A.I., Ivanov Yu.D., Kubyshev A.V., Markelova M.M., Pokusayeva D.P., Yakovlev M.Yu. [A brief history of the study of the role of the intestinal factor in aging and / or the induction of systemic inflammation: achievements, problems, prospects]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(1): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17 (in Russian)
  6. Chizhikov N.V., Anikhovskaya I.A., Likhoded V.G., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. [Systemic endotoxemia in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Uspekhi sovremennoi biologii [Advances in Modern Biology]*. 2001; 121(3): 266-274. (in Russian).
  7. Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin and inflammation]. In: [Dermatovenerology. National guide. Brief Edition]. Eds.: Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L. M.: GEOTAR-Media: 2013: 70-76. (in Russian)
  8. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin is a component in the pathogenesis of chronic viral diseases]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2015; 41(3): 328-335. DOI: 10.7868/S0131164615030029 (in Russian)
  9. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin theory of atherosclerosis]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2015; 41(1): 89-97. DOI: 10.7868/S0131164615010026 (in Russian)
  10. Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshev A.V., Khimich N.V., Yakovlev M.Yu. [Humoral Anti-Endotoxin Immunity Disbalance as a Probable Factor of Pathogenesis of Autoimmune Diseases]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2019; 45(3): 337-341. DOI: 10.1134/S0131164619030068. (in Russian)
  11. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2011; 37(2): 247-249. (in Russian)
  12. Okorokov P.L., Anychovskaya I.A., Yakovleva M.M., Melamud A.A., Salachov I.M., Enuchidze G.G., Yakovlev M.Y., Lazareva S.I., Meshkov M.V. [Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2012; 38(6): 649-655. (in Russian)
  13. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Yakovlev M.Yu., Enukidze G.G. [Prognostic Importance of the Indicators of Systemic Endotoxemia in Atherogenesis]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2019; 45(5): 543-551. DOI: 10.1134/S0131164619050138 (in Russian)
  14. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Yakovlev M.Yu. [Correlations of indices of systemic endotoxemia with lipid profile in patients without clinical manifestation of atherosclerosis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 16(4): 182-185. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.182-185 (in Russian)

## References

1. Miromanova N.A. [Condition peroxidations and antioxidative systems with children at the influenza A H1N1 PDM09]. *Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]*. 2014; 6(1): 29-34. (in Russian).
2. Pavelkina V.F., Laseeva M.G., Erovichenkov A.A., Pak S.G. [The modern approach to the assessment of intoxication syndrome in case

### Сведения об авторах:

**Шмойлов Дмитрий Константинович** — ассистент кафедры инфекционных болезней Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

**Каримов Искандер Загитович** — доктор медицинский наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0003-2968-0970>