

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Картополова Екатерина Вячеславовна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОКСИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГРИППЕ**

14.01.09 – инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
Ратникова Людмила Ивановна

Челябинск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Актуальность гриппозной инфекции	12
1.2 Состояние сердечно-сосудистой системы и микроциркуляторного русла при гриппе	14
1.3 Патологические и физиологические эффекты оксида азота и его влияние на гемодинамику	17
1.4 Фармакологическая коррекция гиперпродукции оксида азота	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Дизайн исследования	30
2.2 Методы исследования	36
2.2.1 Лабораторные и инструментальные методы	36
2.2.2 Расчет гемодинамических параметров	36
2.2.2.1 Измерение уровня артериального давления по Короткову Н.С.	36
2.2.2.2 Измерение частоты сердечных сокращений	37
2.2.2.3 Определение пульсового давления	37
2.2.2.4 Определение ударного объема	37
2.2.2.5 Определение минутного сердечного выброса	37
2.2.2.6 Определение среднего динамического давления	38
2.2.2.7 Определение общего периферического сопротивления сосудов	38
2.2.3 Определение концентрации нитритов и нитратов в сыворотке крови	38
2.2.4 Статистические методы исследования	40
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГРИППОМ	42
ГЛАВА 4 ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ	60
4.1 Изменение гемодинамических параметров в зависимости от степени тяжести гриппа	65
ГЛАВА 5 ПОКАЗАТЕЛИ НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОГО ОБМЕНА У	

БОЛЬНЫХ ГРИППОМ	77
5.1 Профиль показателей нитроксидергического обмена у больных гриппом в зависимости от степени тяжести	79
5.2 Изучение взаимосвязи конечных метаболитов оксида азота и параметров гемодинамики у больных гриппом	82
ГЛАВА 6 ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ МЕГЛЮМИНА НАТРИЯ СУКЦИНАТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	114
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	115
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118

Введение

Актуальность темы

Ежегодно гриппом заболевают до 500 млн. человек, в 3-5 млн. случаев инфекция протекает в тяжелой или осложненной форме с сотнями тысяч летальных исходов [16, 41, 47, 65, 80]. Величину ущерба, наносимого гриппом здоровью населения и экономике любой страны, можно сравнить лишь с травматизмом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями [84]. Особую обеспокоенность мирового сообщества вызывают периодически возникающие глобальные пандемии, являющиеся результатом появления новых шифт-вариантов вируса с радикально измененной структурой гемагглютинина и нейраминидазы, вследствие реассортации генов вирусов, циркулирующих среди людей и животных [31].

Вирус пандемического гриппа А (H1N1) pdm 09 активно циркулирует в человеческой популяции с 2009 г., являясь этиологическим агентом первой пандемии XXI века.

Важным является уточнение некоторых патогенетических особенностей гриппа. В частности, мало изучено влияние ряда биологически активных веществ на гемодинамические параметры у больных гриппом. Актуальным представляется вопрос о роли оксида азота в патогенезе гемодинамических нарушений при гриппозной инфекции.

Известно, что в физиологических условиях оксид азота необходим для регуляции гемодинамики, центральной и вегетативной нервной системы [60, 82, 132, 147]. Однако при воспалении, травматической болезни, септическом шоке и других патологических состояниях обнаруживается избыточный синтез оксида азота, который вызывает гипотонию и повреждение ткани. Патогенетическую основу токсического действия оксида азота составляет сопряженная реакция оксида азота с супероксид-анион-радикалом, результатом которой является образование пероксинитрита. Цитотоксический потенциал пероксинитрита

включает инактивацию метаболических путей, повреждение клеточных структур белка, мутацию ДНК, нарушение функции печени, нейтрофильную инфильтрацию в легких, апоптоз. Все это вызывает большой интерес к изучению оксида азота при различных патологических состояниях, в том числе и при гриппе [25, 30, 66].

Степень разработанности темы исследования

В основу данной работы были положены результаты исследований, которые показали, что одним из ведущих звеньев в патогенезе гриппа является поражение сосудистой системы, возникающее вследствие массивной системной выработки цитокинов [37, 38, 27, 97, 93]. В современной литературе имеются данные по действию вируса гриппа на состояние сердечно-сосудистой системы [5, 20, 35, 150, 172]. Грипп, провоцируя обострение ИБС, способствует учащению приступов стенокардии и создает угрозу развития инфаркта миокарда, нередко являющегося непосредственной причиной смерти этих больных [6, 7, 51]. Происходит опосредованное повреждение вирусом эндотелия сосудов путем активации молекул адгезии (VCAM-1) и запуска воспалительного процесса на организменном уровне (повышение в крови показателей С – реактивного белка, фибриногена). Белки вируса гриппа способны повреждать эндотелиальные клетки, о чем свидетельствует повышение уровня тканевого активатора плазминогена: при воздействии белков PB1-F2 в 2,5 раза, гемагглютенина (HA) – в 3, нейроминидазы (NA) – почти в 7 раз [72]. В современной литературе имеются данные о влиянии гриппозной инфекции на кровоток в различных органах. Так, И.В. Роганова (2011) исследовала особенности мозгового кровотока при неосложненном среднетяжелом течении гриппа [73]. М.А. Окишев (2006) изучил влияние гриппозной инфекции на некоторые параметры центральной гемодинамики, тканевого кровотока, кислородного режима тканей у больных гриппом в разные периоды инфекционного процесса [56].

Оксид азота - универсальная биологически активная молекула и ее роль в регуляции ряда физиологических и патологических процессов в организме, в

настоящее время, активно изучается. Имеются данные отечественных и зарубежных авторов, касающиеся роли оксида азота при различных патологических состояниях [50, 104, 143, 181]. Однако, исследования, раскрывающие патогенетическую роль оксида азота в изменении гемодинамического профиля у больных гриппом, отсутствуют.

Цель исследования

Определить патогенетическую роль оксида азота в развитии гемодинамических нарушений у больных гриппом и разработать новые подходы к фармакотерапии выявленных гемодинамических расстройств.

Задачи исследования

1. Оценить клиническую характеристику больных в зависимости от степени тяжести гриппа.
2. Изучить показатели центральной и периферической гемодинамики у больных гриппом в зависимости от степени тяжести заболевания.
3. Определить влияние (корреляционную связь) уровня сывороточных конечных стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) в сыворотке крови больных гриппом на гемодинамические нарушения и степень тяжести заболевания.
4. Провести оценку действия меглюмина натрия сукцинат на продукцию оксида азота и нитроксидзависимые показатели гемодинамики и характер клинического течения гриппа

.

Научная новизна

Впервые показана особенность продукции метаболитов оксида азота в организме больных гриппом в зависимости от степени тяжести инфекционного процесса. В результате комплексной оценки впервые обнаружена корреляционная зависимость между показателями гемодинамического профиля и уровнем нитроксидамии у больных гриппом. Установлено, что применение меглюмина натрия сукцинат приводит к более быстрому восстановлению выявленных изменений нитроксидаергического обмена и показателей кровообращения у больных гриппом.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Исследование роли нитроксидаергической системы в патогенезе гемодинамических нарушений у больных гриппом позволяет разработать рациональную терапевтическую тактику. Ингибирование гиперпродукции метаболитов нитроксидаергического обмена меглюмина натрия сукцинатом является обоснованным для применения в практической медицине при измененных показателях кровообращения у пациентов с гриппом средней и тяжелой степеней тяжести.

Методология и методы исследования

Для реализации цели исследования было обследовано 199 больных гриппом различной степенью тяжести, находившихся на лечении в инфекционном отделении МБУЗ ГKB №8 г. Челябинска в разные эпидемические сезоны. Отбор больных с подтвержденным диагнозом «Грипп» осуществлялся по мере поступления в стационар методом сплошного наблюдения. Диагноз «Грипп» был установлен на основании жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологических данных, объективного обследования пациента и результатов лабораторных

исследований. Всем пациентам были выполнены общие клинические исследования крови, мочи, уровня глюкозы крови. Определяли сывороточные концентрации конечных метаболитов оксида азота нитратов и нитритов. Определяли показатели гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС, ПД, УО, МСВ, СДД, ОПСС) у больных гриппом в периоды разгара и ранней реконвалесценции заболевания. Для верификации диагноза использовали метод ПЦР, позволяющий определить РНК вируса гриппа в мазках из носоглотки (согласно Клиническим рекомендациям по лабораторной диагностике гриппа и других ОРВИ, 2016 г.).

ПЦР-диагностику гриппа выполняли в иммунологической лаборатории МБУЗ ГКБ №8 г. Челябинска.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных гриппом наблюдается гиперкинетический тип кровообращения. Выраженность изменений показателей гемодинамического профиля зависит от степени тяжести.
2. При гриппе отмечается гиперпродукция оксида азота. Степень нарушений нитроксидаергического профиля зависит от степени тяжести заболевания.
3. Изменение гемодинамических параметров у больных гриппом коррелирует с уровнем конечных стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови.
4. Включение меглюмина натрия сукцинат в состав комплексной терапии нормализует показатели гемодинамики и нитроксидаергического обмена и ускоряет клиническое выздоровление пациентов гриппозной инфекцией.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Для формирования групп сравнения использовали критерии включения и исключения из исследования. В работе использованы современные методики

сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS Statistics 12.01. Достоверность межгрупповых различий определяли с помощью непараметрической статистики с использованием критериев Манна-Уитни и Уилкоксона. Значения считали достоверными при значениях $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по Спирмену с вычислением коэффициента ранговой корреляции. Рассчитанный коэффициент принимали как статистически значимый при $p < 0,05$.

Основные положения диссертации и полученные результаты представлены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Итоги эпидемии гриппа A/H1N1», посвященной закрытию Всероссийского фестиваля науки (2011, г. Челябинск), на II Всероссийской научно-практической конференции «Профилактика гриппа и ОРВИ» (2012, г. Челябинск), на V ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (2013, Москва), на третьем конгрессе Евро-Азиатского общества инфекционистов (2014, г. Екатеринбург), на V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни у взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (2014, г. Рязань), на IV Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 70-летию ЮУГМУ (2014, г. Челябинск), на научно-практической конференции «Основные достижения научных школ ЮУГМУ», посвященной 70-летию ЮУГМУ (2014, г. Челябинск), на VII ежегодном конгрессе Всероссийского общества инфекционистов с международным участием (2015, Москва), на VI Международной (XIII Итоговой) научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 70-летию Победы (2015, г. Челябинск), на VIII ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (2016, Москва), на VII Международной (XIV Итоговой) научно-практической конференции молодых ученых (2016, г. Челябинск), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (2016, г. Сочи).

По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Результаты исследования внедрены в работу городской клинической больницы № 8 г. Челябинска (Главный врач – А.Г. Ткачева) и клиники «ЮУГМУ» (Главный врач – Е.В. Климова).

Результаты настоящего исследования используются в курсе лекций и практических занятий по инфекционным болезням на кафедре инфекционных болезней Южно-Уральского Государственного Медицинского Университета Минздрава России.

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ГОУ ВПО ЧелГМА (протокол № 10 от 23.10.2010).

Личное участие автора в получении результатов

Автор самостоятельно проводил отбор больных, внесение данных из историй болезни в регистрационные карты, оценивал клиническую симптоматику, проводил рандомизацию, рассчитывал гемодинамические показатели, участвовал в организации лабораторных исследований, производил статистическую обработку, интерпретацию полученных результатов и оформление рукописи диссертационной работы.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключительной главы с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы 24 таблицами и 26 рисунками. Список литературы представлен 186 источниками, из которых 98 отечественных и 88 зарубежных авторов.

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России (Заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор Л.И. Ратникова).

Исследования проведены на базе инфекционного отделения МБУЗ ГКБ № 8 г. Челябинска (Главный врач - А.Г. Ткачева).

Глава 1 Обзор литературы

1.1 Актуальность гриппа

Грипп представляет важную медицинскую, социальную и экономическую проблему здравоохранения во всем мире [47, 65, 80, 90, 91]. В зависимости от эпидемиологической обстановки его доля в структуре острых респираторных вирусных инфекций составляет до 20-40% [136]. Смертность от гриппа в период эпидемий колеблется в разных возрастных группах от десятков до сотен тысяч случаев и наносит значительный ущерб не только здоровью людей, но и экономике страны [16, 65, 80, 90, 91, 94, 120]. Вирус гриппа обладает высокой изменчивостью, которая связана с мутациями, ведущими к изменению структуры поверхностных гликопротеинов (НА и NA). Вследствие этих процессов периодически возникают пандемии, являющимся результатом появления новых шифт-вариантов вируса с радикально измененной структурой гемагглютинина и нейраминидазы [124].

Вирус пандемического гриппа активно циркулирует в человеческой популяции с 2009 г. Пандемия гриппа А (H1N1) pdm 09 была объявлена ВОЗ 11 июня 2009 г. [41, 80, 83, 91, 128].

Вирус гриппа обладает тропностью к эпителиальным клеткам. Инфекционный процесс начинается с прикрепления детерминанты вирусов гриппа (терминальная сиаловая или N-ацетилнейраминовая кислота) к клеточным рецепторам, к которым относятся α 2'-3'- и α 2'-6'-сиалозиды [28].

У вируса гриппа А (H1N1) pdm 09, помимо тропности к α 2'-6'-сиалозидам, имеется также тропность к α 2'-3'-сиалозидам, которые у человека представлены на бронхиальных и альвеолярных клетках [33]. В работе М. Chan и соавт. (2010г.) показано, что вирус гриппа А (H1N1) pdm 09 имеет более высокий уровень репликации в клетках бронхиального эпителия *in vivo* при температуре 33 °С по сравнению с сезонным вирусом гриппа, а также более высокий уровень репликации в ткани легких человека [182]. Репликация вируса гриппа А (H1N1)

pdm 09 может быть более длительной, чем у вируса гриппа А, вызывающего сезонный грипп. Так, РНК вируса гриппа А (H1N1) pdm 09 в 74% случаев определяли в носоглоточных смывах на 8-й день при неосложненном течении заболевания у взрослых и подростков, а у больных с тяжелым течением пандемического гриппа обнаруживали в секретах из нижних отделов дыхательных путей вплоть до 28-го дня от начала развития пневмонии [109, 115, 155, 165, 167].

N. Jia и соавт. (2011) установили, что определяемый уровень вирусной нагрузки при гриппе, вызванном вирусом типа А (H1N1) pdm 09 у 31,3% обследуемых пациентов сохранялся дольше 7 дня от начала заболевания, и дольше 6 дня с момента нормализации температуры тела [184].

В экспериментах, проведенных *in vitro*, показано, что вирусы гриппа способствуют активации выработки провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6), TNF α , ИФН- γ [103, 122]. Вместе с тем, как показало исследование P. Osterlund и соавт. (2010) вирус гриппа А (H1N1) pdm 09 может размножаться также и в дендритных клетках и макрофагах человека, препятствуя таким образом как продукции собственного интерферона (α и β), так и адекватному специфическому иммунному ответу [159]. Отмечено, что высокие уровни ИЛ-15, ИЛ-12p70, ИЛ-8 и особенно ИЛ-6 в крови больных гриппом А (H1N1) pdm 09 могут быть маркерами тяжелого течения гриппа [115, 176, 177].

Одна из основных мишеней вируса гриппа – сосудистая система. Вирус запускает образование активных форм кислорода, которые активируют процессы перекисного окисления липидов в клеточных мембранах. Это приводит нарушению трансмембранного транспорта и барьерных функций наружных оболочек клеток [27, 93]. Повышается проницаемость сосудов, возникает ломкость стенок капилляров, что ведет к микроциркуляторным нарушениям и возникновению геморрагического синдрома [45, 95]. J.J. Ekstrand и соавт. (2010) в своих работах показали, что при гриппе важное значение также приобретает повышение проницаемости сосудов, что обусловлено изменениями вазомоторной

вегетативной иннервации и нарушениями структуры и функции капилляров с их расширением и развитием перикапиллярного отека [133].

Е. М. Еропкина, А.А. Азаренок и соавт. (2012, 2013) в своих работах показали, что вирус гриппа может полноценно репродуцироваться в эндотелии кровеносных сосудов и вызывать повреждение его клеток [13, 26]. Эндотелиоциты и макрофаги легких формируют единую систему сохранения внутренней среды организма за счет высокой экспрессии ими протеаз и NO-синтаз, а также способности резко усиливать экспрессию TNF- α и IL-6. Вместе с тем, в условиях острой гипоксии, эти проявления защитной функции клеток могут усугубить повреждение легких в связи с возможной деструкцией лизосом, усилением образования активированных метаболитов кислорода [34, 133].

1.1. Состояние сердечно-сосудистой системы и микроциркуляторного русла при гриппе

В настоящее время имеются убедительные данные, показывающие, что ряд инфекционных заболеваний может сопровождаться поражением сердечно-сосудистой системы [78]. Так, острые респираторные вирусные инфекции и грипп, провоцируют обострения ИБС, способствуют учащению приступов стенокардии и создают угрозу развития инфаркта миокарда, нередко являющегося непосредственной причиной смерти этих больных [6,7,51]. Еще Сельвин Коллинз в 1922 году обратил внимание, что после каждого эпидемического подъема заболеваемости гриппом следует пик смертей от патологии сердечно-сосудистой системы [138, 141]. Вирусемия вызывает повышенную выработку ИЛ-1, ИЛ-6 ИЛ-8, ФНО- α , иммуноглобулинов, активацию молекул адгезии [115, 164, 171]. Вирус гриппа приводит к изменению реологии крови. Происходит усиление агрегации, увеличивается концентрация фибриногена, нарушаются дезагрегационные свойства крови [20]. Так, И.В. Роганова, М.П. Гаранина (2011) в своих работах изучили состояние микроциркуляторного русла методом биомикроскопии сосудов конъюнктивы при неосложненном среднетяжелом

течении гриппа у 44 больных в возрасте от 36 до 50 лет [75]. Выявлены выраженные нарушения в системе микроциркуляции в виде периваскулярных нарушений (отека и микрогеморрагического синдрома), сосудистых изменений (изменений структуры и тонуса артериол, венул и капилляров), внутрисосудистых поражений в виде сладж-феномена и микротромбообразования. Эти нарушения в системе микроциркуляции сохраняются длительно, полного восстановления не наблюдается даже через месяц от начала заболевания. Выявленные нарушения в системе микроциркуляции являются фактором риска присоединения осложнений и обострения сопутствующей патологии, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы [51]. В.И. Кожокару, Ю.В. Лобзин, Д.И. Кожокару (2012) отмечают, что патогенетической основой осложнений при тяжелой гриппозной инфекции служат микроциркуляторные нарушения [35]. Для вирусной агрессии основной мишенью является сосудистая система, особенно эндотелий. Патологические факторы приводят к диссеминированной микроангиопатии с развитием микроциркуляторного дистресса. При анализе коагулограмм и морфологических исследований у умерших от гриппа пациентов было обнаружено присутствие большого количества свободного и связанного фибрина в системе микроциркуляции многих органов и систем. Тромбин может способствовать секвестрации полиморфноядерных клеток посредством увеличения адгезивности эндотелия [37, 38, 97]. В целом, физиологическое антитромботическое состояние эндотелиальной поверхности меняется на прокоагулянтное состояние. Р.Р. Woodhouse и соавт. (1994) установили, что учащение инфаркта миокарда и повышение заболеваемости гриппом наблюдаются в холодное время года [172]. В 2006 г. А.Е. Филлипов выявил, что количество летальных исходов от ИБС увеличивается в 3,5-4 раза в периоды эпидемического неблагополучия по гриппу и острым респираторным заболеваниям [88]. В.И. Козловский, И.О. Дубас, А.В. Акулёнок (2010) показали, что существует корреляционная связь между числом случаев сердечно-сосудистых заболеваний и случаями гриппа. Оказалось, что число впервые возникшей хронической сердечно-сосудистой патологии и ее обострений

достоверно коррелирует со случаями гриппа ($r=0,73$; $p<0,01$). Установлены достоверные корреляции между числом случаев гриппа и количеством острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) ($r=0,6$; $p<0,01$) [36].

Грипп может приводить к развитию миокардита, тампонады сердца и сердечной недостаточности [64, 119, 145, 174]. Так, S. Puzelli, F. M. Buonaguro, M. Facchini и соавт. (2010) описали летальный случай миокардита, обусловивший развитие тампонады сердца у 11-летней девочки, не имевшей факторов риска тяжелого течения заболевания [106]. Влияние вируса гриппа на кардиомиоциты опосредовано цитокиновым каскадом, увеличивающим или модифицирующим экспозицию рецепторов вируса гриппа на эндотелиоциты, выстилающим миокардиальную ткань [108, 116, 139, 157, 179, 185].

В современной литературе имеются данные о влиянии гриппозной инфекции на кровоток в различных органах. И.В. Роганова (2011) методом реоэнцефалографии изучила особенности мозгового кровотока в группах: до 35 лет, от 35 до 50 лет, старше 50 лет. Было выявлено снижение тонуса сосудов артериального и веноулярного отделов с преобладанием гипотонии сосудов и нарушением венозного оттока, развитие цереброваскулярной дисфункции и признаки централизации кровообращения для поддержания адекватного мозгового кровотока. Показана возрастающая склонность к гипотонии у людей старшего возраста [74]. Установлено, что у пациентов 51–65 лет при среднетяжелом неосложненном течении гриппа развиваются нарушения кровообращения в легких и появляется тенденция к снижению минутного объема крови в легких. Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов старшего возраста высок риск присоединения осложнений со стороны органов дыхания, причем не только во время болезни, но также в периоде клинического выздоровления и даже после перенесенного заболевания [73].

М.А. Окишев (2006) изучил влияние гриппозной инфекции на параметры центральной гемодинамики, тканевого кровотока, кислородного режима тканей у больных гриппом в разные периоды инфекционного процесса. Было установлено, что вирус гриппа оказывает декомпенсирующее влияние на систему регуляции

артериального давления, являясь фактором, провоцирующим его повышение случаев, что способствует в дальнейшем формированию гипертонической болезни. У лиц с предшествующей артериальной гипертензией система транспорта кислорода характеризуется снижением темпов артериализации, оксигенации, локального кровотока, тканевой гипоксии. Центральная гемодинамика характеризуется закономерным повышением общего периферического сопротивления сосудов. Выявленное снижение темпа артериализации, замедление локального кровотока, развитие тканевой гипоксии и повышение общего периферического сосудистого сопротивления свидетельствует о поражении эндотелия в результате токсического действия инфекционного агента [56].

Максимальный риск летального исхода наблюдается у пациентов с гриппом в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Среди больных гриппом с заболеваниями сердца показатель избыточной смертности составляет 104 на 100 000 населения [19, 68].

Н.Д. Ющук и соавт. (2014) в своих работах показали, что у почти половины (45,6%) больных гриппом к летальному исходу привела декомпенсация сопутствующей патологии (в подавляющем большинстве случаев заболевания сердечно-сосудистой системы). У 47,1% больных гриппом А (H1N1) pdm 09 с патологией сердечно-сосудистой системы наблюдалось развитие осложнений гриппозной инфекции. Таким образом, показано, что заболевания сердечно-сосудистой системы являются факторами риска осложненного течения и летального исхода от гриппозной инфекции [32, 61, 68, 79].

1.2. Физиологические и патологические эффекты оксида азота и его влияние на гемодинамику

Оксид азота - универсальная биологически активная молекула, участвующая в регуляции физиологических и патологических процессов в организме человека. Роль этой молекулы в настоящее время, активно изучается.

Монооксид азота (NO) является уникальной сигнальной молекулой, модулирующей множество физиологических процессов. В 1998 году R. Furchgott, L. Ignarro и F. Murad были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за изучение роли монооксида азота «как сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы» [132]. В присутствии NO угнетаются процессы синтеза белка в клетках и митоз клеток, подавляется пролиферация атипических клеток. Существуют нитрергические нервно-мышечные синапсы, медиатором в которых является монооксид азота. Они известны как стимуляторы миорелаксации. Кроме того, оксид азота обладает антикоагулянтными свойствами – снижает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистому эндотелию [110, 158]. Кроме того, NO можно рассматривать как сигнальную молекулу пищеварительной системы. Монооксид азота способствует расслаблению гладких мышц в различных отделах пищеварительной системы [114, 130, 175, 186], является одним из медиаторов внешней секреции поджелудочной железы [121], а также фактором защиты слизистой оболочки желудка от различных повреждающих воздействий [111, 123, 127, 170]. Имеются данные о генотоксических свойствах оксида азота. Высказываются предположения об участии NO не только в защите от атипических клеток, но и в канцерогенезе [153, 154].

Образование монооксида азота в организме человека происходит при участии синтазы оксида азота из L-аргинина. NOS присоединяет кислород происходит эндогенный оксид азота синтезируется из гуанидинового атома азота ферментом синтазой оксида азота (iNOS), которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина, кроме того синтезируется L-цитруллин (неактивный метаболит, являющийся маркером активности NOS). В настоящее время различают следующие изоформы NOS:

1). Нейрональная (nNOS или NOS-1), впервые была обнаружена в нейронах, где продуцируемый ею NO действует как нейротрансмиттер. Активность nNOS имеет максимальное значение около 300 нмоль/мг/мин.

2).Макрофагальная NO-синтаза (iNOS или mNOS или NOS-2) экспрессируется макрофагами, с ней связан синтез NO как цитотоксического агента. Активность mNOS – до 1000 нмоль/мг/мин.

3).Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS или NOS-3) участвует в синтезе NO, который играет роль в регуляции тонуса сосудистой стенки. Он опосредует сосудорасширяющие эффекты эндотелийзависимых вазодилататоров (ацетилхолина, брадикинина, гистамина), тормозит образование эндотелиального сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и высвобождение норадреналина в синапсах, а также препятствует осуществлению чрезмерных эффектов других вазоконстрикторов (ангиотензина II, тромбоксана A₂), понижая артериальное давление и ингибируя агрегацию тромбоцитов. Активность эндотелиальной NOS-около 15 нмоль/мг/мин [43, 58, 62, 110, 146, 152, 158].

Нейрональная и эндотелиальная изоформы NOS называются конститутивными (постоянно присутствуют в соответствующих клетках), а макрофагальная изоформа макрофагальная является индуцибельной .

Конститутивные изоформы NO имеют физиологическое значение [14, 62].

Индукцибельная NOS играет важную роль в патологии различных органов и систем. Ее активность проявляется через несколько 6-8 часов после внешнего воздействия на клетку. Индуцирующими агентами являются различные провоспалительные цитокины, интерферон, липополисахариды бактерий. Индуцибельные NOS синтезируют огромные (в 100-1000 раз больше, чем cNOS) количества NO [62].

Существует еще одна разновидность синтазы оксида азота-митохондриальная (mtNOS). Она локализована во внутренней мембране митохондрий головного мозга. По своим основным характеристикам она соответствует iNOS [105, 135]. Нет единого мнения, что представляет собой mtNOS – либо это отдельная изоформа фермента NO-синтазы, либо модифицированная индуцибельная NOS [25, 166].

Общепринятым было мнение, что синтез оксида азота в физиологических концентрациях поддерживается за счет конститутивных форм NOS (NOS-1, NOS-

3). S. J. Starkey , A. L. Grant , R. M. Hagan (2001), J. L. Gookin , J. M. Rhoads , R. A. Argenzio (2002), A. M. Briones , M. J. Alonso (2002) в своих работах показали участие NOS-2 в физиологическом синтезе NO и участие NOS-1 и NOS-3 в дополнительном синтезе NO при инфекционных и аллергических заболеваниях [99, 131, 173]. В своих работах S. M. McCann, M. Kimura, S. Karanth и соавт. (2000) показали, что активность NOS-1 в гипоталамусе повышается при инфекционной антигенемии [178]. H. Nunes , D. Lebrec , M. Mazmanian и соавт. (2001), A. Rabiller , H. Nunes , D. Lebrec и соавт. (2002) в эксперименте показали, что в развитии гепатопульмонарного синдрома играет ключевую роль избыточный NOS-зависимый синтез NO в легочной ткани в следствии активации NOS-2 и NOS-3 антигенами кишечных бактерий по портокавальным анастамозам [163, 169]. S. Ye, P. Mozayeni, M. Gamburd и соавт. (2000) показали, что нейрональная NOS участвует в регуляции артериального давления, снижая его [137] . S. Ye , H. Zhong , V. N. Duong , V. M. Campese (2002) отметили, что повышение активности pNOS – один из гипотензивных механизмов антагонистов рецепторов ангиотензина II [142].

Внутриклеточное содержание м-РНК–NOS-2 возрастает при воздействии на клетки, синтезирующие NO (макрофаги, нейтрофилы, клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, клетки микро- и астроглии, тромбоциты и др.), микробными липополисахаридами, стафилококковым энтеротоксином В, ТНФ- α , ИЛ-1 α , ИЛ-1- β , ИЛ-12, интерферонами α , β , γ , прокальцитонином, повышенным содержанием глюкозы. Известно уже более 20 видов клеток, экспрессирующих iNOS. Основным источником iNOS являются макрофаги. Вместе с тем установлено, что ряд цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13), фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, а также простагландин E₂, глюкокортикоиды подавляют экспрессию iNOS и индуцибельный синтез NO. Избыток самого оксида азота ингибирует индукцию транскрипции iNOS с ДНК [30, 43, 63]. С.В. Костюк, Т.Д. Смирнова, Л.В. Ефремова и соавт. (2010) показали, что внеклеточная ДНК, концентрация которой возрастает при различных патологических процессах из-за гибели клеток, взаимодействует с TLR9 и

другими ДНК-узнающими рецепторами эндотелия, индуцируя экспрессию iNOS и окислительный стресс [85].

О.Н. Щегловитова, З.В. Куроптева, Л.Г. Наглер и соавт. (2009) установили в своих работах, что ИНФ- α активирует продукцию NO клетками первичной культуры эндотелия кровеносных сосудов человека [10].

В физиологическом состоянии эндотелиальная cNOS непрерывно генерирует уровень NO необходимый для поддержания нормального тонуса сосудов [147]. NO выступает в роли фактора адаптации к гипоксии, оказывая вазодилататорное действие и, тем самым, улучшает тканевую перфузию, а также препятствует тромбообразованию, противодействуя агрегации и адгезии тромбоцитов, а также адгезии нейтрофилов к стенке сосудов [17].

Острая гипоксия способна вызывать резкую гиперпродукцию оксида азота, стимулируя синтез iNOS в гладкомышечных клетках мелких сосудов легких (где в норме она не определяется), но при этом последовательно снижается содержание eNOS в эндотелии сосудов с последующим развитием вазоконстрикции и легочной гипертензии. Одновременно гиперпродукция NO в гладких мышцах обуславливает повреждение сосудов [30].

Таким образом, при гипоксии роль NO двояка. При умеренной гипоксии он выступает в роли фактора адаптации, а при тяжелой гипоксии начинает превалировать NO-индуцированный апоптоз [30, 103]. Показано, что избыточное содержание NO в клетке стимулирует апоптоз, путем синтеза белка p53, а также Bax, Fas, p53AIP (apoptosis inducing protein) [62, 69].

При гриппе типа A V. Mgbemena и соавт. (2012) показали, что NO является одним из ключевых медиаторов, участвующих в апоптозе легочной ткани. Авторы установили, что Kruppel-подобный фактор 6 (KLF6) является одним из важнейших активаторов экспрессии гена индуцибельной синтазы оксида азота в эпителиальных клетках легких при гриппозной инфекции [181].

При воспалительных процессах различной этиологии происходит индукция синтеза iNOS в различных органах. Происходит сверхсинтез оксида азота, в 1000 раз превышающий физиологические значения. Наномолярные концентрации

оказывают не регуляторное, а цитопатическое действие. Однако это играет важное значение в создании противoinфекционной защиты организма. Активация макрофагов и нейтрофилов всегда сопровождается усилением синтеза оксида азота [30, 66, 53].

Y. Enoki, Y. Ishima, R. Tanaka и соавт. (2015, 2014) показали, что при гриппозной инфекции происходит образование активных форм кислорода и гиперпродукция оксида азота. Именно с этими субстанциями авторы связывают повреждение легочной ткани [162, 180].

В.П. Молочный, О.Н. Солодовникова (2013) в своих работах установили, что у детей с гнойными менингитами в острый период повышено содержание оксида азота в цереброспинальной жидкости. Повышение активности NO нейтрофильных лейкоцитов в ЦСЖ свидетельствует о его несомненном участии в кислородзависимой системе нейтрофильных лейкоцитов в период противодействия этих клеток внедрению патогенных микроорганизмов [50].

J. Brieland, D.G. Remick, P.T. Freeman (1995) в экспериментах на мышах, инфицированных *Legionella Pneumonia*, показали, что NO является центральной эффекторной молекулой, опосредующей бактерицидный эффект TNF α , и что NO, стимулируя синтез и высвобождение TNF α и повышение его активности, занимает ключевую позицию в устойчивости макрофагов к ряду внутриклеточных патогенов. В условиях описанного эксперимента NO и TNF α совместно подавляли репликацию *L.pneumonia* на начальной стадии инфекции (в течение первых 3-5 дней) и, таким образом, играли ведущую роль в первой линии защиты от инфекции [30].

P. Milanez-Almeida и соавт. (2015) показали, что при гриппозной инфекции происходит накопление определенных субпопуляций В-лимфоцитов в ткани легких. Было обнаружено, что у данной популяции клеток происходит ИФН- γ зависимая экспрессия индуцибельной синтазы оксида азота, что играет ключевую роль при гриппозной инфекции в защите легочной ткани [107].

G. Regev-Shoshani и соавт. (2013) *in vitro* показали, что оксид азота подавляет репликацию вирусов гриппа, оказывая тем самым вирусоцидный эффект [126].

Активные радикалы азота увеличивают продукцию муцина и эпителиальной слизи, ускоряют движения ресничек реснитчатого эпителия, индуцируют активность апикальных анионных и базолатеральных калиевых каналов эпителиоцитов, способствуя механической элиминации инфекционных агентов [43].

Противомикробное действие NO связывают с нитрозилированием железосерных групп в активных центрах ферментов цикла Кребса, в митохондриальной цепи переноса электронов, в супероксиддисмутазе, которая является одним из основных факторов антиоксидантной системы микроорганизмов. Предполагается, что наработка NO позволяет фагоцитам преодолевать антиоксидантную защиту микроорганизмов [30]. Оксид азота способен взаимодействовать с супероксидным радикалом, результатом чего является образование пероксинитрита. С одной стороны пероксинитрит является неотъемлемой частью «респираторного взрыва» в фагоцитах, а с другой дает выраженный эндотоксический эффект [1, 9, 81]. Токсический эффект оксида азота и пероксинитрита проявляется дисфункцией митохондрий и снижения синтеза АТФ [62]. При реакции оксида азота и супероксидрадикала снижается количество биодоступного NO, в результате чего происходит вазоконстрикция, нарастает адгезия тромбоцитов и нейтрофилов, которые начинают высвобождать в зону поражения вазоконстрикторы и цитокины [62].

K.R. Short, E.J. Kroeze, R.A. Fouchier, T. Kuiken (2014) установили, что если этот процесс локализуется в легочной ткани, как, например, при гриппозной инфекции, негативация оксида азота супероксиданионом начинает играть ключевую роль в патогенезе респираторного дистресс-синдрома у взрослых посредством запуска воспалительных каскадов и развития легочной гипертензии [160].

Высокая токсичность пероксинитрита определяется его свойством окислять сульфгидрильные группы цитоплазматических белков, протеолипиды клеточных мембран, ДНК. При этом инактивируются α 1-антитрипсин, тканевой ингибитор металлопротеиназ. Пероксинитрит способен инициировать перекисное окисление липидов в мембранах клеток [62].

Другой механизм токсичности пероксинитрита определяет его взаимодействие с супероксиддисмутазой. Реагируя с ионами металлов в ее составе, он вызывает образование реактивного и высокотоксичного иона нитрозолия, который связывается с фенольными группами и образует нитрофенолы. Таким образом, происходит нитрирование тирозина. Соответственно наступает инактивация тирозинкиназ, нарушаются фосфорилирование белков и функции цитоплазматических рецепторов [30, 53, 57, 69].

В макрофагах и нейтрофилах гипергенерация NO с последующим образованием пероксинитрита, помимо реализации бактерицидного эффекта, может обусловить апоптоз и некроз самих клеток. Наиболее чувствительны к деструктивному действию NO клетки мозга, миокарда, эндотелия, а также β -клетки островков Лангерганса [92, 143].

М.А. Babizhayev, A.I. Deyev, Y.E. Yegorov (2013) установили, что при гриппе А (H1N1 pdm09) происходит гиперпродукция оксида азота и активных форм кислорода, что играет ключевую патогенетическую роль в развитии пневмонии [104].

Хорошо изучено влияние монооксида азота на тонус сосудов через активацию гуанилатциклазы гладкомышечных клеток с последующей выработкой цГМФ [144]. Оксид азота регулирует просвет сосудов в зависимости от тока крови, повышая или снижая скорость кровотока в тканях. Благодаря этому NO принимает участие в регуляции сосудистого тонуса и кровотока, системной гемодинамики и микроциркуляции. [15, 44, 82].

Клетки эндотелия принимают участие в синтезе физиологических концентраций оксида азота. В этом процессе принимает участие эндотелиальная

NO-синтаза [68]. Действие механических сил на сосудистую стенку обуславливает постоянную регуляцию активности eNOS [168].

Оксид азота, проникая в гладкомышечные клетки сосудов, активируют гуанилатциклазу, вследствие чего увеличивается образование цГМФ. В дальнейшем происходит активация цГМФ-зависимой протеинкиназы, мишенями которой служат кальций-зависимые калиевые каналы и IRAG-белки, участвующие в моделировании входа внеклеточного и высвобождения внутриклеточного кальция [112, 117]. Фосфорилирование этих двух белков может снижать концентрацию цитозольного кальция, что ведет к расслаблению сосудов. В качестве альтернативного субстрата для цГМФ-зависимой протеинкиназы может служить фосфоламбан, который модулирует активность кальцийзависимой АТФазы в эндоплазматическом ретикулуме [102].

Оксид азота участвует в регуляции активности других медиаторов, секретируемых эндотелием. NO стимулирует синтез простациклина, который обладает антиагрегационными свойствами, а также снижает тонус сосудистой стенки [110, 158]. Оксид азота блокирует экспрессию VCAM-1, E-селектин, MCP (адгезивных молекул эндотелия), повышая тромборезистентность эндотелия сосудистой стенки [146, 152].

Осадчий Л.И. и соавт. в своих работах установили, что на введение мезатона в условиях блокады NO-синтазы повышаются сдвиги среднего артериального давления и общего периферического сопротивления сосудов. Мезатон вызывает достоверное увеличение сдвигов среднего артериального давления от 33,7% до 41,1% от исходного уровня, а общего периферического сопротивления сосудов – с 6,8% до 22%. Следовательно, главным условием изменения величины изучаемых реакций на инфузию мезатона является выключение синтеза оксида азота и соответственно снижение его секреции при воздействии данного раздражителя на эндотелий сосудов. Таким образом, авторы показали роль оксида азота как второй (после барорефлексов) регуляторной системы гемодинамических параметров [60].

Н.И. Кочетыгов, М.И. Ремизова и соавт. (2003) показали в экспериментах, что регуляция синтеза оксида азота в организме направлена на обеспечение централизации кровообращения, возникающей в ответ на кровопотерю как на системном, органном, так и на клеточном уровне [11]. Избыток NO неблагоприятно влияет на коронарный кровоток и сократительную способность миокарда [118, 161]. Существенным источником оксида азота во время циркуляторного шока может явиться митохондриальная форма синтаз, генерируемая в митохондриях кардиомиоцитов [100].

1.4. Фармакологическая коррекция гиперпродукции оксида азота

В настоящее время ведется активный поиск селективных ингибиторов индуцибельной синтазы оксида азота. Поскольку именно индуцибельная NOS обеспечивает продукцию больших количеств NO при лечении заболеваний, характеризующихся избытком оксида азота в крови, в комплексную терапию все чаще включаются препараты, ингибирующие активность iNOS [54, 55, 156, 183]

Существует несколько групп ингибиторов NOS, в зависимости от того, где они взаимодействуют с каталитическим механизмом образования фермента: аналоги субстратов, BH_4 и NADPH, лиганды гема и антагонисты кальмодулина [55].

В группу аналогов субстратов входят типичные блокаторы NO-синтазы, такие как N(дельта)-монометил-1-аргинин (L-NMMA), NG-нитро-L-аргинин (L-NNA), N-иминоэтил-орнитин (L-NIO) и N(омега)-нитро-L-аргинин-метил-эфир (L-NAME) [165].

Клиническое применение получили препараты аналоги L-аргинина, такие как N(омега)-нитро-L-аргинин-метил-эфир (L-NAME), N(дельта)-монометил-1-аргинин (L-NMMA) [55].

Аналоги субстратов являются обратимыми ингибиторами, конкурирующими с аргинином, однако при длительной инкубации некоторые из них вызывают необратимую или медленно обратимую инактивацию NOS [165].

Аналоги кофактора NOS- (6R)-5,6,7,8-тетрагидро-L-биоптерин (BH₄). Эта группа состоит из птерицинов, которые конкурируют за связывание с BH₄, но не способствуют катализу фермента. Их действие обратимо и конкурентно по отношению к тетрагидробиоптерину [129].

К аналогам NADPH относится дифенилиодиний, который обладает мощным конкурирующим эффектом по отношению к этому кофактору, необратимо ингибируя цитохром P-450-редуктаз и NOS. Препятствуя связыванию кофактора с редуктазным доменом, он блокирует все NADPH-зависимые реакции [149].

Группа лигандов гема включает небольшие двухатомные молекулы (CO, CN, NO), имидазолы и другие соединения. Эти вещества могут быть обратимыми ингибиторами неконкурентного типа, если предотвращают восстановление гема, или конкурентного с кислородом, если не вызывают этого процесса [76, 140].

Категорию антагонистов кальмодулина составляют разнообразные соединения, препятствующие взаимодействию этого кофактора с белком (ЭДТА). Они являются обратимыми специфичными для конститутивных изоформ [76].

Таким образом, неселективные ингибиторы NO-синтаз представлены аналогами L-аргинина, у которых заменен один или оба терминальных гуанидиновых атомов азота, и вероятный механизм их действия заключается в конкурентном ингибировании [76].

К блокаде экспрессии гена, ответственного за синтез индуцибельной NO-синтазы, приводит использование стероидных гормонов, ИЛ-4, ИЛ-10, Р-трансформирующего и тромбоцитарного факторов роста. Интерлейкины-4 и -10 подавляют активацию макрофагов и усиливают реакцию на введение глюкокортикоидов. Но они не способны ингибировать синтез оксида азота в уже активированных макрофагах [76].

При различных патологических состояниях, сопровождающихся сверхсинтезом оксида азота, глюкокортикоиды показали свою высокую терапевтическую эффективность, ингибируя транскрипцию iNOS и уменьшая концентрацию конечных метаболитов монооксида азота [55].

Имеются данные по применению ронколейкина (рекомбинантный ИЛ-2) для уменьшения продукции оксида азота. На фоне применения Ронколейкина в дозе 0,01 мг/кг отмечено блокирование повреждающих эффектов системы NO при церебральной ишемии – снижение уровней показателей NO и активности NOS, что способствовало уменьшению степени выраженности митохондриальной дисфункции и стабилизации неврологического статуса крыс с геморрагическим инсультом [12].

Кроме того, индуцибельную изоформу NOS ингибируют также гидрохинон, гуанидинэтилдисульфид, L-канавалин, циклогексимидин и др. [76].

Хорошие результаты получены при использовании метиленовой сини. Это соединение снижало активность индуцибельной NOS и приводило к инаktivации NO. В эксперименте у животных с эндотоксиновым шоком введение этанола и витамина B12 вызывает снижение образования оксида азота. Эти вещества нормализуют показатели гемодинамики, в том числе уровень артериального давления [76].

Основная причина патологических процессов в организме человека - оксидантный стресс. За счет вредного воздействия свободных радикалов повреждаются стенки сосудов, мембраны, окисляются липиды [40, 77].

Янтарная кислота - универсальный промежуточный продукт обмена, образующийся в цикле трикарбоновых кислот, куда попадают двууглеродные молекулы ацетила из обменных реакций углеводов, белков и липидов. В физиологических условиях они диссоциированы в виде аниона-сукцината. За последние годы изучена возможность и установлена эффективность его применения для профилактики и лечения заболеваний различных органов и систем человека. В основе лечебно-профилактического действия лежит усиление клеточного дыхания и транспорта ионов через клеточную стенку, стабилизация белкового обмена [98].

Установлено, что меглюмина натрия сукцинат повышает антирадикальную защиту клеток, снижает степень аутоинтоксикации. Меглюмина натрия сукцинат активизирует ферментативные реакции цикла Кребса, способствует утилизации

жирных кислот и глюкозы, восстанавливает энергетический потенциал клеток. Все это ведет к подавлению образования активных форм кислорода и позволяет рассматривать меглюмина натрия сукцинат как мощный антигипоксанта [98].

И.В. Каболова, Г.Л. Днепровская, В.В. Туркин (2005) изучили действие меглюмина натрия сукцинат для лечения тяжелых форм гриппа [29]. В.А. Исаков, Л.П. Водейко, И.В. Каболова, В.В. Туркин (2010) изучили переносимость и терапевтическую эффективность инфузий 1,5% раствора меглюмина натрия сукцинат в комплексной терапии гриппа и ОРЗ, осложненных пневмонией. Обследовали 133 больных гриппом и ОРЗ, осложненных пневмонией, в возрасте от 18 до 60 лет. Инфузии меглюмина натрия сукцинат способствовали выраженной стабилизации антиоксидантного потенциала сыворотки крови, повышению неспецифической защиты, что сопровождалось достоверным улучшением клинического состояния [33].

Таким образом, в современной литературе нет сведений о роли нитроксид-молекулы в механизмах развития гемодинамических нарушений у больных гриппом, отсутствуют данные о нитроксидингибирующем влиянии препарата меглюмина натрия сукцинат у пациентов с гриппозной инфекцией, что обуславливает актуальность нашего исследования.

Глава 2 Материалы и методы исследования

2.1 Дизайн исследования

Дизайн исследования: одномоментное исследование- (cross-sectional studies) относятся к наблюдению типу, то есть являются исследованиями, в которых интересующие ученого данные собираются путем наблюдения событий в их естественном течении, без активного вмешательства в этот процесс [18]. В представленном наблюдении было обследовано 199 больных гриппом со средней и тяжелой степенью тяжести, находившихся на лечении в инфекционном отделении МБУЗ ГKB №8 г. Челябинска в разные эпидемические сезоны в течение 2009-2014 г.г. В сезоны 2009-2010 г.г. было обследовано 75 человек (37,7 %), в 2010-2011 г.г. - 48 человек (24,1%), в 2011-2012 г.г. - 47 человек (23,6%), в сезон 2013-2014 г.г. - 29 человек (14,6%).

Отбор больных с подтвержденным диагнозом «Грипп» осуществляли по мере поступления в стационар методом сплошной выборки - это исследования, проводимые в объеме генеральной совокупности [18]. Верификацию диагноза «грипп» проводили с учетом клинической симптоматики, эпидемиологических данных, результатов объективного обследования, данных молекулярно-биологического исследования (ПЦР) [67].

Наблюдение проводили в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997), а план исследования соответствовал положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г.) с учетом разъясняющего примечания к параграфу 29, внесенного Генеральной Ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002).

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ГОУ ВПО ЧелГМА (протокол № 10 от 23.10.2010). У всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в наблюдении.

Исследование и анализ полученных данных выполнены под руководством доктора медицинских наук, профессора Л.И. Ратниковой, и результаты работы представлены в совместных публикациях.

Пациенты были включены в наблюдение по следующим критериям:

- 1) Лабораторно подтвержденный диагноз «Грипп».
- 2) Поступление в стационар на 1-2 сутки заболевания.
- 3) Отсутствие осложнений.
- 4) Отсутствие беременности.
- 5) Возраст от 19 до 65 лет.
- 6) Согласие пациента на участие в исследовании (подписание протокола информированного согласия).

Критерии исключения из наблюдения:

- 1) Грипп легкой и очень тяжелой степеней тяжести.
- 2) Гриппозная вирусная пневмония.
- 3) Заболевания сердечно-сосудистой системы.
- 4) Злокачественные новообразования.
- 5) Алкогольная и наркотическая зависимости.
- 6) Декомпенсированный сахарный диабет.
- 7) Цирроз печени.
- 8) Дыхательная недостаточность 2 степени и выше.
- 9) Хроническая почечная недостаточность 2 степени и выше.

Полученная информация о заболевании вносилась в историю болезни с последующим переносом в индивидуальную регистрационную карту автором лично.

Индивидуальная регистрационная карта включала сведения о начале заболевания, динамике симптомов до поступления в стационар, полученное лечение на амбулаторном этапе, а также данные клинических и лабораторных методов исследования на госпитальном этапе.

В последующем вся информация из индивидуальной карты копировалась в компьютерные базы данных для статистической обработки автором лично.

Уделялось внимание сбору эпидемиологического анамнеза. Выяснялись сведения о проведении специфической профилактики гриппа. В карту также были внесены сведения объективного наблюдения и данные лабораторно-инструментальных методов исследования, а также ежедневная динамика симптомов заболевания и проводимое лечение.

Динамическое наблюдение за больными осуществлялось в течение всего периода их пребывания в стационаре автором лично.

У всех пациентов была оценена степень тяжести гриппозной инфекции по следующим критериям в соответствии с Клиническим протоколом МЗ РФ №18 от 19.09.2013 и Клиническими рекомендациями «Грипп у взрослых», 2014 г.:

1) Легкая (включая стертые и субклинические): температура тела нормальная или в пределах $38,5^{\circ}\text{C}$, лихорадка кратковременная (2-3 дня), симптомы инфекционного токсикоза слабо выражены или отсутствуют, катаральный синдром выражен слабо; пульс менее 90 уд/мин; систолическое артериальное давление 115–120 мм рт. ст; частота дыхания менее 24 в 1 мин.

2) Среднетяжелая: температура тела в пределах $38,5\text{--}39,5^{\circ}\text{C}$, продолжительность лихорадки 4-5 суток, инфекционный токсикоз ярко выражен: головная боль, головокружение, слабость, потливость, адинамия, суставные и мышечные боли. Катаральный синдром: сухой или влажный болезненный кашель, боль за грудиной, боль в горле, насморк; пульс 90–120 уд/мин; систолическое артериальное давление менее 110 мм рт.ст.; частота дыхания более 24 в 1 мин.

3) Тяжелая: повышение температуры тела до $40\text{--}40,5^{\circ}\text{C}$, лихорадка продолжается более 5 суток. Интоксикация выражена еще более резко, чем при среднетяжелой форме, возможны нарушение сознания (заторможенность или возбуждение, бред, судороги, галлюцинации, неадекватное поведение), сосудистые расстройства (кровотечения, мелкоточечные кровоизлияния, кровохарканье), рвота и понос, ИТШ, ОДН, ОССН; пульс более 120 уд/мин,

слабого наполнения, нередко аритмичен; систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст.; тоны сердца глухие; частота дыхания более 28 в 1 мин.

4) Очень тяжелая (гипертоксическая): внезапное начало, гипертермия более 5 суток, менингоэнцефалитический синдром, отек мозга, выраженный геморрагический синдром, полиорганная недостаточность.

В зависимости от выраженности лихорадки и степени тяжести заболевания были выделены следующие группы больных:

- 1) 1-я группа- 103 человека с гриппом средней степени тяжести.
- 2) 2-я группа- 96 человек с гриппом тяжелой степени.

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, полу, срокам госпитализации, наличию сопутствующих заболеваний.

В контрольную группу вошли 35 условно здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу, не имевших на момент исследования жалоб и изменений при клиническом и лабораторном обследовании. Возраст лиц из контрольной группы составил от 19 до 60 лет (в среднем $33,5 \pm 9,89$). Соотношение мужчин и женщин в контрольной группе было примерно равным. Все наблюдаемые подвергались общеклиническим исследованиям и определению сывороточной концентрации суммарных конечных метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов), также рассчитывались показатели гемодинамики.

Возраст обследуемых больных колебался в пределах 19 до 65 лет, в среднем $35,2 \pm 16,19$ лет. Самая многочисленная возрастная группа: от 21 до 35 лет (72%), группа до 20 лет - 20%, от 36 до 65 лет- 8%. Соотношение мужчин и женщин составило 45% и 55% соответственно. Как среди мужчин, так и среди женщин преобладали лица молодого трудоспособного возраста от 21 до 35 лет.

Гендерные и возрастные особенности обследованных пациентов с гриппом представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Распределение пациентов с различной степенью тяжести гриппозной инфекции в зависимости от пола и возраста

Степень тяжести	Пол	Возраст			Общее количество больных (n=199)
		до 20 лет (n=40)	21-35 лет (n=143)	36-65 лет (n=16)	
Средняя степень тяжести, n=103	мужчины	9	32	5	46
	женщины	12	41	4	57
Тяжелая степень тяжести, n=96	мужчины	9	31	4	44
	женщины	10	39	3	52

Из данных анамнеза пациентов выяснено, что у всех заболевание началось остро, с появления синдрома интоксикации (97,8%), лишь 2,2% пациентов отмечают катаральные симптомы в первые часы болезни.

На следующем этапе работы было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование, целью которого было оптимизировать патогенетическую терапию гриппа и изучить влияние препарата меглюмина натрия сукцинат на течение заболевания, нитроксидагического обмена и гемодинамические параметры у больных гриппом. Рандомизация была проведена методом конвертов.

Для оценки эффективности применения препарата меглюмина натрия сукцинат при гриппозной инфекции различной степени тяжести была проведена рандомизация и сформированы две группы пациентов, которым проводилась различная дезинтоксикационная терапия. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, срокам госпитализации и клинической симптоматике заболевания.

Преморбидный фон наблюдаемых пациентов не был отягощен. Пациентам из групп сравнения были определены показатели центральной и периферической гемодинамики, а также уровень NOx. Исследование вышеназванных показателей проводилось на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е сутки пребывания пациентов в стационаре.

1-я группа - 32 человека, получавшие инфузии полиионных растворов в объеме 800 мл.

2-я группа - 39 человек, получавшие инфузии препарата меглюмина натрия сукцинат в объеме 400 мл + полиионные растворы в объеме 400 мл.

Продолжительность инфузионной терапии составила 3 дня.

Всем больным был назначен препарат озелтамивир в дозе $75 \text{ мг} \times 2$ раза в сутки в течение 5 дней. Для облегчения отхождения мокроты были использованы пероральные муколитики (амброксол $30 \text{ мг} \times 3$ раза в сутки в течение 5 дней) или введение муколитиков и/или бронхолитиков через небулайзер 3 раза в сутки. Из средств симптоматической терапии использовались деконгестанты при симптомах ринита, жаропонижающие препараты, вяжущие препараты, сорбенты при диарее. Препараты и их дозы одинаковы в группах сравнения.

Критериями, использовавшимися для оценки эффективности препарата меглюмина натрия сукцинат, служили следующие параметры: длительность гипертермии, динамика клинического улучшения, динамика улучшения показателей гемодинамики (МСВ и ОПСС) и нитроксидергического обмена (NOx), длительность госпитализации.

Средний возраст пациентов с гриппом в 1-й группе составил $32,2 \pm 3,05$ год, а пациентов 2-й группы - $31,1 \pm 2,55$ год. Интоксикационный синдром при назначении терапии был выраженным у пациентов из обеих групп. Так, температура тела в среднем составила $39,2 \pm 0,10$ °C и $39,3 \pm 0,10$ °C для 1-й и 2-й групп соответственно. Мужчин и женщин в группах было примерно поровну: 1-я группа – 46,8% (15 человек) и 53,1% (17 человек) женщин и мужчин соответственно; 2-я группа - 48,7% (19 человек) и 51,3% (20 человек) женщин и

мужчин соответственно. Все обследуемые пациенты не имели сопутствующей патологии.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем пациентам с гриппозной инфекцией, находившимся на лечении в инфекционном отделении МБУЗ ГКБ № 8 г. Челябинска были назначены общий анализ крови (с определением уровня лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина и посчитана лейкоцитарная формула), общий анализ мочи, определение уровня глюкозы крови в период разгара и период ранней реконвалесценции. Данные лабораторные исследования проводились в клинической и биохимической лабораториях МБУЗ ГКБ № 8 г. Челябинска по стандартным методикам. Для верификации диагноза использовался молекулярно-генетический метод (ПЦР) [67]. ПЦР-диагностика проводилась всем пациентам с гриппом на базе иммунологической лаборатории МБУЗ ГКБ №8 г. Челябинска. Для молекулярно-генетического исследования использовали материал из носоглотки пациентов гриппом, полученный в период разгара заболевания (согласно Клиническим рекомендациям по лабораторной диагностике гриппа и других ОРВИ, 2016 г.).

2.2.2 Расчет гемодинамических параметров

2.2.2.1 Измерение уровня артериального давления по Короткову Н.С.

Артериальное давление (АД) измеряли у больных гриппом в положении лежа ручным сфигмоманометром. Манжета прибора накладывалась на уровне сердца пациента. Систolicеское артериальное давление (САД) отмечали по шкале манометра в тот момент, когда при декомпрессии над артерией в локтевой

ямке выслушивались первые звуковые тоны (1 фаза). Диастолическое артериальное давление (ДАД) определяли по 5 фазе тонов Короткова (исчезновение шумов кровотока).

Мониторирование артериального давления проводилось ежедневно с момента поступления больного гриппом в стационар.

2.2.2.2 Измерение частоты сердечных сокращений

Подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводили у больных гриппом в положении лежа в расслабленном состоянии. Захватывалась кисть пациента таким образом, чтобы прижать лучевую артерию 2, 3, 4 пальцами к лучевой кости и найти место пульсации. После того как место пульсации лучевой артерии было найдено, производился подсчет числа сердечных сокращений в течение 60 секунд. Результаты заносились в медицинскую документацию. Подсчет ЧСС осуществлялся ежедневно вплоть до момента выписки пациента из стационара.

2.2.2.3 Определение пульсового давления

Артериальное пульсовое давление (ПД) определяется как разность между систолическим и диастолическим давлением:

$$\text{ПД} = \text{САД} - \text{ДАД},$$

где САД и ДАД диастолическое и систолическое артериальное давление соответственно (в мм.рт.ст.).

2.2.2.4 Определение ударного объема

Ударный (систолический) объем (УО) рассчитывали по формуле Старра:

$$УО= 100+0,5 \times ПД - 0,6 \times ДАД - 0,6 \times В,$$

где ПД и ДАД – пульсовое и диастолическое давление соответственно (в мм.рт.ст.), В- возраст (в годах).

2.2.2.5 Определение минутного сердечного выброса

Минутный сердечный выброс (МСВ) рассчитывали по формуле Фолкова:

$$МСВ=УО \times ЧСС,$$

где УО – ударный объем (мл); ЧСС - частота сердечных сокращений (уд/мин).

2.2.2.6 Определение среднего динамического давления

Среднее динамическое давление (СДД) рассчитывали по формуле Хикема: СДД=

$$ДАД + 1/3 \times ПД,$$

где ДАД и ПД -диастолическое и пульсовое артериальное давление (в мм.рт.ст.).

2.2.2.7 Определение общего периферического сопротивления сосудов

Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) рассчитывали по формуле Савицкого:

$$ОПСС=СДД \times 1333 \times 60 / МСВ,$$

где СДД – среднее динамическое артериальное давление (в мм.рт.ст.), МСВ - минутный сердечный выброс (мл/мин).

2.2.3 Определение концентрации нитритов и нитратов в сыворотке крови

Забор крови для исследования у всех обследованных лиц проводился натощак. За основу определения нитритов был взят фотометрический метод,

основанный на реакции Грисса [101]. Уровень стабильных метаболитов оксида азота в крови больных гриппом определяли по методу Н.Л. Емченко и соавт. [22] в модификации Э.Н. Коробейниковой [39].

Принцип метода: нитраты определяют в виде нитритов по реакции Грисса после восстановления их губчатым кадмием. Схема определения представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Схема определения нитритов

Реактивы	Опытная проба	Холостая проба
0,5% ZnSO ₄	2,5 мл	2,5 мл
0,1 н. раствор NaOH	0,5 мл	0,5 мл
сыворотка	0,25 мл	
Перемешать, поставить в кипящую баню на 5 минут, охладить		
Буферный реактив	1,0 мл	1,0 мл
Дистиллированная вода	0,5 мл	1,0 мл

Перемешать, центрифугировать 20 минут при 2500 об/мин, 5,0 мл центрифугата холостой пробы +2,5 мл буфера +2,5 мл дистиллированной воды пропускают через кадмиевую колонку (холостая проба), затем 5,0 мл опытной пробы (центрифугат) +2,5 мл буфера +2,5 мл дистиллированной воды также пропускают через колонку со скоростью 5 мл в минуту. Элюируют холостую и опытную пробы дистиллированной водой. Элюат собирают в мерную колбу на 25 мл, так, чтобы в колбе было примерно 15 мл элюата. С холостой и опытной пробой проводят цветную реакцию Грисса. Схема представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Схема цветной реакции Грисса

реактивы	Опытная проба	Холостая проба
0,25% раствор стрептоцида	5,0 мл	5,0 мл
HCl 1:2	1,0 мл	1,0 мл
Перемешать, поставить в темноту на 5 минут		
1% НЭД	1,0 мл	1,0 мл

Довести объем в колбе до 25 мл дистиллированной водой, перемешать и оставить на 10 минут в темноте. Затем фотометрировать при длине волны 540 нм в кюветах с длиной оптического пути 5 см против холостой пробы.

Перед каждой пробой колонку промывают последовательно 5,0 мл 1 н. раствора HCl, 50,0 мл дистиллированной воды и 25,0 мл буфера, разбавленного водой в соотношении 1:9. Чистоту колонки проверяют по холостой пробе, которая не должна иметь оптическую плотность выше 0,1.

Расчет проводят по калибровочному графику, построенному по стандартным растворам NaNO_2 , обработанным как проба. Находят содержание нитратов в мкмоль/мл по формуле

$$C = (A \times V1 \times 5) : (V3 \times V4) \times 48,83 \text{ мкмоль/мл},$$

где А –концентрация нитрат-ионов в фотометрируемом растворе, найденная по калибровочному графику в мкг/мл;

V1 - общий объем безбелкового экстракта в мл;

5 - разведение экстракта после колонки;

V3 - объем образца, взятый для анализа в мл (0,5);

V4 - объем безбелкового экстракта, взятый для анализа (5 мл);

48,83 - коэффициент пересчета мкг/мл в мкмоль/мл с учетом нитратного коэффициента (1,465).

Суммарную концентрацию стабильных конечных метаболитов рассчитывали сложением концентраций нитритов и нитратов. Полученные

показатели приведены в ммоль/л (1мкмоль/мл=1000мкмоль/л, 1 мкмоль/л = 0,001 ммоль/л, соответственно 1 мкмоль/мл=1ммоль/л).

2.2.4 Статистические методы исследования

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программного пакета SPSS Statistics 12.01. автором лично при консультировании кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики ФГБОУ ВО ЮУГМУ (Заведующий кафедрой, кандидат медицинских наук, доцент А.А. Болотов). Описательная статистика количественных переменных включала себя среднее значение признака и ее стандартную ошибку ($M \pm m$). Достоверность межгрупповых различий определялась с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Уилкоксона. Значения считались достоверными при уровне $p < 0,05$. Для оценки связи номинальных переменных использовали таблицы сопряженности. За меру связи признаков принимали коэффициент сопряженности с уровнем статистической значимости $< 0,05$. Корреляционный анализ проводили по Спирмену с вычислением коэффициента ранговой корреляции. Статистически значимым рассчитанный коэффициент принимался при значениях $< 0,05$. Все использованные в работе методы статистической обработки полученных данных соответствуют стандартам, принятым для медико-биологических исследований [18, 23, 52].

Глава 3 Клиническая характеристика больных гриппом

В эпидемические сезоны в течение 2009-2014 г.г. на базе инфекционного отделения МБУЗ ГKB № 8 г. Челябинска находились под наблюдением 199 больных гриппом с различной степенью тяжести. В сезон 2009-2010 г.г. было обследовано 75 человек (37,7 %), в 2010-2011 г.г. – 48 человек (24,1%), в 2011–2012 г.г. –47 человек (23,6%), в сезон 2013-2014 г.г. –29 человек (14,6%).

У обследованных лиц преобладал вирус гриппа типа А: грипп А (H1N1) pdm 09 – 94,5% (188 человек), грипп H3N2–2,5% (5 человек), гриппа В–3% (6 человек). Таким образом, этиологическим агентом гриппа у большинства наблюдаемых пациентов был пандемический вариант вируса гриппа А (H1N1) pdm 09, который обуславливал эпидемический подъем заболеваемости на протяжении всего времени проведения исследования. Кроме того, при анализе эпидемических сезонов гриппа, также заметна преимущественная циркуляция пандемического штамма вируса гриппа. Так, в сезонах 2009-2010 г.г. и 2010-2011г.г. в 100% случаев был типирован вирус гриппа А (H1N1) pdm 09. В эпидемическом сезоне 2011-2012 г.г. по-прежнему превалировал вирус гриппа А (H1N1) pdm 09, но его доля несколько уменьшилась и составила 91,5%, в 8,5% обнаружен грипп типа В. В сезоне 2013-2014 г.г. по-прежнему в циркуляции доминировал вирус гриппа А (H1N1) pdm 09, его доля составила 75,9%, кроме того, отмечалась циркуляция гриппа типов H3N2 (17,2%) и В (6,9%).

Возраст обследуемых больных колебался от 19 до 65 лет ($35,23 \pm 16,19$) лет. Соотношение мужчин и женщин составило 45% и 55% соответственно. Самая многочисленная возрастная группа: от 21 до 35 лет (72%), группа до 20 лет - 20%, от 36 до 65 лет- 8%. Распределение больных по возрастным группам представлено на рисунке 3.1.

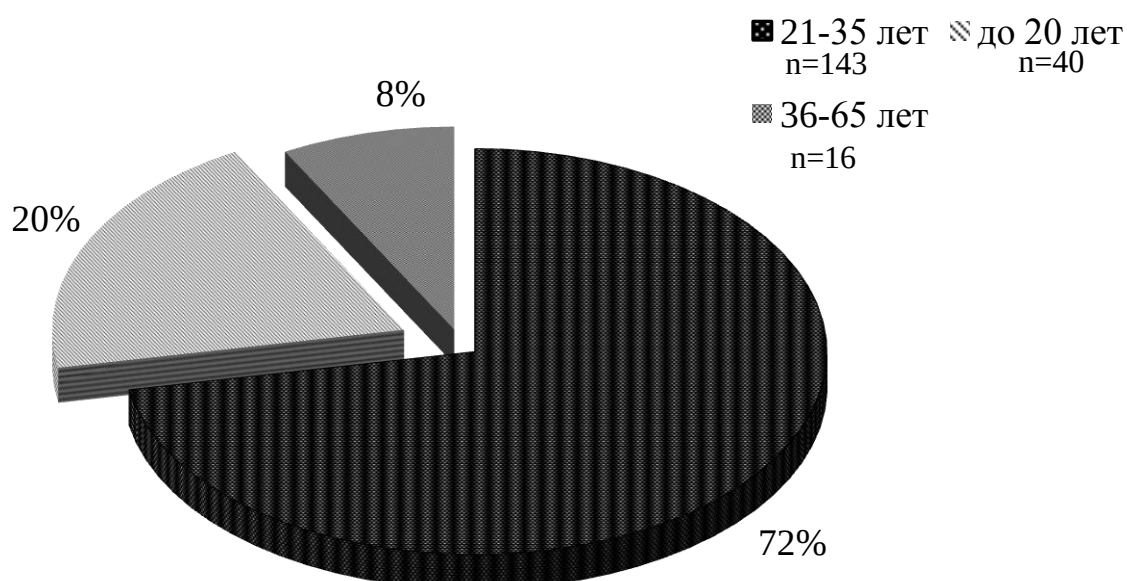


Рисунок 3.1 - Распределение больных по возрастным группам.

Клиническая картина гриппа у всех пациентов была представлена сочетанием интоксикационного и катарально-респираторного синдромов. Характеристика клинических проявлений гриппа отражена в таблице 3.1. Все клинические симптомы оценивались на момент поступления пациента в стационар.

Таблица 3.1 - Характеристика клинических проявлений у наблюдаемых пациентов

Клинические симптомы и синдромы	Частота встречаемости, % (абс. числа количества наблюдаемых пациентов) (n=199)
Лихорадка	100%(199)
Слабость	75,4%(150)
Головная боль	25,1%(50)
Озноб	13%(26)

Миалгии	12,6%(25)
Ринит	61,8%(123)
Фарингит	51,8%(103)
Ларингит	31,2%(62)
Трахеит	54,3%(108)
Геморрагический синдром	1,5%(3)
Диарея	1,5%(3)
Тошнота и/рвота	1,5%(3)

В таблице 3.2 представлены данные об особенностях клинических проявлений гриппа в зависимости от пола пациентов.

Таблица 3.2 - Сравнительная характеристика клинических проявлений гриппа в зависимости от пола пациентов

Клинические симптомы	Пол пациентов		Достоверность различий,р
	Женщины (n=109)	Мужчины (n=90)	
Лихорадка	100%(109)	100%(90)	0,248
Слабость	72,4%(79)	78,8%(71)	0,127
Головная боль	23,9%(26)	26,7%(24)	0,179
Озноб	15,6%(17)	10,0%(9)	0,137
Миалгии	12,8%(14)	12,2%(11)	0,160
Ринит	59,6%(65)	64,4%(58)	0,101
Фарингит	46,7%(51)	57,7%(52)	0,171

Ларингит	31,2%(34)	31,1%(28)	0,159
Трахеит	60,6%(66)	46,7%(42)	0,136
Геморрагический синдром	1,8%(2)	1,1%(1)	0,146
Диарея	0,9%(1)	2,2%(2)	0,110
Тошнота и/рвота	1,8%(2)	1,1%(1)	0,167

Примечание: рассчитана достоверность межгрупповых различий; достоверными считать различия при $p < 0,05$;

Из представленных данных следует, что достоверных гендерных различий по частоте встречаемости различных симптомов и синдромов в клинической картине гриппа нет.

Из данных анамнеза пациентов, выявлено, что у всех заболевание началось остро, с появления интоксикации (98%), лишь 2,0% пациентов отмечают катаральные симптомы в первые часы болезни. При выяснении эпидемиологического анамнеза установлено, что наблюдавшиеся больные от гриппа не были вакцинированы.

86% (171 человек) среди обследуемых больных не имели сопутствующей хронической соматической и инфекционной патологии. У 14% (28 человек) наблюдаемых лиц была зарегистрирована коморбидная патология. 8% (16 человек) госпитализированных пациентов с гриппом отмечали заболевания желудочно-кишечного тракта, а 6% (12 человек) – патологию бронхо-легочной системы (хронический бронхит и бронхиальную астму).

Структура сопутствующей патологии представлена на рисунке 3.2.

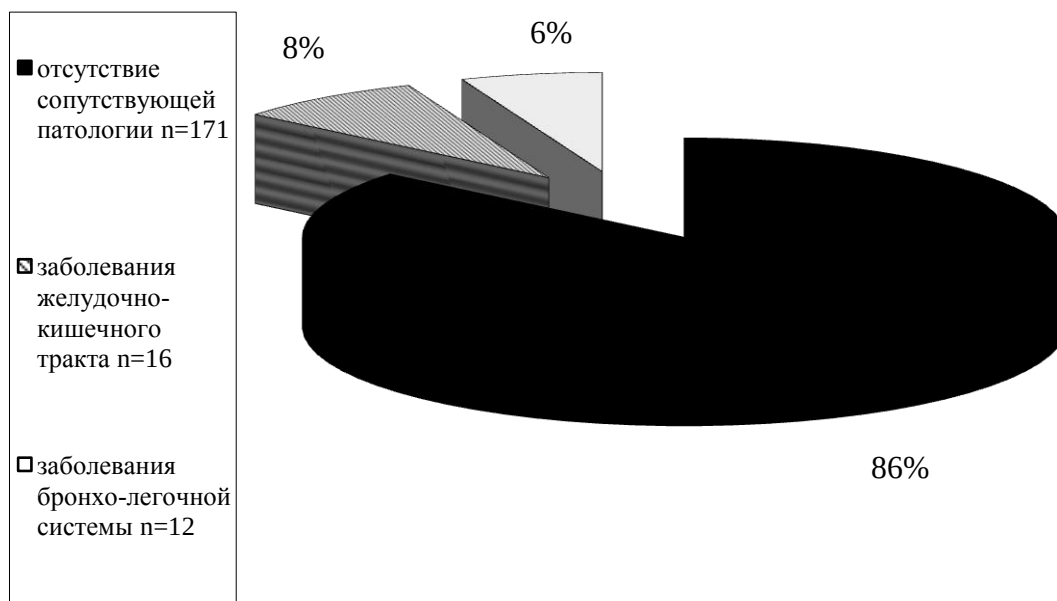


Рисунок 3.2 - Структура сопутствующей патологии у больных гриппом.

У всех пациентов при поступлении в стационар ведущим был интоксикационный синдром. Проявлениями интоксикации при гриппе являлись: лихорадка с ознобом, резкая головная боль с локализацией в лобной и височной областях, миалгии и артралгии, выраженная болезненность при движении глазными яблоками, светобоязнь, слезотечение, резкая слабость. Лихорадка – ведущий симптом интоксикации: ее величина отражает тяжесть течения болезни. Подъем температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$ соответствует легкой степени тяжести гриппа, повышение температуры тела до $39,5^{\circ}\text{C}$ рассматривается среднетяжелое течение гриппозной инфекции, а когда температура тела выше $39,5^{\circ}\text{C}$, заболевание оценивается как тяжелое. Рисунок 3.3 отражает распределение пациентов гриппом в зависимости от степени тяжести.

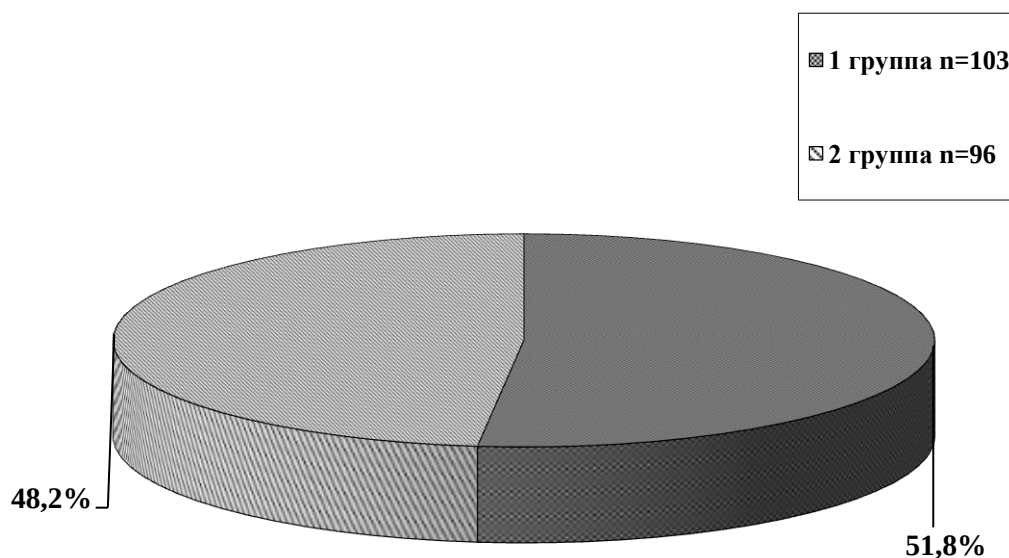


Рисунок 3.3 - Распределение больных по степени тяжести в зависимости от высоты лихорадки.

Выраженность интоксикационного синдрома оценивалась по жалобам больных на слабость, снижение аппетита, озноб, головную боль, боль в мышцах и суставах, снижение аппетита, тошноту и/или рвоту. При объективном обследовании пациенты чаще предъявляли жалобы на слабость (75,4 %-150 человек), головную боль в лобной и височной областях (25,1%-50 человек), озноб (13,1%-26 человек), боль в мышцах и суставах (12,6%-25 человек). Кроме того, при выраженной головной боли отмечались тошнота и/или рвота у (1,5%) пациентов, однако менингеальных симптомов не отмечалось, что расценивалось как проявление интоксикации. Интоксикационный синдром доминировал с первых часов болезни и был ведущим в клинической симптоматике у 98% пациентов (195 человек).

Катарально-респираторный синдром был представлен симптомами и синдромами соответственно уровню поражения респираторного тракта. Симптомы ринита отмечали 123 человека (61,8%), у 108 человек (54,3%) грипп протекал с проявлениями трахеита, к которым относились жалобы больных на сухой надсадный кашель, боль и першение за грудиной при кашле и дыхании.

Проявления фарингита и ларингита были отмечены у 103 (51,8%) и у 62 (31,2%) пациентов гриппом соответственно. Присоединялись вышеназванные клинические проявления в среднем на 3 день болезни.

Диарея регистрировалась в 1-4сутки от начала заболевания в сочетании с интоксикационным и катарально-респираторным синдромами. Купировалась диарея за 1-3 суток без назначения какой-либо антидиарейной терапии. При этом бактериологическое и вирусологическое исследования кала были отрицательными. Диарея как проявление гриппа была выявлена в 1,5% случаев.

У 1,5% больных гриппом развивался геморрагический синдром. Геморрагические проявления в виде носовых кровотечений отмечались как на догоспитальном этапе, так и на этапе госпитализации пациентов гриппозной инфекцией.

В зависимости от степени тяжести пациенты были распределены на 2 группы:

- 1) 1-я группа-103 человека с гриппом средней степени тяжести;
- 2) 2-я группа-96 человек с гриппом тяжелого течения.

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, полу, срокам госпитализации, наличию сопутствующих заболеваний.

При проведении сравнительного анализа клинической симптоматики у больных гриппом различной степени тяжести отмечено, что при поступлении у пациентов обеих групп наблюдались сходные клинические симптомы: слабость, головная боль, боль в мышцах и суставах, заложенность носа, боль в горле, кашель, чувство заложенности в груди, осиплость голоса, носовые кровотечения. В таблице 3.3 представлены основные симптомы гриппа сравниваемых групп.

Таблица 3.3 - Сравнительная характеристика клинических проявлений гриппа в зависимости от степени тяжести

Клинические симптомы	Группа пациентов (в зависимости от степени тяжести)		Достоверность различий, р
	1-я группа (n=103)	2-я группа (n=96)	
Лихорадка	100,0%(109)	100,0%(96)	0,182
Слабость	75,7%(78)	75,0%(72)	0,123
Головная боль	27,2%(28)	22,9%(22)	0,098
Озноб	13,6%(14)	12,5%(12)	0,156
Миалгии	13,6%(14)	11,5%(11)	0,138
Ринит	66,0%(68)	57,3%(55)	0,101
Фарингит	51,5%(53)	52,1%(50)	0,150
Ларингит	33,0%(34)	29,1%(28)	0,178
Трахеит	56,3%(58)	52,0%(50)	0,098
Геморрагический синдром	1,0%(1)	2,0%(2)	0,167
Диарея	1,0%(1)	2,0%(2)	0,086
Тошнота и/или рвота	1,9%(2)	1,0%(1)	0,112

Примечание: рассчитана достоверность межгрупповых различий; достоверными считать различия при $p < 0,05$;

Продолжительность лихорадки как основного симптома общей интоксикации в группах сравнения представлена на рисунке 3.4. У пациентов со средней степенью тяжести в 10,6% случаев (11 человек) нормализация

температуры тела наблюдалась уже на первые сутки пребывания больного в стационаре после проведения дезинтоксикационной терапии. В подавляющем большинстве случаев нормализация температуры тела происходила на 2-4 сутки. На второй день пребывания в стационаре нормальную температуру тела отмечали 18 человек, на третий день почти половина больных-50 человек, на четвертый-19 человек, и на пятый лишь 5 человек. Таким образом, средняя продолжительность лихорадочного периода у пациентов 1-й группы составила $2,8 \pm 0,38$ суток, ($p < 0,05$).

У больных гриппом, которые были отнесены ко второй группе, длительность лихорадки была больше. Так, ни один пациент не отметил нормализацию температуры тела в течение первых суток пребывания в стационаре, на вторые и третьи сутки нормальную температуру отметили 7 и 13 человек соответственно. В основном купирование лихорадки происходило на 4-5 сутки пребывания больного в стационаре: 41 человек – на 4-е сутки, 35 человек – на 5-е сутки. Средняя продолжительность лихорадочного периода у больных с тяжелым течением гриппа составила $4,3 \pm 0,18$ суток, ($p < 0,05$). Была установлена зависимость между сроками нормализации температуры тела и степенью тяжести гриппозной инфекции исходя из коэффициента сопряженности с уровнем статистической значимости $< 0,05$.

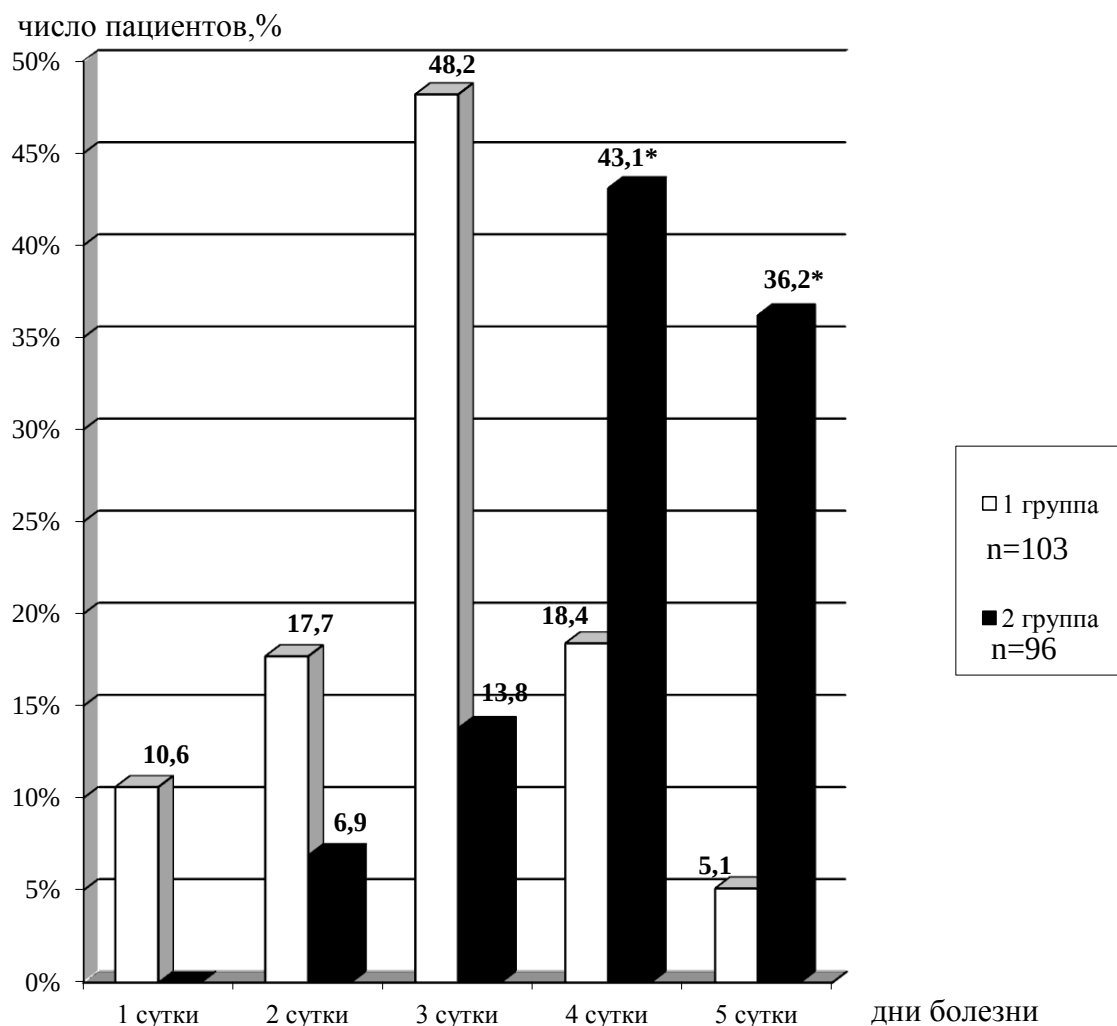


Рисунок 3.4 - Сроки нормализации температуры тела у пациентов 1-й и 2-й групп наблюдения: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, * $p < 0,05$. Средняя продолжительность лихорадки для 1-й группы- $2,8 \pm 0,38$ суток, для 2-й- $4,3 \pm 0,18^*$ суток.

Сроки купирования других симптомов также отличались у пациентов обеих групп.

Головная боль среди пациентов со средней степенью тяжести наблюдалась у 34 человек, среди пациентов с тяжелым течением гриппа - у 16 человек. Больные 1-й группы в подавляющем большинстве случаев (58,8%) отмечали, что головная боль купировалась в течение первых суток пребывания в стационаре.

35,3% пациентов не предъявляли жалоб на головную боль уже с третьих суток пребывания в стационаре, и лишь у 5,9% больных данный симптом сохранялся в течение 3-х суток. Средняя продолжительность головной боли у пациентов 1-й группы составила $1,5 \pm 0,18$ суток. Иная картина наблюдалась у пациентов из 2-й группы. Отмечалось более позднее купирование данного симптома, а именно: более половины больных (56,3%) отметили, что головная боль перестала беспокоить с четвертых суток пребывания в стационаре. У 24,9% пациентов головная боль сохранялась в течение 4-х суток пребывания в стационаре, и лишь у 18,8% отмечалось купирование данного симптома на 2-е сутки. Головная боль сохранялась у лиц с тяжелым течением гриппа в течение $2,8 \pm 0,12$ суток, ($p < 0,05$). Рисунок 3.5 иллюстрирует выявленные отличия.

Рассчитанный коэффициент сопряженности с уровнем статистической значимости $< 0,05$ показывает, что продолжительность головной боли зависит от степени тяжести гриппа.

число пациентов, %

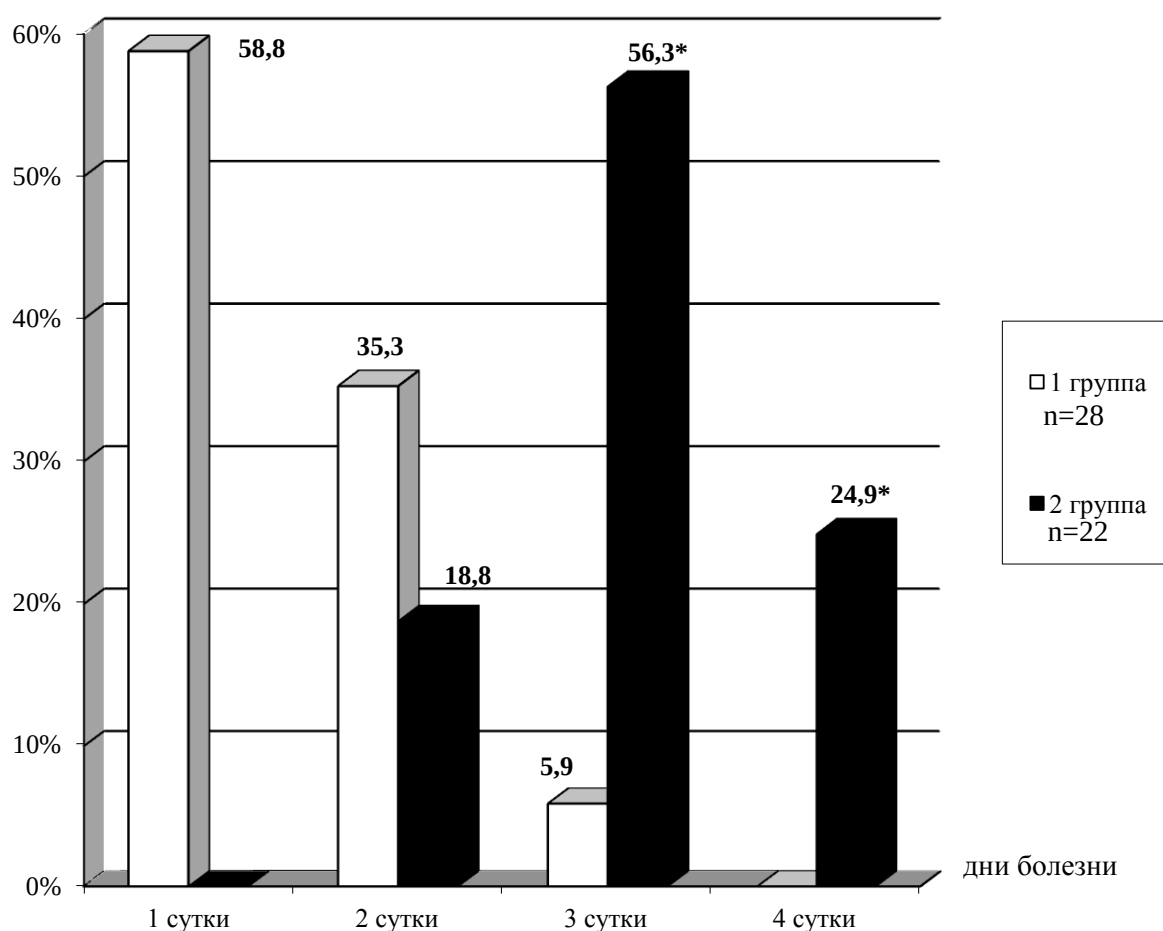


Рисунок 3.5 - Продолжительность головной боли у пациентов с гриппозной инфекцией в зависимости от степени тяжести: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, * $p < 0,05$. Средняя продолжительность головной боли для 1-й группы- $1,5 \pm 0,18$ суток, для 2-й- $2,8 \pm 0,12^*$ суток.

Проведена оценка одного из симптомов интоксикации - миалгии. У пациентов в группах сравнения имелись существенные различия по срокам купирования данного симптома. Так, у пациентов со средней степенью тяжести течения гриппа длительность миалгии составила $1,6 \pm 0,21$ суток, а у больных с гриппом тяжелого течения продолжительность миалгии была вдвое больше и составила $3,6 \pm 0,35$ суток, ($p < 0,05$). Таким образом, была выявлена зависимость между продолжительностью миалгии у больных гриппом и степенью тяжести, что иллюстрирует коэффициент сопряженности со статистической значимостью

$<0,05$. Рисунок 3.6 иллюстрирует сроки купирования мышечной боли у больных гриппом в зависимости от степени тяжести заболевания.

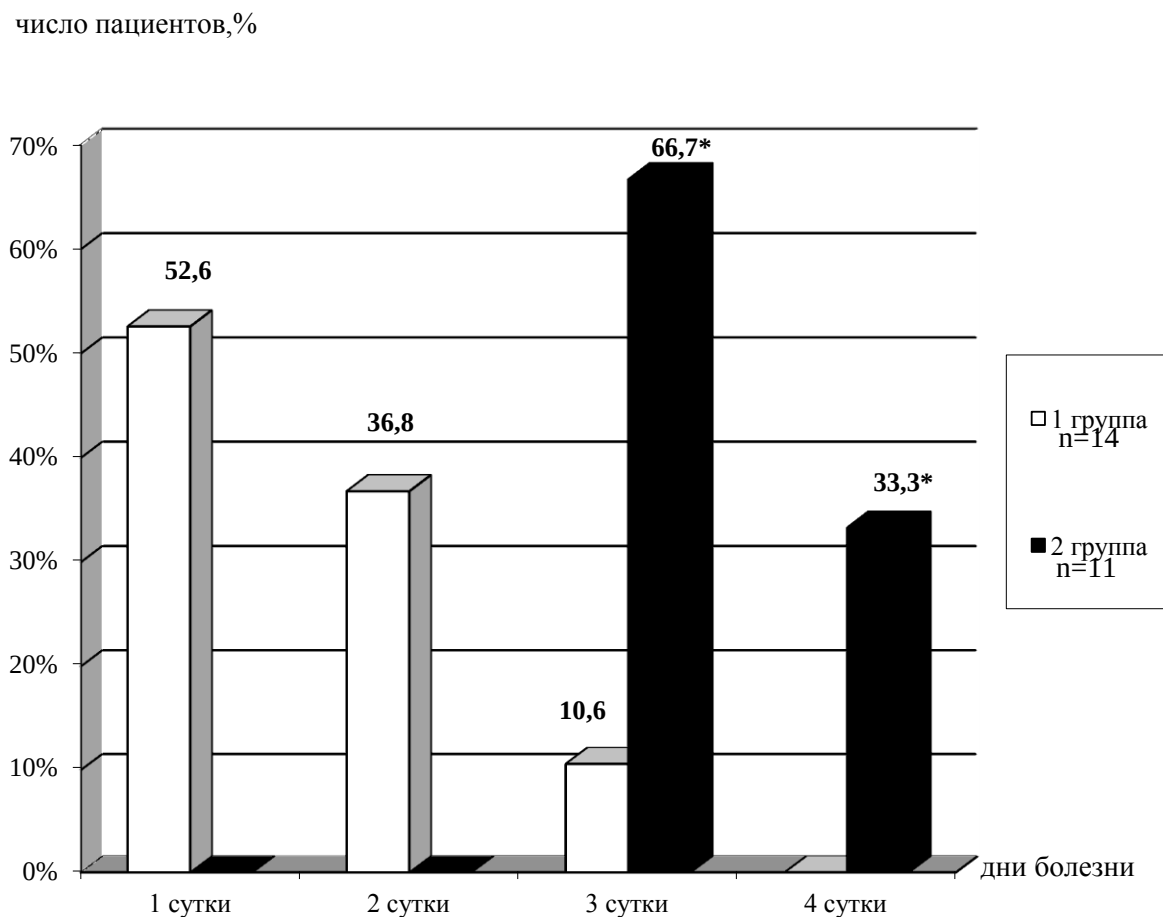


Рисунок 3.6 - Сроки купирования миалгии в зависимости от степени тяжести гриппозной инфекции: рассчитана достоверность межгрупповых различий; достоверными считать различия при $p < 0,05$, * $p < 0,05$. Средняя продолжительность миалгии для 1-й группы $-1,6 \pm 0,21$ суток, для 2-й $-3,6 \pm 0,35^*$ суток.

Катарально-респираторный синдром был отмечен у всех больных гриппом. Признаки ринита были выявлены у 68 пациентов со средней степенью течения гриппа и у 55 человек с тяжелым течением заболевания. Установлено, что у лиц в 1-й группе явления ринита купировались быстрее: в большинстве случаев у этих больных заложенность носа сохранялась в течение 3-4 дней с момента

госпитализации. В среднем продолжительность ринита составила $3,4 \pm 0,16$ суток. У пациентов с тяжелым течением гриппозной инфекции явления ринита сохранялись дольше и, в основном, были купированы на 4-5 день пребывания в стационаре. В среднем продолжительность ринита у лиц данной группы составила $4,5 \pm 0,28$ суток, ($p < 0,05$). Было установлено, что продолжительность симптомов ринита зависит от степени тяжести гриппозной инфекции (коэффициент сопряженности $< 0,05$). На рисунке 3.7 представлена динамика симптомов ринита у лиц сравниваемых групп.

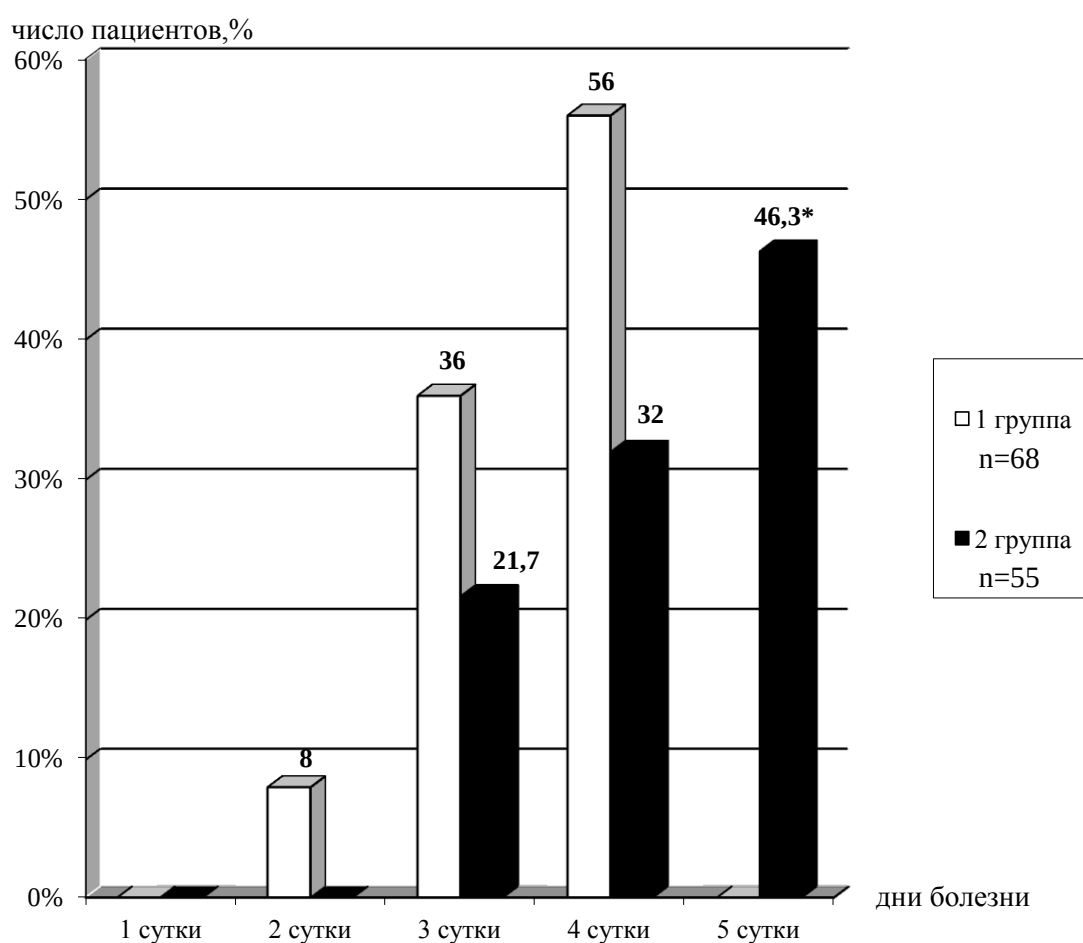


Рисунок 3.7 - Продолжительность симптомов ринита у пациентов гриппозной инфекцией из групп сравнения: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, *- $p < 0,05$; Средняя продолжительность ринита для 1-й группы- $3,4 \pm 0,16$ суток, для 2-й- $4,5 \pm 0,28^*$ суток.

Симптомы фарингита в разгар гриппа отмечали 53 человека (51,5%) со средней степенью тяжести и 50 человек (52,1%) с тяжелым течением гриппа. Пациентов 1-й группы предъявляли жалобы на симптомы фарингита в среднем $3,2 \pm 0,28$ суток. В большинстве случаев признаки фарингита купировались к 3 дню пребывания в стационаре у лиц со среднетяжелым течением гриппозной инфекции. У пациентов с более тяжелым течением гриппа сроки купирования данного проявления гриппа были продолжительнее и составили $4,5 \pm 0,22$ суток. При установлении зависимости между продолжительностью фарингита и степенью тяжести гриппозной инфекции был получен коэффициент сопряженности с уровнем статистической значимости $< 0,05$, что свидетельствует о взаимосвязи данных признаков.

Продолжительность фарингита у больных гриппом представлена на рисунке 3.8.

число пациентов, %

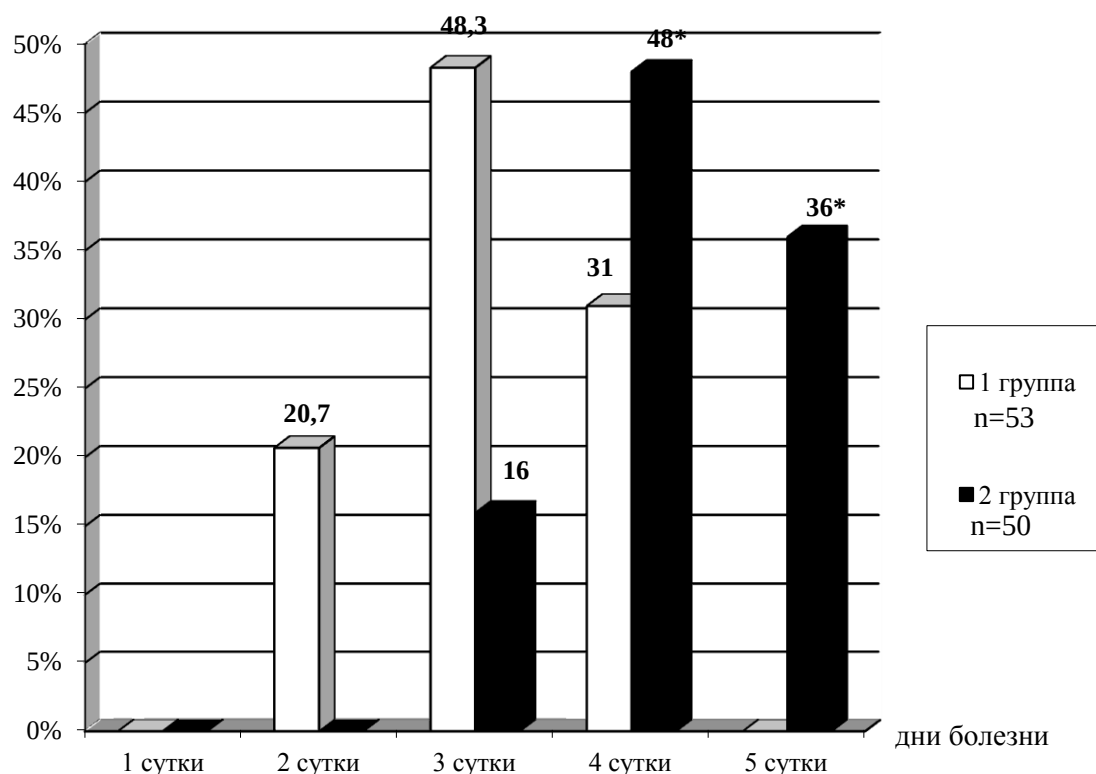


Рисунок 3.8 - Продолжительность фарингита у пациентов гриппозной инфекцией из групп сравнения: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, * $-p < 0,05$. Средняя продолжительность ринита для 1-й группы- $3,2 \pm 0,28$ суток, для 2-й- $4,5 \pm 0,22^*$ суток.

При поступлении в стационар симптомы трахеита беспокоили 56,3% пациентов со среднетяжелым течением гриппа и 52% наблюдаемых лиц с тяжелым течением заболевания.

Пациенты 1-й группы отмечали, что проявления поражения трахеи у них сохранялись в среднем $4,4 \pm 0,43$ суток. В большинстве случаев больные гриппом отмечали симптомы трахеита в течение 4-5 дней нахождения в стационаре (55,1%-4 дня и 26,2%-5 дней). У пациентов, госпитализированных с гриппом более тяжелого течения, кашель сохранялся дольше, и в среднем продолжительность составила $6,2 \pm 0,25$ суток, ($p < 0,05$). Установлено, что продолжительность кашля

зависит от степени тяжести гриппозной инфекции, согласно рассчитанному коэффициенту сопряженности с уровнем статистической значимости $< 0,05$.

Сроки купирования симптомов трахеита у пациентов гриппом из групп сравнения представлены на рисунке 3.9.

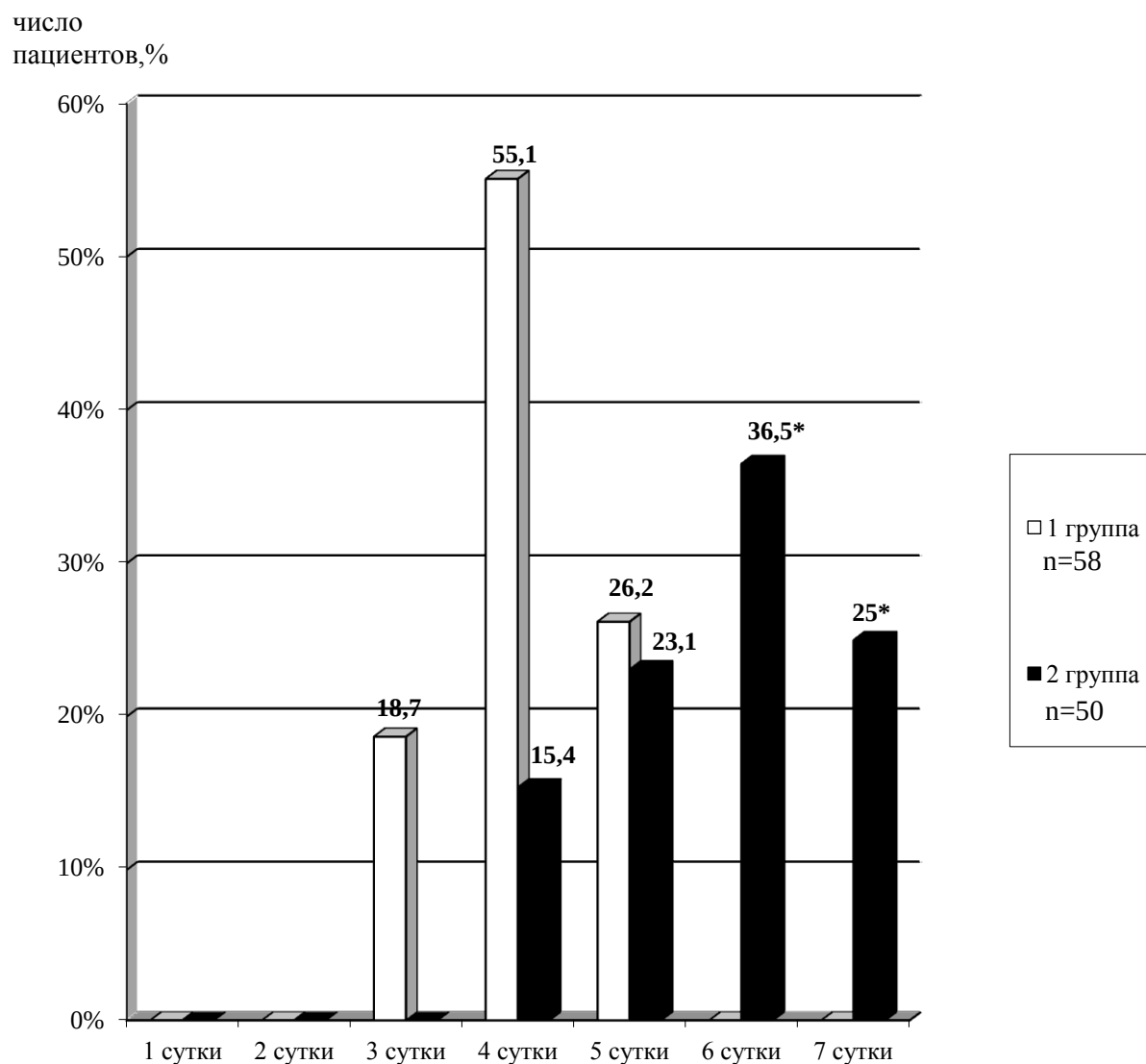


Рисунок 3.9 - Продолжительность трахеита у больных гриппом из групп сравнения: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, * - $p < 0,05$. Средняя продолжительность трахеита для 1-й группы - $4,4 \pm 0,43$ суток, для 2-й - $6,2 \pm 0,25^*$ суток.

При анализе продолжительности госпитализации больных установлено, что срок пребывания в стационаре пациентов с гриппом средней степени тяжести составил $5,6 \pm 0,25$ суток. А у лиц с более тяжелым течением гриппозной инфекции - $7,2 \pm 0,18$ суток, ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные о клинических проявлениях гриппа соответствуют имеющимся в описании стандартизированного пациента с гриппозной инфекцией. В работе показано, что достоверных гендерных различий по частоте встречаемости различных симптомов и синдромов при гриппе не выявлено. Анализ клинической симптоматики показал сходство в клиническом течении средней и тяжелой степеней тяжести, однако, установлено, что длительность проявлений интоксикационного и катарально-респираторного синдромов определяется степенью тяжести гриппозной инфекции.

Глава 4 Гемодинамический профиль у больных гриппом

Для решения поставленных задач был проведен анализ состояния сердечно-сосудистой системы у больных гриппом и проанализированы изменения показателей гемодинамического профиля в зависимости от степени тяжести заболевания.

Значение основных гемодинамических показателей у наблюдаемых лиц в период разгара гриппа и в периоде ранней реконвалесценции, а также у лиц контрольной группы представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 - Гемодинамические параметры у больных гриппом и у лиц группы контроля

Параметры	Значение у лиц контрольной группы (n=35)	Значение у больных при поступлении (n=199)	Значение у больных при выздоровлении (n=199)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
САД, мм.рт.ст.	120,5±2,89	120,2±2,80	120,6±2,60	P ₁₋₂ =0,078 P ₁₋₃ =0,098 P ₂₋₃ =0,065
ДАД, мм.рт.ст.	79,5±2,35	74,7±2,30	78,0±2,55	P ₁₋₂ =0,088 P ₁₋₃ =0,068 P ₂₋₃ =0,075
ЧСС, уд/ мин	74,0±2,78	96,1±2,43	69,4±2,09	P₁₋₂=0,008 P ₁₋₃ =0,077 P₂₋₃=0,015
ПД, мм.рт.ст.	41,7±0,67	43,5±0,90	42,5±0,89	P ₁₋₂ =0,180 P ₁₋₃ =0,097 P ₂₋₃ =0,150
УО, мл	54,8±1,87	55,6±1,89	52,8±1,74	P ₁₋₂ =0,280 P ₁₋₃ =0,197

				$P_{2-3}=0,250$
МСВ, мл/мин	$3567,7 \pm 178,45$	$5326,1 \pm 148,40$	$3662,3 \pm 189,80$	$P_{1-2}=0,004$ $P_{1-3}=0,177$ $P_{2-3}=0,003$
СДД, мм.рт.ст.	$95,9 \pm 3,98$	$89,9 \pm 3,15$	$92,2 \pm 4,42$	$P_{1-2}=0,182$ $P_{1-3}=0,167$ $P_{2-3}=0,155$
ОПСС, $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$	$2187,5 \pm 136,89$	$1454,0 \pm 98,30$	$2110,0 \pm 152,79$	$P_{1-2}=0,024$ $P_{1-3}=0,177$ $P_{2-3}=0,013$

Примечание: P_{1-2} - достоверность значений параметров наблюдаемой группы в период разгара рассчитана относительно таковых контрольной группы; P_{1-3} – достоверность значений параметров наблюдаемой группы в период ранней реконвалесценции рассчитана относительно таковых контрольной группы; P_{2-3} – достоверность значений параметров в период разгара рассчитана относительно таковых в период ранней реконвалесценции; различия считать достоверными при $p < 0,05$.

Из таблицы 4.1 следует, что значения систолического артериального давления, диастолического артериального давления, пульсового давления, ударного объема сердца, среднего динамического давления сопоставимы в разные периоды заболевания гриппом и с уровнями аналогичных показателей у условно здоровых лиц, ($p > 0,05$).

У пациентов при поступлении в стационар наблюдалась выраженная тахикардия: в среднем $96,1 \pm 2,43$ уд/мин. Частота сердечных сокращений более 80 уд/мин встречалась в 88% случаев. Уровень систолического давления регистрировался в пределах от 90 до 180 мм. рт. ст. (в среднем $120,2 \pm 2,80$) мм. рт. ст. Значение этого показателя гемодинамики снижалось ниже 110 мм. рт. ст. всего в 9% случаев, а у 60% больных оставалось в пределах нормы. Диастолическое артериальное давление имело тенденцию к снижению, составляя от 60 до 110 мм. рт. ст. (в среднем $74,7 \pm 2,30$) мм. рт. ст., у 78% пациентов данный показатель был ниже 80 мм. рт. ст. Но тем не менее он был сопоставим с таковым при выздоровлении и у лиц контрольной группы. Среднее динамическое давление у

больных гриппом при поступлении составляло от 70 до 130 мм. рт. ст. (в среднем $89,9 \pm 3,15$) мм. рт. ст., пульсовое давление находилось в пределах от 30 до 80 мм. рт. ст. (в среднем $45,5 \pm 0,90$) мм. рт. ст., значение ударного объема находилось в пределах от 20,6 до 77 мл (в среднем $55,6 \pm 1,89$) мл и данные величины практически не отличались от таковых в период ранней реконвалесценции и в группе контроля. Наиболее выраженные изменения наблюдались при оценке значений минутного сердечного выброса (МСВ) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). Значение МСВ у пациентов с гриппом в начальном периоде болезни колебалось в пределах от 1984 до 9456 мл и в среднем составило $5326,1 \pm 148,40$ мл, что значительно отличало этот показатель от значений этого параметра при выздоровлении и у лиц группы контроля. На рисунке 4.1 отражен уровень МСВ в различные периоды гриппа и у лиц группы контроля.

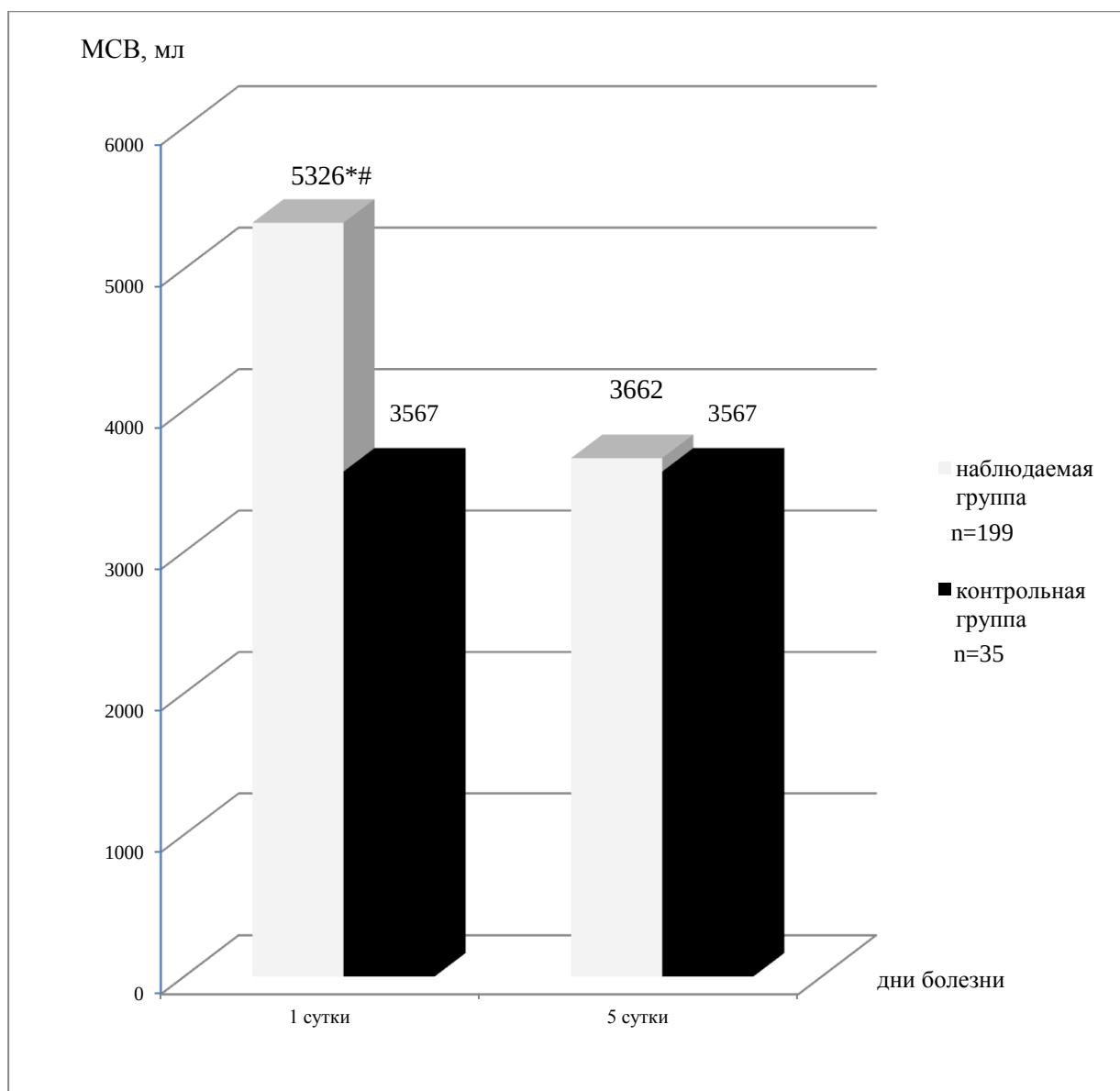


Рисунок 4.1 - Уровень МСВ в различные периоды гриппа и у лиц группы контроля: *-достоверность значений рассчитана относительно таковых у лиц контрольной группы, $p < 0,05$. #-достоверность значений в период разгара гриппа рассчитана относительно таковых в период ранней реконвалесценции, $p < 0,05$.

Увеличение минутного сердечного выброса было обусловлено, в значительной степени, учащением частоты сердечных сокращений, а не величиной ударного объема.

Параметры интегрального показателя - общего периферического сопротивления сосудов у больных гриппом оказались наиболее измененными. Колебания величины ОПСС на высоте выраженности интоксикации при гриппе

находились в пределах от 648 до 4837 ($1454,0 \pm 98,30$) $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$. Уровни ОПСС в различные периоды гриппа и у лиц группы контроля показаны на рисунке 4.2.

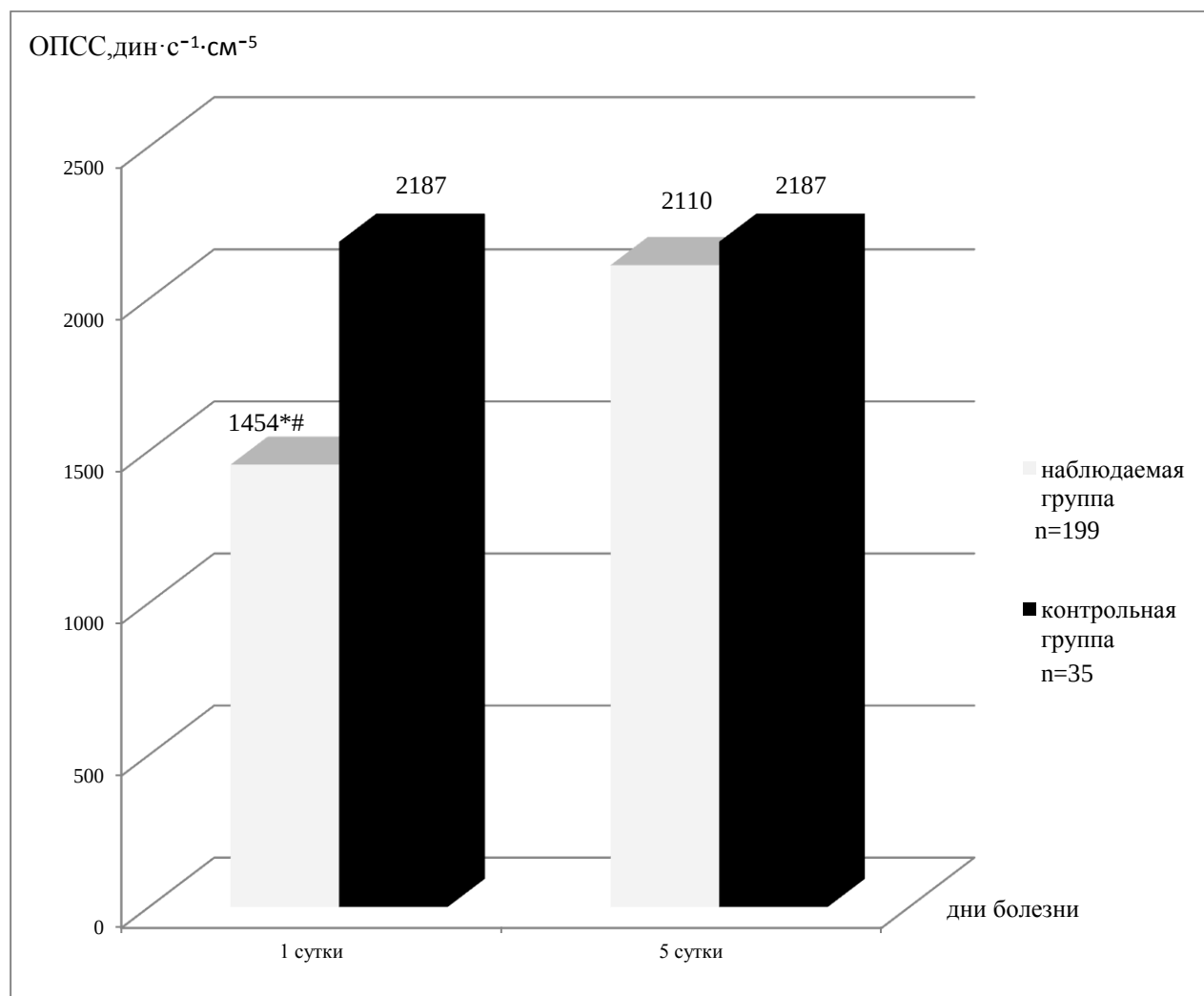


Рисунок 4.2 - Уровень ОПСС в различные периоды гриппа и у лиц группы контроля: *-достоверность значений рассчитана относительно таковых у лиц контрольной группы, $p < 0,05$. #-достоверность значений в период разгара гриппа рассчитана относительно таковых в период ранней реконвалесценции, $p < 0,05$.

Таким образом, имелись достоверные отличия ($p < 0,05$) у больных гриппом при анализе величин МСВ и ОПСС в разные периоды болезни. В начале заболевания снижение показателя ОПСС на 20% регистрировалось у большинства пациентов (87%) по сравнению с периодом выздоровления и контрольной группой.

Вероятно, возникающие гемодинамические нарушения приводят к компенсаторной активации симпатико-адреналовой системы с увеличением продукции катехоламинов, о чем можно судить по увеличению частоты сердечных сокращений. Так у наблюдаемых пациентов на высоте гриппозной интоксикации среднее значение ЧСС увеличивалось на 29, 7%, и сопровождалось подъемом показателя минутного сердечного выброса на 33% и снижением общего периферического сопротивления сосудов на 33,5%. Таким образом, происходит гипердинамический тип изменений показателей кровообращения.

4.1 Изменение гемодинамических параметров в зависимости от степени тяжести гриппа

Изменение показателей гемодинамики у больных с разной степенью тяжести и в разные периоды болезни представлены в таблицах 4.2 и 4.3.

Таблица 4.2 - Показатели гемодинамики у лиц гриппом различной степени тяжести в период разгара

Параметры	1-я группа (n=103)	2-я группа (n=96)	Достоверность, р
САД, мм.рт.ст.	121,8±0,97	116,3±0,81	0,036
ДАД, мм.рт.ст.	75,7±0,27	72,4±0,10	0,041
ЧСС, уд/ мин	94,3±1,28	101,1±1,14	0,015
ПД, мм.рт.ст.	46,1±0,47	46,9±0,61	0,130
УО, мл	54,9±2,46	57,0±2,82	0,089
МСВ,мл/мин	5147,0±98,16	5771,2±93,32	0,029
СДД,мм.рт.ст.	91,0±0,62	87,1±0,55	0,047
ОПСС,дин·с ⁻¹ ·см ⁻⁵	1513,4±30,37	1308,2±34,02	0,048

Примечание: рассчитана достоверность межгрупповых различий; достоверными считать различия при $p < 0,05$.

Таблица 4.3 - Показатели гемодинамики у лиц гриппом различной степени тяжести в период ранней реконвалесценции

Параметры	1-я группа (n=103)	2-я группа (n=96)	Достоверность, р
САД, мм.рт.ст.	120,2±1,40	121,4±1,25	0,084
ДАД, мм.рт.ст.	77,8±0,88	78,5±1,57	0,140
ЧСС, уд/ мин	69,6±1,91	68,96±1,51	0,078
ПД, мм.рт.ст.	42,44±0,86	43,0±0,93	0,076
УО, мл	52,6±1,07	53,4±1,42	0,087
МСВ, мл/мин	3653,7±75,23	3686,3±63,08	0,088
СДД, мм.рт.ст.	91,9±1,65	92,8±1,72	0,098
ОПСС, $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$	2095,5±93,16	2145,4±99,70	0,094

Примечание: рассчитана достоверность межгрупповых различий; достоверными считать различия при $p < 0,05$.

Как следует из таблицы 4.3 достоверных различий ($p > 0,05$) в значениях определяемых показателей при выздоровлении в разных группах не выявлено. Значения систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, пульсового и среднего динамического давления, ударного объема, минутного сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов были сопоставимы у пациентов из групп сравнения. В период разгара заболевания достоверно отличались ($p < 0,05$) у пациентов с различной степенью тяжести следующие показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, среднее динамическое давление, минутный сердечный выброс, общее периферическое сопротивление сосудов.

Как видно из рисунка 4.3, показатели систолического и диастолического артериального давления имели различия в зависимости от степени тяжести. При более тяжелом течении гриппозной инфекции значение систолического артериального давления было снижено и колебалось от 90 до 160 мм. рт. ст. (в

среднем $116,3 \pm 0,81$) мм. рт. ст., в то время как при средней степени тяжести гриппа остается в пределах нормальных значений (в среднем $121,8 \pm 0,97$) мм. рт. ст., ($p < 0,05$). Снижение САД менее 110 мм. рт. ст отмечалось в 11% случаев у лиц в 1-й группе и в 23% случаев у лиц во 2-й группе.

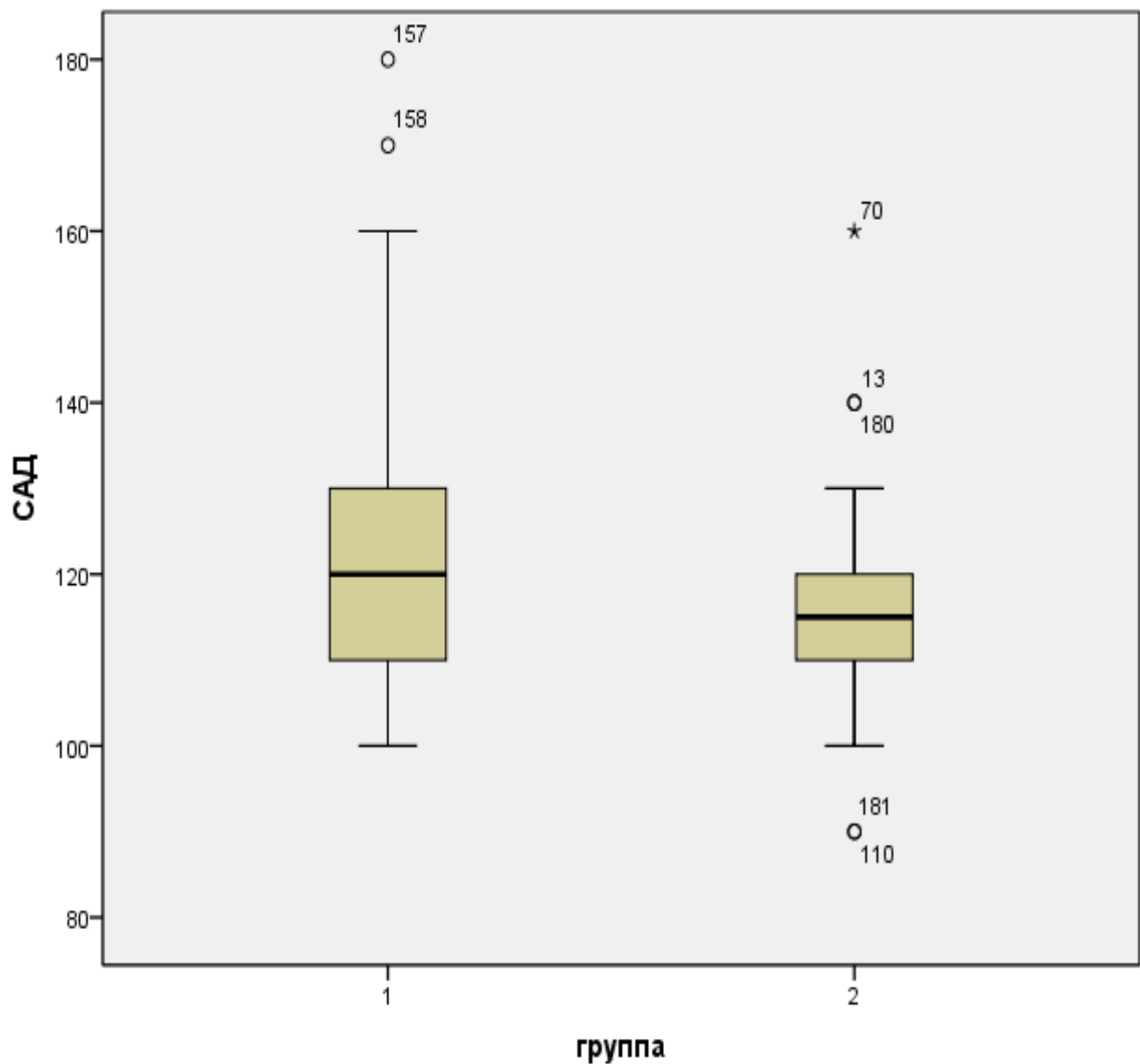


Рисунок 4.3 - Уровни САД (мм. рт. ст.) у пациентов гриппом с различной степенью тяжести в период разгара: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, *- $p < 0,05$. 1-я группа $n=103$, 2-я группа $n=96$.

Диастолическое артериальное давление имело более существенную тенденцию к снижению. Значения данного показателя достоверно отличались у пациентов с различной степенью тяжести гриппозной инфекции. ДАД колебалось от 60 до 110 мм. рт. ст. у лиц 1-й группы (в среднем $75,7 \pm 0,27$) мм. рт. ст. и от 60 до 90 мм. рт. ст. у пациентов 2-й группы (в среднем $72,4 \pm 0,10$) мм. рт. ст., ($p < 0,05$) (рисунок 4.4).

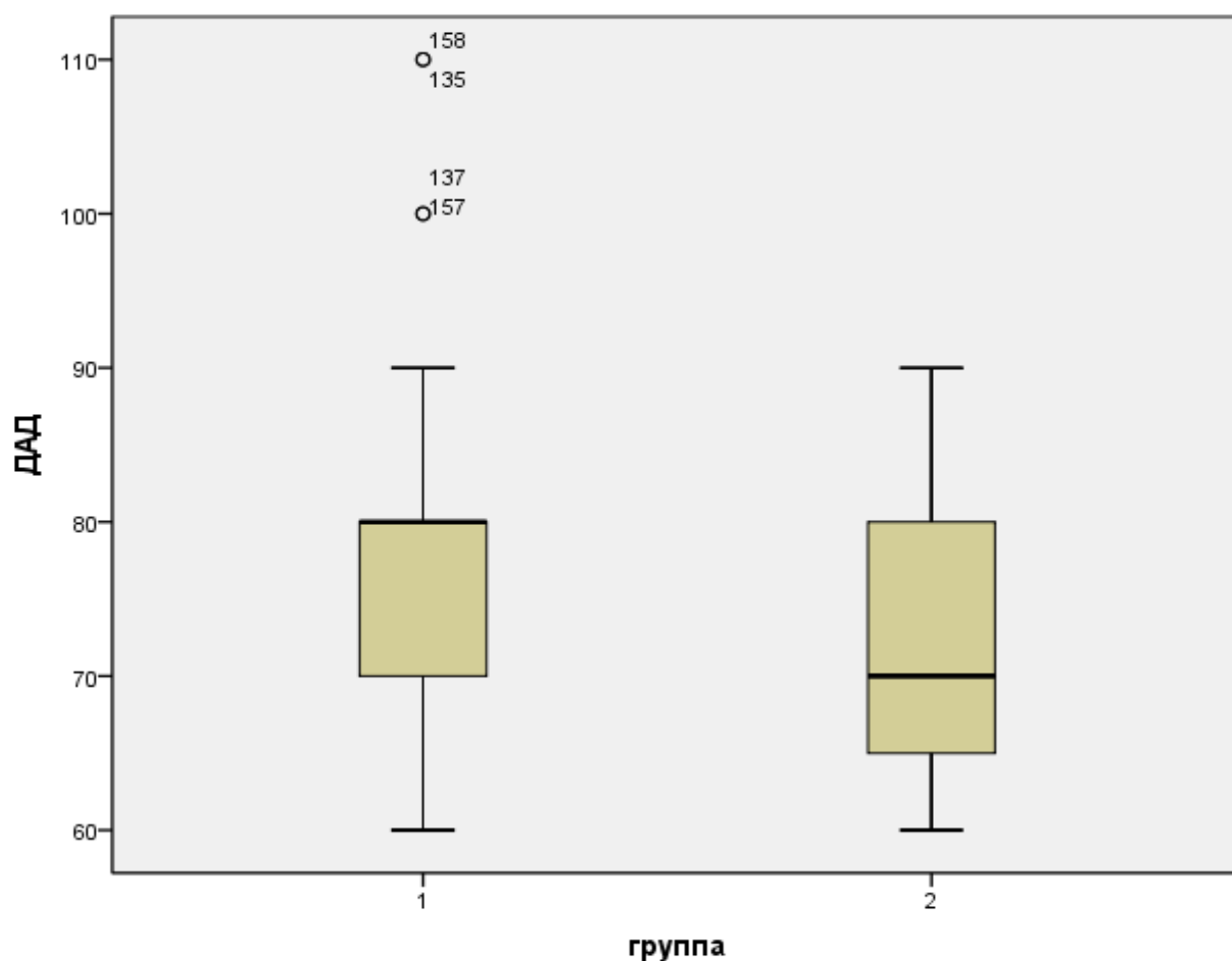


Рисунок 4.4 - Уровни ДАД (мм.рт.ст.) у пациентов гриппом с различной степенью тяжести в период разгара: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, *- $p < 0,05$. 1-я группа $n=103$, 2-я группа $n=96$.

Тахикардия у больных с гриппозной инфекцией в начальном периоде болезни была выраженной. Значения ЧСС достоверно различались между группами. На высоте интоксикации у пациентов тяжелой степени тяжести ЧСС регистрировалась от 82 до 120 уд/ мин (в среднем $101,1 \pm 1,14$) уд/мин, в то время как при средней степени тяжести этот показатель находился в пределах от 64 до 120 уд/ мин (в среднем $94,3 \pm 1,28$) уд/мин, ($p < 0,05$). У всех пациентов с тяжелым течением гриппа регистрировалось учащение частоты сердечных сокращений более 80 уд/ мин., в то время как при гриппе средней степени тяжести тахикардия отмечалась лишь в 76% случаев. На рисунке 4.5 представлены значения ЧСС у пациентов гриппом из групп сравнения.

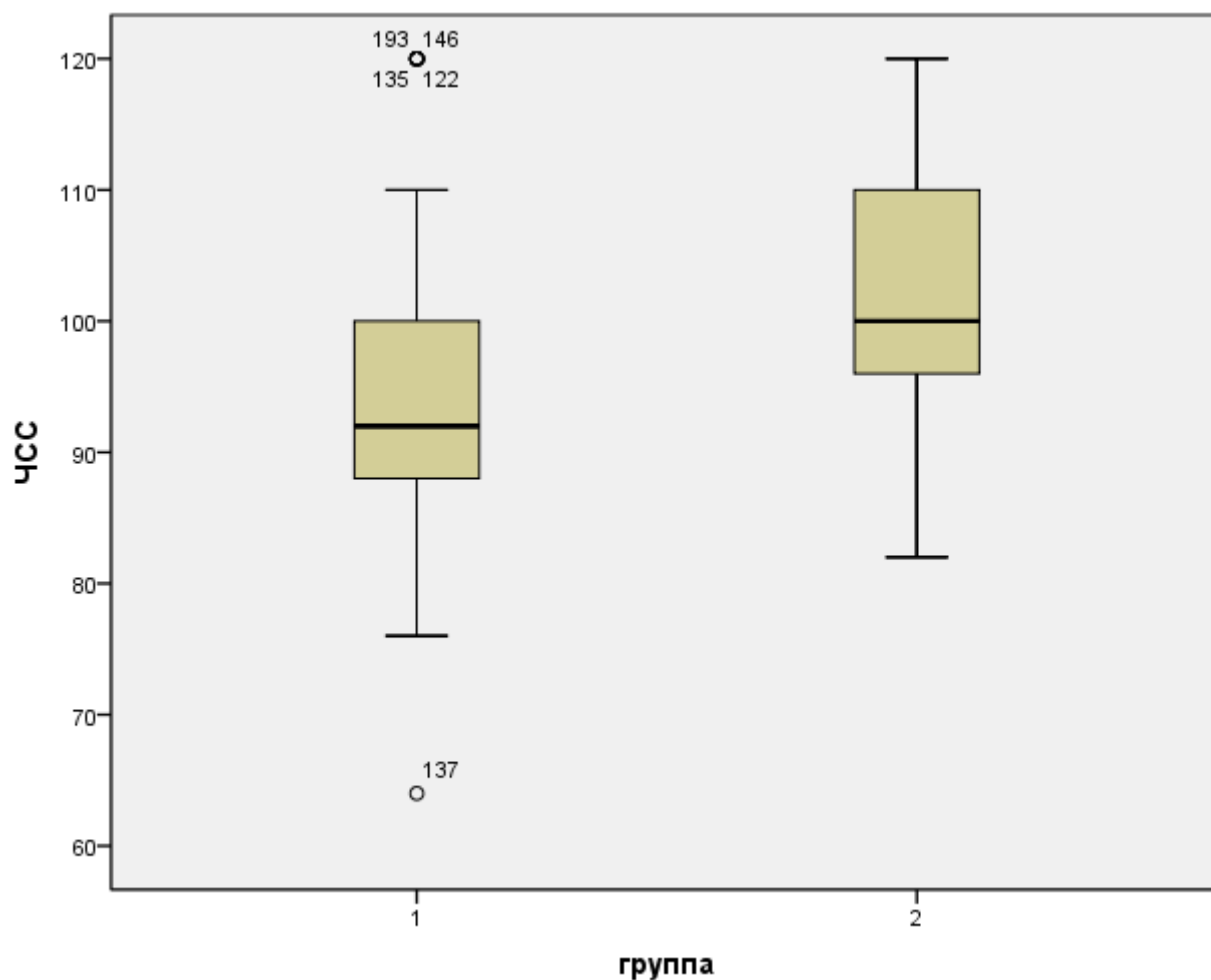


Рисунок 4.5 - Величина ЧСС (уд/мин) у пациентов гриппом различной степени тяжести в период разгара: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, $*-p < 0,05$. 1-я группа $n=103$, 2-я группа $n=96$.

Из рисунка 4.6 следует, что величина среднего динамического давления достоверно различалась в зависимости от степени тяжести гриппа и составила $91,0 \pm 0,62$ мм. рт. ст. и $87,1 \pm 0,55$ мм. рт. ст соответственно для пациентов 1-й и 2-й группы, ($p < 0,05$).

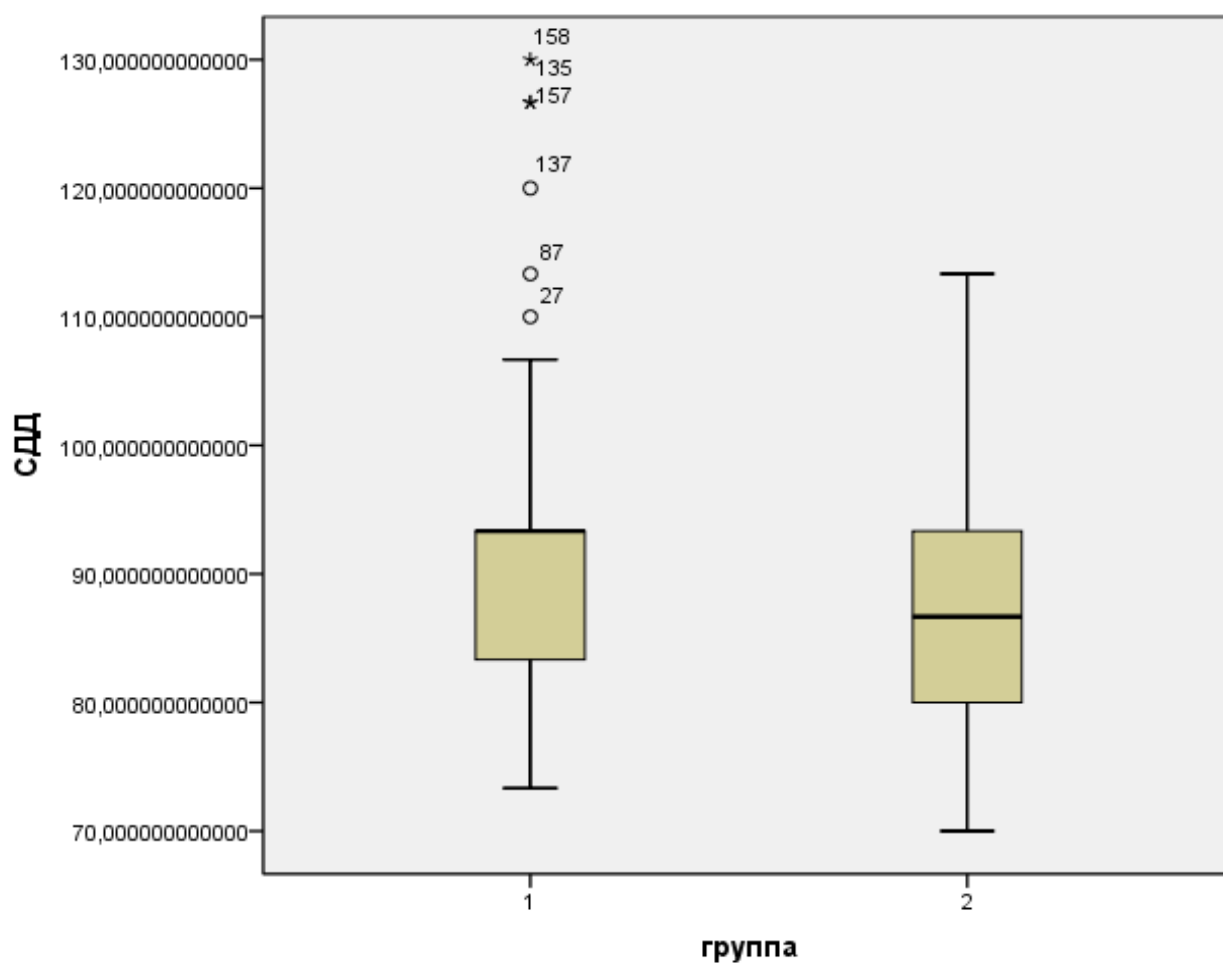


Рисунок 4.6 - Значение СДД (мм.рт.ст.) у пациентов гриппом различной степени тяжести в период разгара: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, $*-p < 0,05$. 1-я группа $n=103$, 2-я группа $n=96$.

Обращает на себя внимание, что величина минутного сердечного выброса значительно повышалась у пациентов обеих групп. Но у больных с тяжелым течением гриппа изменение данного показателя было более выраженным. Достоверно отличались значения МСВ у пациентов гриппом различной степенью тяжести. У лиц с гриппом средней степени тяжести значение данного показателя находилось в пределах от 1984 до 7848 мл/мин (в среднем $5147,0 \pm 98,16$) мл/мин, а у пациентов с тяжелым течением заболевания составило $5771,2 \pm 93,32$ мл/мин, ($p < 0,05$). Рисунок 4.7 отражает величину МСВ у пациентов гриппозной инфекцией различной степени тяжести в период разгара заболевания.

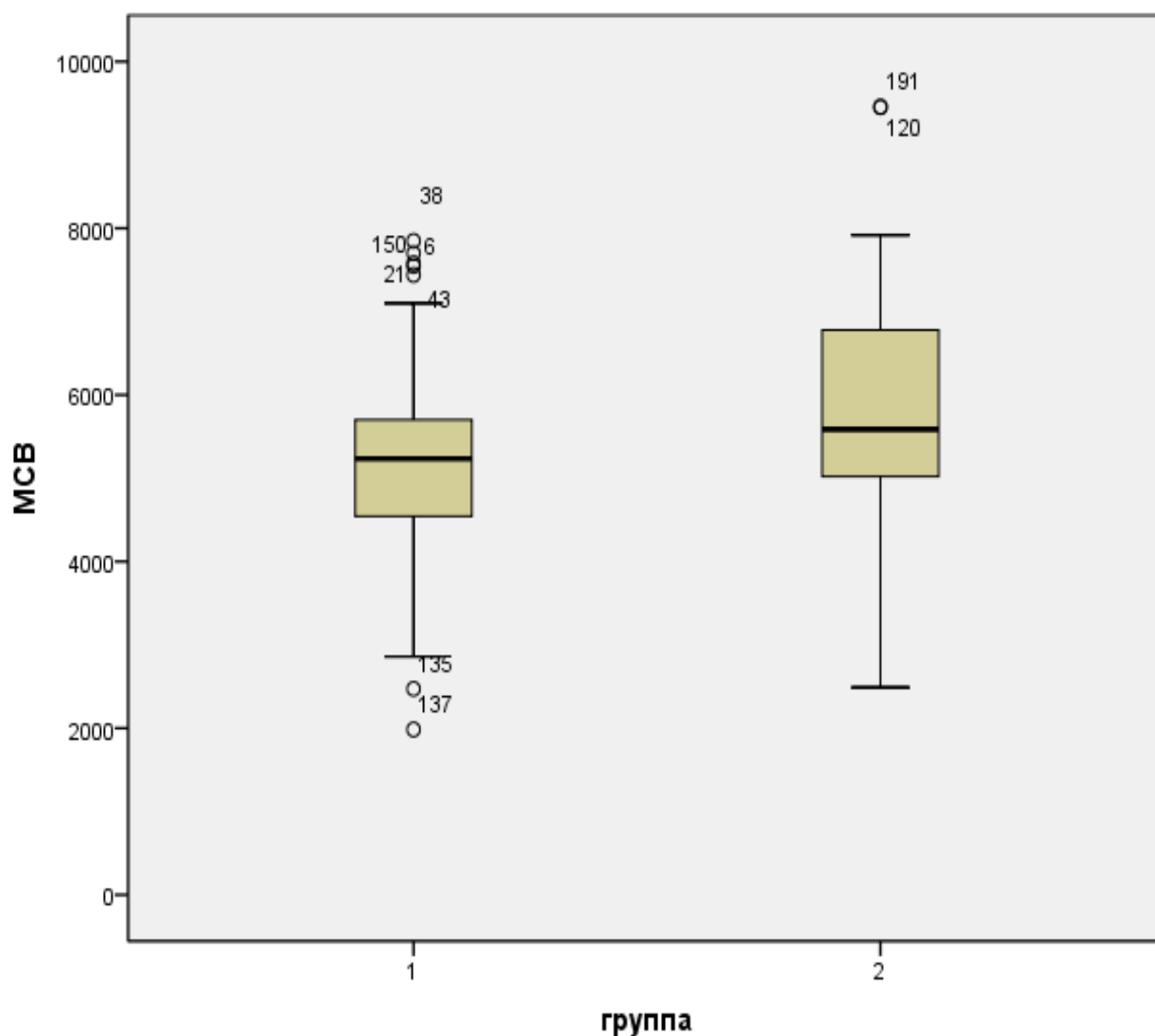


Рисунок 4.7 - Величина МСВ (мл/мин) у пациентов гриппом различной степени тяжести в период разгара: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, $*-p < 0,05$. 1-я группа $n=103$, 2-я группа $n=96$.

Показатели общего периферического сопротивления сосудов имели выраженную тенденцию к понижению у лиц обеих групп, но достоверно ниже была величина данного параметра у лиц с тяжелым течением (2-я группа). У лиц гриппом средней степени тяжести величина ОПСС составила в среднем $1513,4 \pm 30,37$ $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$, а с тяжелым течением заболевания $-1308,2 \pm 34,02$ $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$, ($p < 0,05$). На рисунке 4.8 продемонстрировано различие значений

ОПСС у наблюдаемых пациентов гриппом из групп сравнения в период разгара заболевания.

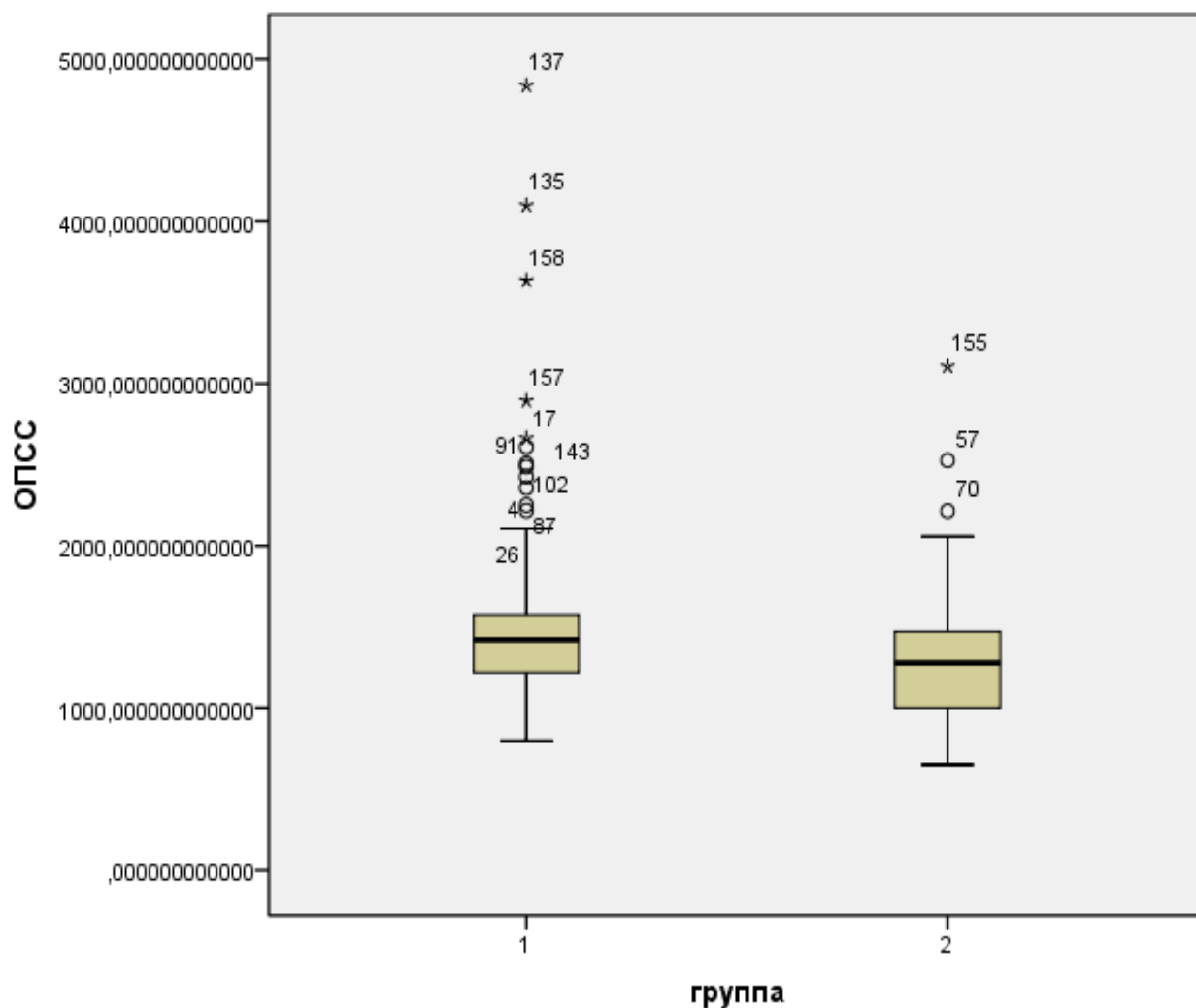


Рисунок 4.8 - Значение ОПСС ($\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$) у больных гриппозной инфекцией различной степени тяжести в период разгара: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, $*$ - $p < 0,05$. 1-я группа $n=103$, 2-я группа $n=96$.

Была изучена зависимость между изменениями гемодинамических параметров и степенью тяжести гриппозной инфекции в различные периоды заболевания (в период разгара и в период ранней реконвалесценции).

Рассчитан коэффициент корреляции Спирмена для следующих гемодинамических показателей: систолического артериального давления, диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, пульсового давления, ударного объема сердца, минутного сердечного выброса, общего периферического сопротивления сосудов, среднего динамического давления. Полученные данные в период разгара гриппа представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 - Коэффициент корреляции и значимость 2-сторонней связи между гемодинамическими параметрами и степенью тяжести у больных гриппом в период разгара

Показатель	САД, мм.рт. ст.	ДАД, мм.рт. ст.	ЧСС, уд/мин	ПД, мм.рт. ст.	УО,мл	МСВ, мл/ мин	СДД, мм.рт. ст.	ОПСС, дин·с ⁻¹ ·см ⁻⁵
Коэффициент корреляции	-,165*	-,144*	,324**	-,068	,078	,197**	-,155*	-,202**
Значимость(2- сторон. связи)	,020	,043	,000	,342	,275	,005	,029	,004
N	199	199	199	199	199	199	199	199

Примечание - ** корреляция значима на уровне 0,01(2-сторонняя). * - корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя).

Таким образом, из материалов таблицы 4.4 следует, что между частотой сердечных сокращений, минутным сердечным выбросом и степенью тяжести гриппозной инфекции имеется сильная прямая корреляционная связь, значимая на уровне $p \leq 0,01$. Между систолическим артериальным давлением, диастолическим и среднединамическим давлением и степенью тяжести у наблюдаемых больных

выявлена обратная корреляционная связь, значимая на уровне $p \leq 0,05$ и общим периферическим сопротивлением сосудов значимая на уровне $p \leq 0,01$.

Аналогичный анализ был проведен в период ранней реконвалесценции и полученные результаты представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 - Коэффициент корреляции и значимость 2-сторонней связи между гемодинамическими параметрами и степенью тяжести у больных гриппом в период ранней реконвалесценции

Показатель	САД, мм.рт. ст.	ДАД, мм.рт. ст.	ЧСС, уд/мин	ПД, мм.рт. ст.	УО,мл	МСВ, мл/ мин	СДД, мм.рт. ст.	ОПСС, дин·с ⁻¹ ·см ⁻⁵
Коэффициент корреляции	-,111	-,003	-,076	,059	,063	,055	,026	-,023
Значимость(2- сторон. связи)	,118	,971	,286	,406	,438	,438	,713	,749
N	199	199	199	199	199	199	199	199

Таким образом, как видно из материалов таблицы 4.5, нет статистически значимых связей между исследуемыми параметрами гемодинамики и степенью тяжести гриппозной инфекции в периоде ранней реконвалесценции.

Выявлено, что нарушение центральной и периферической гемодинамики происходит по гипердинамическому типу. В основе этих нарушений лежит массивная токсинемия, которая приводит к выбросу различных медиаторов воспаления и биологически активных веществ, в том числе и оксида азота. Монооксид азота играет важную роль в регуляции кровообращения. NO расширяет просвет сосудов в соответствии с потребностями тока крови [122]. Поэтому можно предположить связь между продукцией монооксида азота и

нарушениями параметров центральной и периферической гемодинамики при гриппозной инфекции.

Глава 5 Продукция оксида азота у больных гриппом

Изучение концентрации стабильных конечных метаболитов оксида азота (NOx) в крови больных гриппозной инфекцией в период разгара и период ранней реконвалесценции проводилось с целью выявить возможные связи нарушений параметров гемодинамики с уровнем продукции нитроксид-молекулы. Был проведен анализ показателей нитроксидергического обмена в зависимости от степени тяжести гриппозной инфекции.

При поступлении в стационар у больных гриппом средняя величина концентрации суммарных конечных метаболитов оксида азота (NOx) составила $26,0 \pm 0,84$ ммоль/л. Изменения нитроксидергического профиля представлены на рисунке 5.1.

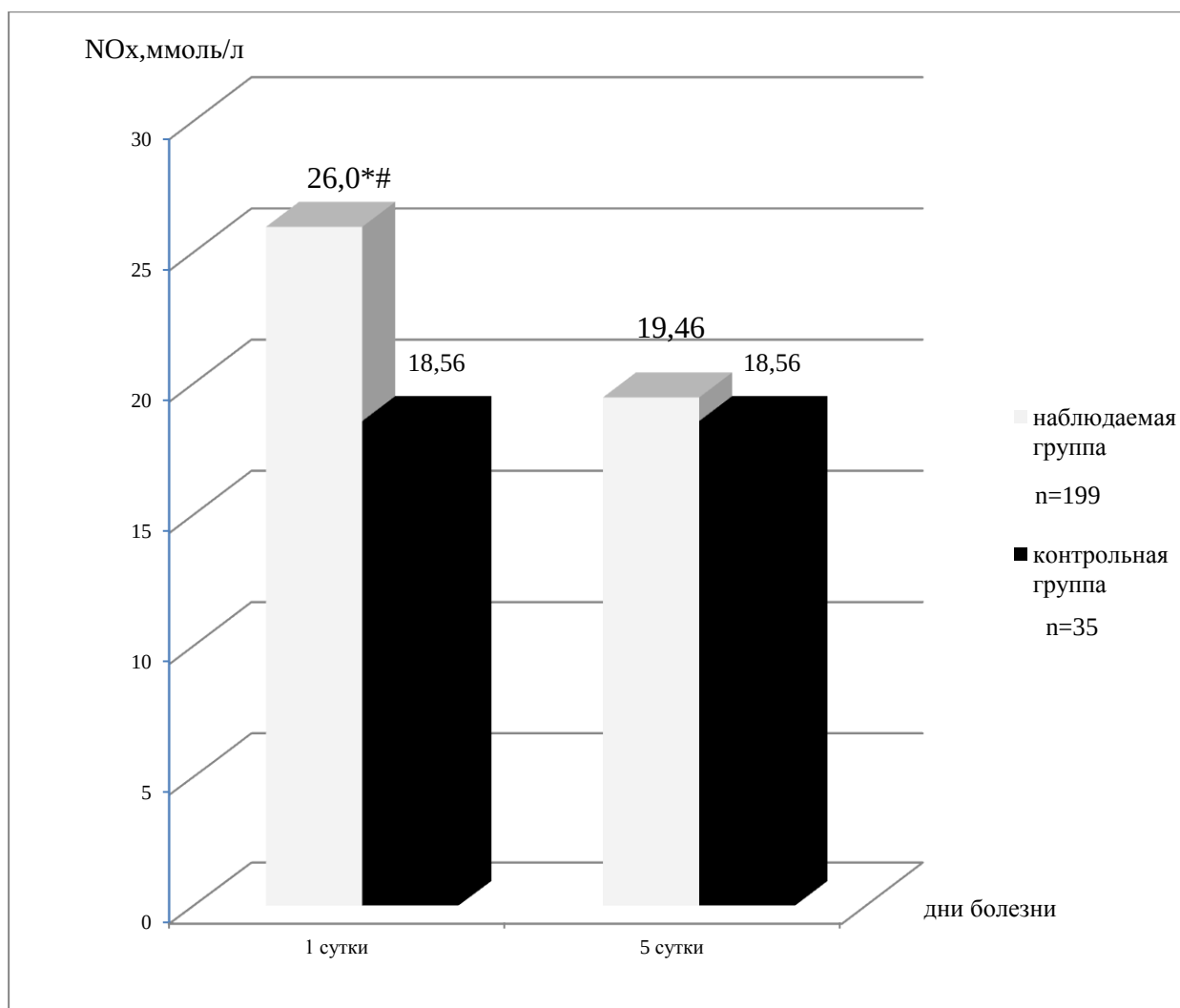


Рисунок 5.1 - Содержание NOx у больных гриппом в разные периоды болезни и у лиц группы контроля: *-достоверность значений рассчитана относительно таковых контрольной группы, $p < 0,05$. #-достоверность значений рассчитана относительно таковых в периоде ранней реконвалесценции, $p < 0,05$.

При изучении нитроксидергического профиля у пациентов на высоте интоксикации было выявлено, что уровень NOx достоверно повышался по сравнению с концентрацией конечных стабильных метаболитов оксида азота у больных гриппом в период ранней реконвалесценции и у лиц группы контроля ($p < 0,05$). В периоде ранней реконвалесценции показатели нитроксидергического обмена у пациентов с гриппозной инфекцией были сопоставимы с таковыми у здоровых людей ($p > 0,05$).

Проанализированы особенности нитроксидагического профиля у пациентов в зависимости от степени тяжести гриппозной инфекции.

5.1 Профиль показателей нитроксидагического обмена у больных гриппом в зависимости от степени тяжести

Изменения содержания уровней нитратов и нитритов в сыворотке крови пациентов в зависимости от степени тяжести гриппозной инфекции представлены в таблицах 5.1 и 5.2.

Таблица 5.1 - Показатели нитроксидагического профиля у лиц гриппом с различной степенью тяжести в период разгара заболевания и у лиц контрольной группы

Показатель	Значение показателя в период разгара		Контрольная группа (n=35)	Досто- верность,р
	1-я группа (n=103)	2-я группа (n=96)		
	1	2	3	
Нитриты	5,3±0,11	7,3±0,17	3,3±0,18	P₁₋₂=0,027 P₁₋₃=0,015 P₂₋₃=0,007
Нитраты	18,1±0,2	20,7±0,45	15,3±0,55	P₁₋₂=0,034 P₁₋₃=0,018 P₂₋₃=0,011

Примечание: P₁₋₂—достоверность уровней нитритов и нитратов в группах сравнения рассчитана относительно друг друга; P₁₋₃—достоверность уровней нитритов и нитратов 1-й группы рассчитана относительно таковых контрольной группы; P₂₋₃—достоверность уровней нитритов и нитратов 2-й группы рассчитана относительно контрольной группы; различия считать достоверными при p<0,05.

Таблица 5.2 - Показатели нитроксидазического профиля у лиц гриппом с различной степенью тяжести в период ранней реконвалесценции и у лиц контрольной группы

Показатель	Значение показателя в период ранней реконвалесценции		Контрольная группа (n=35)	Досто- верность, p
	1-я группа (n=103)	2-я группа (n=96)		
	1	2	3	
Нитриты	4,5±0,98	4,6±0,93	3,3±0,18	P ₁₋₂ =0,145 P ₁₋₃ =0,087 P ₂₋₃ =0,093
Нитраты	14,8±0,64	15,5±0,84	15,3±0,55	P ₁₋₂ =0,084 P ₁₋₃ =0,167 P ₂₋₃ =0,234

Примечание: P₁₋₂- достоверность уровней нитритов и нитратов в группах сравнения рассчитана относительно друг друга; P₁₋₃ – достоверность уровней нитритов и нитратов 1-й группы рассчитана относительно контрольной группы; P₂₋₃ – достоверность уровней нитритов и нитратов 2-й группы рассчитана относительно контрольной группы; различия считать достоверными при p<0,05.

Как следует из таблицы 5.2, достоверных отличий в концентрации нитритов и нитратов в период ранней реконвалесценции у больных с разной степенью тяжести течения гриппа и приближается к таковым у условно здоровых лиц, (p>0,05). Были обнаружены статистически значимые отличия в уровнях конечных метаболитов оксида азота на высоте интоксикации у пациентов с различной степенью тяжести гриппозной инфекции, (p<0,05). Таблица 5.1 иллюстрирует, что средние концентрации нитритов и нитратов у пациентов с гриппом в период разгара достоверно отличались от таковых в период ранней реконвалесценции и у условно здоровых лиц, (p<0,05).

Проведен корреляционный анализ уровней NOx со степенью тяжести гриппа в различные периоды заболевания. Определялся коэффициент корреляции Спирмена.

Полученные данные представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 - Коэффициент корреляции и значимость 2-сторонней связи между параметрами нитроксида азота и степенью тяжести у больных гриппом в разные периоды заболевания

Показатель	Период разгара гриппозной инфекции		Период ранней реконвалесценции гриппозной инфекции	
	нитриты	нитраты	нитриты	нитраты
Коэффициент корреляции	0,325**	0,302**	0,110	0,101
Значимость (2-сторон.)	0,000	0,000	0,121	0,157
N	199	199	199	199

Примечание - ** корреляция значима на уровне 0,01(2-сторонняя).

Из таблицы 5.3 следует, что между концентрацией нитритов и нитратов в период разгара гриппа и степенью тяжести заболевания обнаружена сильная прямая корреляционная связь, значимая на уровне $p < 0,01$. В период ранней реконвалесценции концентрация конечных метаболитов нитроксид-молекулы не коррелирует со степенью тяжести гриппозной инфекции.

Приведенные выше результаты свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс при гриппе системы «L-аргинин-оксид азота». Степень участия монооксида азота при различных степенях тяжести гриппозной инфекции была различной, что, вероятно, связано с различным уровнем токсинемии у пациентов.

Гиперпродукция NOx может быть обусловлена воздействием медиаторов воспаления (TNF- α , интерферон- γ , ИЛ-1), компонентов вируса, под действием

которых экспрессируется индуцибельная кальций-независимая NO-синтаза. Под ее влиянием синтезируются большие количества оксида азота, которые на порядки могут превышать его физиологические концентрации. iNOS экспрессируется в макрофагах, нейтрофилах, клетках эндотелия, гладкомышечных клетках, клетках микро- и астроглии, тромбоцитах [30]. Гипероксидазотемия оказывает повреждающее действие, прежде всего на эндотелий сосудов, повышая сосудистую проницаемость, вызывая расширение сосудов и высвобождение биологически активных веществ [57].

Таким образом, можно предположить, что выраженность нарушений показателей гемодинамики может зависеть от уровня оксида азота в сыворотке крови пациентов с гриппом.

5.2 Изучение взаимосвязи конечных метаболитов оксида азота и параметров гемодинамики у больных гриппом

При анализе изменений показателей центральной и периферической гемодинамики при гриппозной инфекции было выявлено, что доминируют нарушения, характерные для гипердинамического типа кровообращения. В первую очередь, это значительные изменения со стороны частоты сердечных сокращений, минутного сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов. Было установлено, степень изменений гемодинамических параметров у больных гриппом зависит от тяжести течения заболевания.

Показано, что при гриппе, вне зависимости от его степени тяжести, отмечается повышение концентраций суммарных конечных метаболитов оксида азота. Также было установлено, что уровень нитроксидемии коррелирует с тяжестью течения гриппа.

Проведенное наблюдение позволило предположить наличие связи между параметрами нитроксидергического обмена и характером изменений показателей гемодинамики в различные периоды гриппозной инфекции.

Была изучена взаимосвязь между уровнем NOx и различными показателями гемодинамики у больных в разные периоды гриппозной инфекции в зависимости от степени тяжести заболевания. Полученные результаты отражены в таблицах 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, представленных ниже.

Таблица 5.4 - Коэффициент корреляции и значимость 2-сторонней связи между уровнем NOx и гемодинамическими параметрами у больных гриппом со средней степенью тяжести в период разгара

Показатель	САД, мм.рт. ст.	ДАД, мм.рт. ст.	ЧСС, уд/мин	ПД, мм.рт. ст.	УО,мл	МСВ, мл/ мин	СДД, мм.рт. ст.	ОПСС, дин·с ⁻¹ ·см ⁻⁵
Коэффициент корреляции	-,150*	-,350	,248**	-,149*	,188	,311**	-,086	-,280**
Значимость(2-сторон)	,034	,620	,000	,035	,080	,000	,226	,000
N	103	103	103	103	103	103	103	103

Примечание - ** корреляция значима на уровне 0,01(2-сторонняя); * - корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя).

Таблица 5.5 - Коэффициент корреляции и значимость 2-сторонней связи между уровнем NOx и гемодинамическими параметрами у больных гриппом с тяжелым течением заболевания в период разгара

Показатель	САД, мм.рт. ст.	ДАД, мм.рт. ст.	ЧСС, уд/мин	ПД, мм.рт. ст.	УО,мл	МСВ, мл/ мин	СДД, мм.рт. ст.	ОПСС, дин·с ⁻¹ ·см ⁻⁵
Коэффициент корреляции	-,169*	-,130	,370**	-,146*	,027	,387**	-,005	-,200**
Значимость(2-сторон)	,035	,067	,000	,029	,275	,000	,182	,005

N	96	96	96	96	96	96	96	96
---	----	----	----	----	----	----	----	----

Примечание - ** корреляция значима на уровне 0,01(2-сторонняя); * - корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя).

Таблица 5.6 - Коэффициент корреляции и значимость 2-сторонней связи между уровнем NOx и гемодинамическими параметрами у больных гриппом со средней степенью тяжести заболевания в период ранней реконвалесценции

Показатель	САД, мм.рт. ст.	ДАД, мм.рт. ст.	ЧСС, уд/мин	ПД, мм.рт. ст.	УО,мл	МСВ, мл/ мин	СДД, мм.рт. ст.	ОПСС, дин·с ⁻¹ ·см ⁻⁵
Коэффициент корреляции	,086	,034	,072	-,009	,027	,149	,053	-,122
Значимость(2-сторон)	,228	,633	,315	,895	,055	,060	,460	,085
N	103	103	103	103	103	103	103	103

Таблица 5.7 - Коэффициент корреляции и значимость 2-сторонней связи между уровнем NOx и гемодинамическими параметрами у больных гриппом с тяжелым течением заболевания в период ранней реконвалесценции

Показатель	САД, мм.рт. ст.	ДАД, мм.рт. ст.	ЧСС, уд/мин	ПД, мм.рт. ст.	УО,мл	МСВ, мл/ мин	СДД, мм.рт. ст.	ОПСС, дин·с ⁻¹ ·см ⁻⁵
Коэффициент корреляции	-,047	,131	-,183	-,184	,016	-,063	,085	,106
Значимость(2-сторон)	,514	,066	,100	,090	,821	,380	,235	,138
N	96	96	96	96	96	96	96	96

Таким образом, из материалов таблиц 5.4 и 5.5 следует, что степень изменений гемодинамического профиля у больных гриппом зависит от уровня нитроксидемии, что в свою очередь определяется степенью тяжести течения заболевания. В период ранней реконвалесценции у больных гриппом отсутствует зависимость между изучаемыми параметрами (таблицы 5.6, 5.7).

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что оксид азота играет заметную роль в изменениях в сердечно-сосудистой системе у больных гриппом. Подобные наблюдения отражены в работе С.Г. Дзугкоева и соавт. (2014). Авторами отмечено, что оксид азота опосредует сосудорасширяющие эффекты эндотелийзависимых вазодилататоров (ацетилхолина, брадикинина, гистамина), тормозит образование эндотелиального сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и высвобождение норадреналина окончаниями симпатических нейронов, препятствует осуществлению эффектов других вазоконстрикторов (ангиотензина II, тромбоксана A₂). Благодаря этому оксид азота принимает участие в регуляции сосудистого тонуса и кровотока, системной гемодинамики и микроциркуляции [48]. Таким образом, установлено, что при гриппозной инфекции на высоте интоксикации отмечается гиперпродукция оксида азота. Уровень конечных метаболитов оксида азота коррелирует со степенью тяжести гриппа. Показано, что гиперпродукция нитроксид-молекулы в разгар заболевания у пациентов гриппозной инфекцией приводит к изменениям показателей гемодинамического профиля, обуславливая гипердинамический тип кровообращения. Уровень нитроксидемии и степень выраженности гемодинамических расстройств соотносятся со степенью тяжести гриппа. Полученные данные подтверждают значительную роль оксида азота в патогенезе гемодинамических расстройств при гриппозной инфекции.

Глава 6 Исследование действия меглюмина натрия сукцината в комплексной терапии гриппа

В проведенных нами исследованиях получены данные о том, что у больных гриппом обнаружена гиперпродукция оксида азота. Р.Ю. Абдуллаев (2015) с соавторами установили, что избыток NO вызывает повышение сосудистой проницаемости в результате накопления пероксинитрита и увеличения продукции провоспалительных простагландинов [1].

В связи с полученными данными в нашем исследовании и данными других авторов, очевидно, что для оптимизации патогенетической терапии гриппозной инфекции необходима коррекция уровня оксида азота. В работе предпринята попытка коррекции уровня оксида азота и нарушений параметров гемодинамики у больных гриппом с различной степенью тяжести с использованием препарата меглюмина натрия сукцинат.

Некоторые эффекты янтарной кислоты представлены на рисунке 6.1 [3].



Рисунок 6.1 - Некоторые метаболические эффекты янтарной кислоты.

Для оценки эффективности применения препарата меглюмина натрия сукцинат при гриппе различной степени тяжести были сформированы две группы пациентов, которым проводилась различная дезинтоксикационная терапия. В каждой из них проводилось идентичная этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия. Кроме того, группы были сопоставимы по возрасту, полу, срокам госпитализации и клинической симптоматике заболевания. Преморбидный фон наблюдаемых больных не был отягощен. Клиническая характеристика в группах наблюдения представлена таблице 6.1.

Таблица 6.1 - Клиническая характеристика больных гриппом, получающих различную дезинтоксикационную терапию

Показатели	Группы сравнения		Достоверность различий, р
	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=39)	
Возраст	32,2±3,05 год	31,1±2,55 год	0,187
Женщины	46,9% (15 чел-к)	48,7% (19 чел-к)	0,087
Мужчины	53,1% (17 чел-к)	51,3% (20 чел-к)	0,094
Грипп средней степени тяжести	53,1% (17 чел-ка)	51,2% (20 чел-ка)	0,258
Грипп тяжелой степени тяжести	46,8% (15 чел-к)	48,7% (19 чел-к)	0,136
Поступление на 1-ый день болезни	90,6% (29 чел-к)	89,7% (35 чел-к)	0,224
Поступление на 2-ой день болезни	9,4% (3 чел-ка)	10,3% (4 чел-ка)	0,102
Жалобы на лихорадку при поступлении	100% (32 чел-ка)	100% (39 чел-к)	0,277
Жалобы на слабость при поступлении	75% (24 чел-ка)	74,4% (29 чел-к)	0,129
Жалобы на гол.боль при поступлении	28,1% (9 чел-к)	28,2% (11 чел-к)	0,135
Жалобы на миалгии при поступлении	15,6% (5 чел-к)	20,5% (8 чел-к)	0,079
Жалобы на симптомы ринита при поступлении	65,6% (21 чел-к)	64,1% (25 чел-к)	0,210
Жалобы на симптомы фарингита при поступлении	56,3% (18 чел-к)	56,4% (22 чел-ка)	0,225
Жалобы на симптомы ларингита при поступлении	40,6% (13 чел-к)	43,5% (17 чел-к)	0,086
Жалобы на симптомы трахеита при поступлении	65,6% (21 чел-к)	66,7% (26 чел-к)	0,143

Примечание: рассчитана достоверность межгрупповых различий; достоверными считать различия при $p < 0,05$.

Таблица 6.1 демонстрирует, что группы сравнения сопоставимы по возрасту, полу, срокам поступления в стационар, клиническим проявлениям гриппозной инфекции.

Всем наблюдаемым пациентам в обеих группах были определены показатели центральной и периферической гемодинамики до начала инфузионной терапии, что показано в таблице 6.2.

Таблица 6.2 - Показатели гемодинамического профиля у больных гриппом в группах сравнения до начала инфузионной терапии и у лиц из группы контроля

Параметры	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=39)	Контрольная группа (n=35)	Достоверность, р
	1	2	3	
САД, мм.рт.ст.	123,0±1,03	117,8±1,89	120,5±2,89	P ₁₋₃ =0,089 P ₂₋₃ =0,078
ДАД, мм.рт.ст.	78,3±0,99	79,9±1,45	79,5±2,35	P ₁₋₃ =0,134 P ₂₋₃ =0,167
ЧСС, уд/ мин	96,7±1,84	98,3±1,53	74,0±2,78	P₁₋₃=0,033 P₂₋₃=0,025
ПД, мм.рт.ст.	44,6±0,43	43,9±1,22	41,7±0,67	P ₁₋₃ =0,077 P ₂₋₃ =0,067
УО, мл	51,7±2,06	58,9±1,85	54,8±1,87	P ₁₋₃ =0,074 P ₂₋₃ =0,098
МСВ, мл/мин	5379,4±124,35	5448,4±115,86	3567,7±178,45	P₁₋₃=0,027 P₂₋₃=0,017
СДД, мм.рт.ст.	93,2±0,69	98,5±0,50	95,9±3,98	P ₁₋₃ =0,165 P ₂₋₃ =0,147
ОПСС, дин·с ⁻¹ ·см ⁻⁵	1343,2±96,56	1335,5±93,25	2187,5±136,89	P₁₋₃=0,026 P₂₋₃=0,038

Примечание: P₁₋₃ – достоверность различий значений параметров гемодинамики 1-й группы рассчитана относительно таковых в контрольной группе; P₂₋₃ – достоверность различий

значений параметров гемодинамики 2-й группы рассчитана относительно таковых в контрольной группе; достоверными считать различия при $p < 0,05$.

Таблица 6.2 иллюстрирует достоверное повышение частоты сердечных сокращений, увеличение минутного сердечного выброса и снижение общего периферического сопротивления сосудов у пациентов с гриппом из групп сравнения до начала дезинтоксикационной терапии по сравнению с аналогичными показателями у условно здоровых лиц, ($p < 0,05$). Кроме того, видно, что гемодинамические показатели сопоставимы у пациентов из групп сравнения до начала инфузионной терапии, ($p > 0,05$).

Была проведена детекция суммарных метаболитов оксида азота в сыворотке крови пациентов в сравниваемых группах. В первые сутки с момента госпитализации у наблюдаемых пациентов было отмечено достоверное повышение уровня метаболитов нитроксид-молекулы относительно аналогичного показателя у лиц из группы контроля ($25, 21,0 \pm 0,87$, $26,1 \pm 0,71$ и $18,6 \pm 0,73$ для 1-й, 2-й и контрольной групп соответственно), ($p < 0,05$). Кроме того, видно, что концентрации NO_x у больных гриппом из групп сравнения сопоставимы на момент начала дезинтоксикационной терапии, ($p > 0,05$).

В процессе лечения оценивались сроки исчезновения симптомов интоксикационного и катарально-респираторного синдромов у пациентов в группах наблюдаемых больных. Основным критерием купирования интоксикационного синдрома является снижение температуры тела. Были оценены сроки нормализации температуры тела у пациентов с гриппом, получавших различную терапию. Полученные данные представлены на рисунке 6.2.

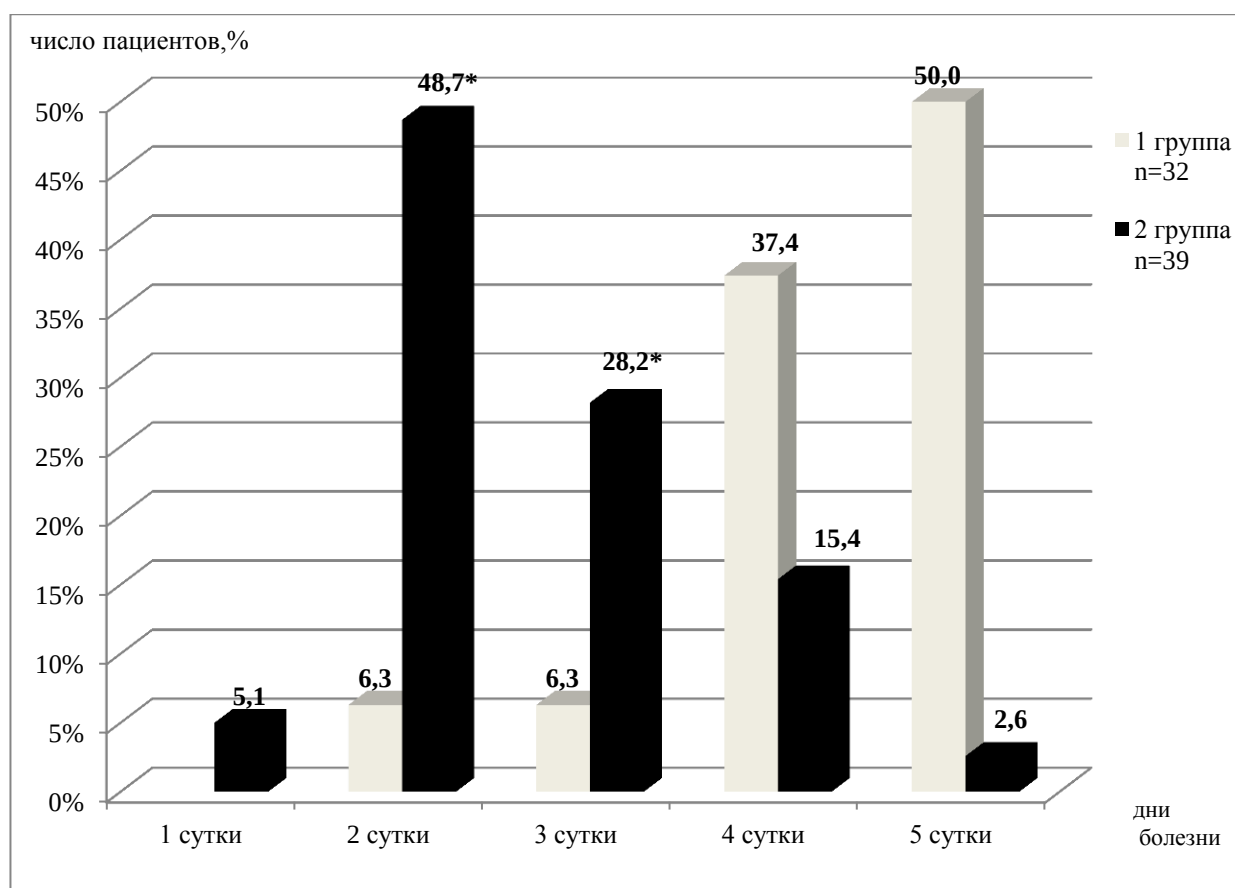


Рисунок 6.2 - Сроки нормализации температуры тела у пациентов с гриппом в группах сравнения: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, * $-p < 0,05$. Средняя продолжительность температурной реакции для 1-й группы $-4,3 \pm 0,34$ суток, для 2-й $-2,6 \pm 0,45^*$ суток.

Как видно из рисунка 6.2, выбранная тактика лечения существенно влияла на сроки купирования лихорадочной реакции. На фоне лечения препаратом меглюмина натрия сукцинат отмечено статистически достоверное укорочение лихорадочного периода у пациентов с гриппом. Так, на фоне проведения терапии полиионными растворами нормализация температуры тела наступала в подавляющем большинстве случаев на 4-5 день пребывания больного в стационаре, а при использовании препарата меглюмина натрия сукцинат – на 2-3 день. Средняя продолжительность температурной реакции для 1-й группы $-4,3 \pm 0,34$ суток, для 2-й $-2,6 \pm 0,45$ суток, ($p < 0,05$).

Была проведена оценка и других симптомов интоксикации у больных гриппом в сравниваемых группах. Учитывалась продолжительность слабости и головной боли. Полученные данные представлены на рисунках 6.3 и 6.4.

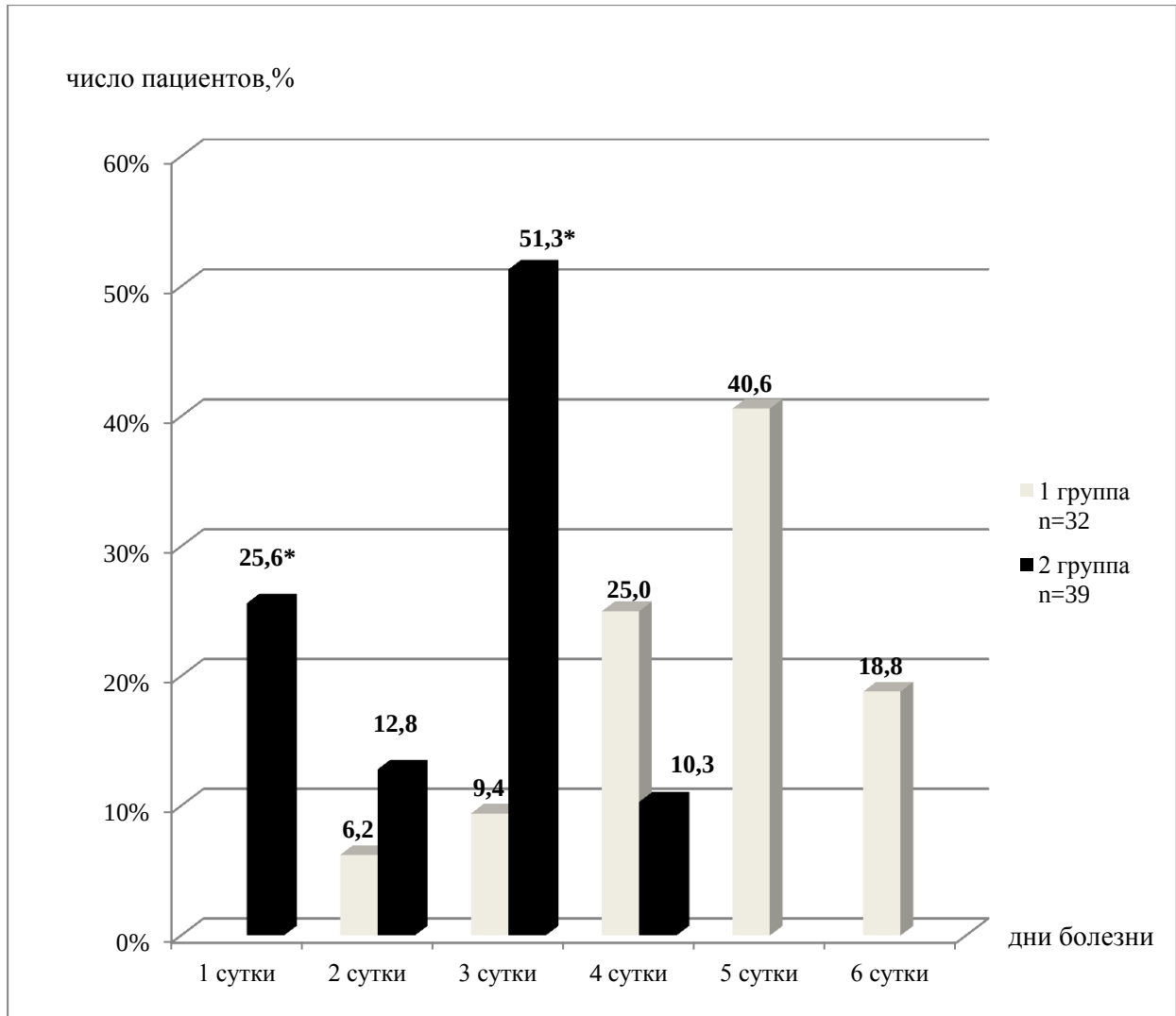


Рисунок 6.3 - Сроки купирования слабости у пациентов с гриппом в группах сравнения: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, * - $p < 0,05$. Средняя продолжительность слабости для 1-й группы - $4,9 \pm 0,16$ суток, для 2-й - $2,9 \pm 0,08^*$ суток.

Как видно из рисунка 6.3, достоверно раньше происходило купирование симптома слабости у больных с гриппом, получавших терапию, в состав которой входил препарат меглюмина натрия сукцинат.

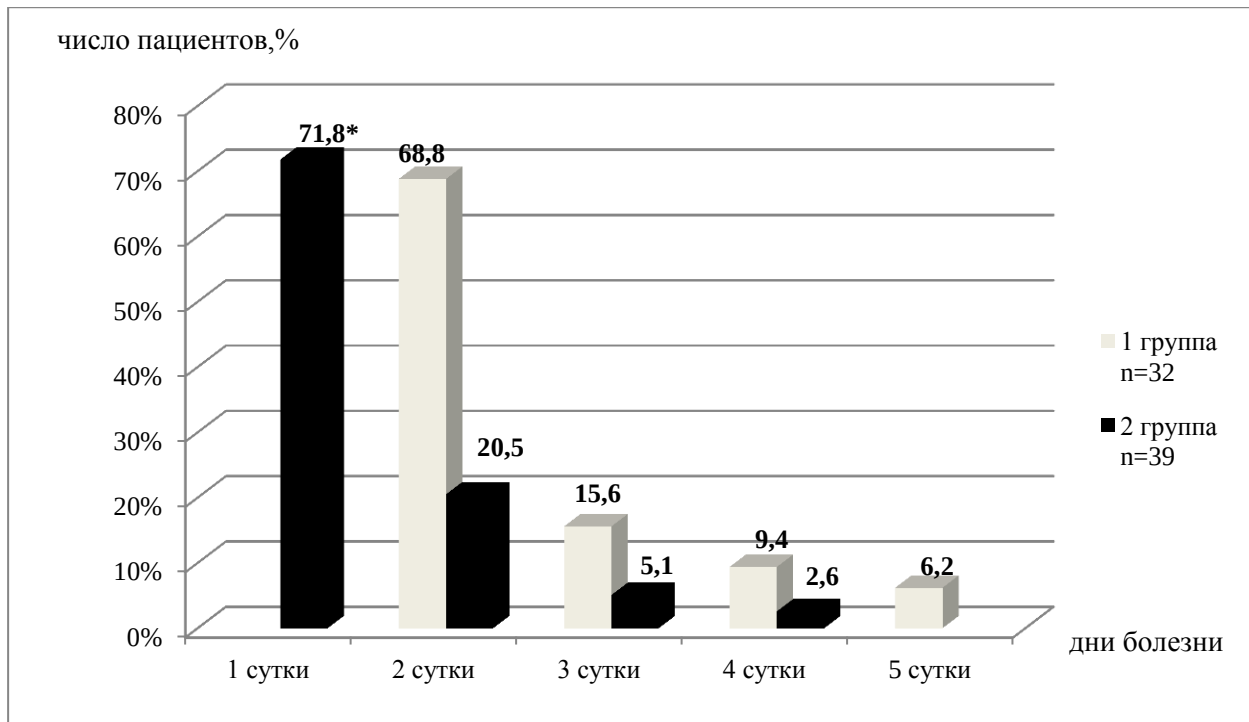


Рисунок 6.4 - Сроки купирования головной боли у пациентов с гриппом в группах сравнения: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, * - $p < 0,05$. Средняя продолжительность головной боли для 1-й группы - $2,9 \pm 0,15$ суток, для 2-й - $1,4 \pm 0,10^*$ суток.

Рисунок 6.4 демонстрирует, что у пациентов с гриппом, получавших в составе комплексной терапии препарат меглюмина натрия сукцинат, головная боль была купирована в подавляющем большинстве случаев в первые сутки после начала терапии, а у пациентов, получавших только базисную терапию, - на вторые сутки.

При анализе полученных данных выявлена достоверно меньшая продолжительность основных симптомов интоксикации (лихорадки, слабости, головной боли) у больных, получавших меглюмина натрия сукцинат. Таким образом, применение этого препарата в комплексной терапии гриппа позволило сократить среднюю продолжительность гипертермии и периода интоксикации практически в 2 раза (на 1-2 суток).

Было проанализировано влияние препарата меглюмина натрия сукцинат на продолжительность респираторных проявлений при гриппозной инфекции.

Оценена продолжительность симптомов ринита, фарингита, трахеита у двух групп пациентов, получавших различную дезинтоксикационную терапию. Полученные данные представлены на рисунках 6.5, 6.6, 6.7.

Рисунок 6.5 иллюстрирует, что схема проводимой терапии влияет на длительность ринита. Видно, что его продолжительность меньше у лиц с гриппозной инфекцией, получавших в составе комплексной терапии препарат меглюмина натрия сукцинат, чем у пациентов группы сравнения.

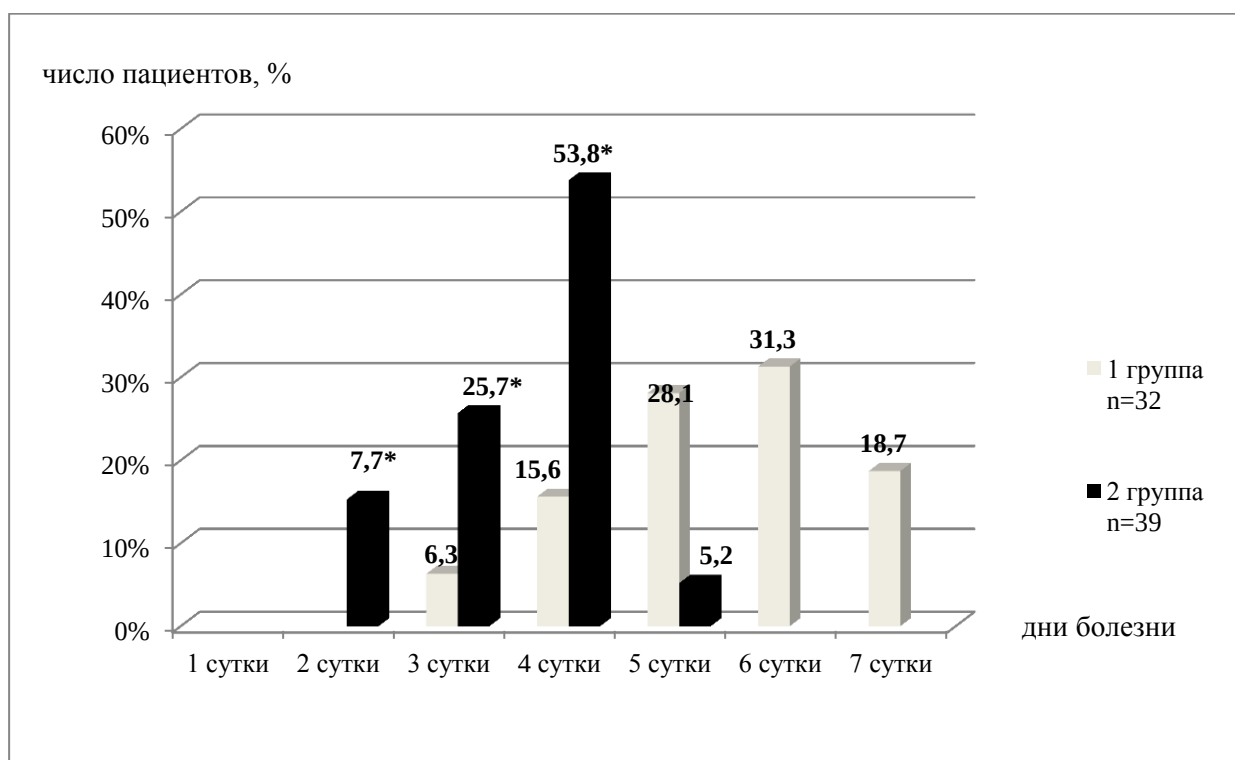


Рисунок 6.5 - Динамика симптомов ринита у пациентов с гриппом в группах сравнения: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, * - $p < 0,05$; Средняя продолжительность ринита для 1-й группы - $4,9 \pm 0,16$ суток, для 2-й - $3,6 \pm 0,14^*$ суток.

Рисунок 6.6 демонстрирует, что сроки купирования симптомов фарингита у больных гриппом, в схему лечения которых входил меглюмина натрия сукцинат, меньше, чем у пациентов, получавших только полиионные растворы. В подавляющем большинстве случаев (87,2%) купирование данного

симптомокомплекса у лиц 2-й группы, происходит на 3-и сутки пребывания в стационаре, и на 4-е сутки - у 56,3% больных гриппом из 1-й группы.

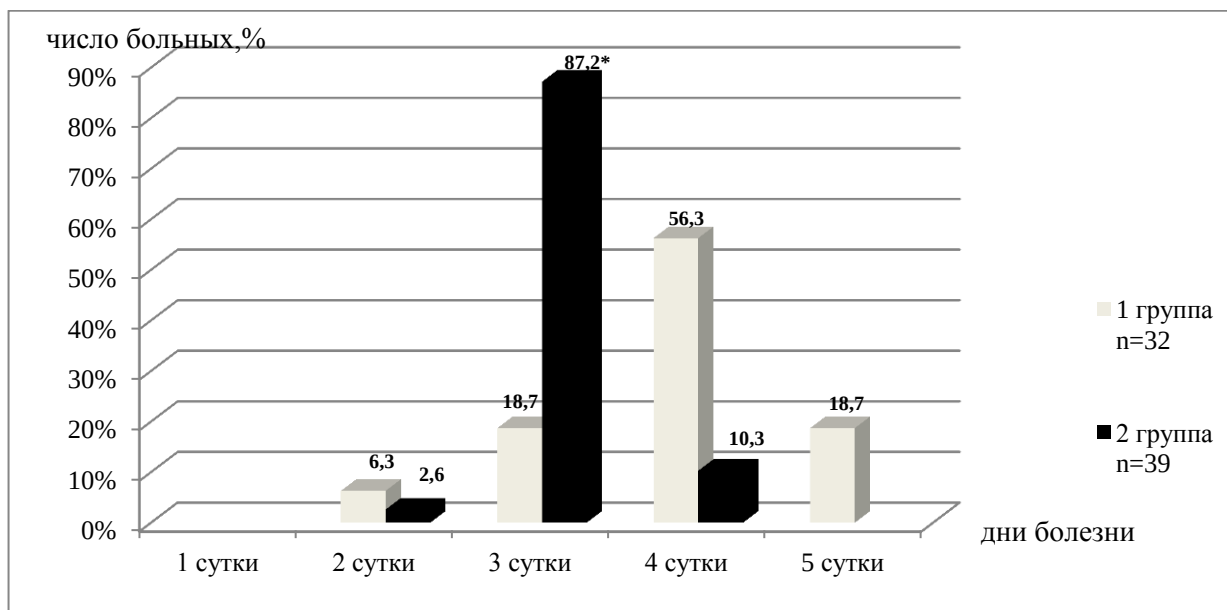


Рисунок 6.6 - Динамика симптомов фарингита у пациентов с гриппом в группах сравнения: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, * - $p < 0,05$. Средняя продолжительность фарингита для 1-й группы - $4,3 \pm 0,17$ суток, для 2-й - $3,2 \pm 0,15^*$ суток.

Рисунок 6.7 отражает динамику симптомов трахеита у пациентов гриппом из групп сравнения. Длительность поражения трахеи в большинстве случаев у пациентов с гриппом, получавших препарат меглюмина натрия сукцинат, составила 3-4 дня, а у пациентов, получавших только базисную терапию - 5-6 дней.

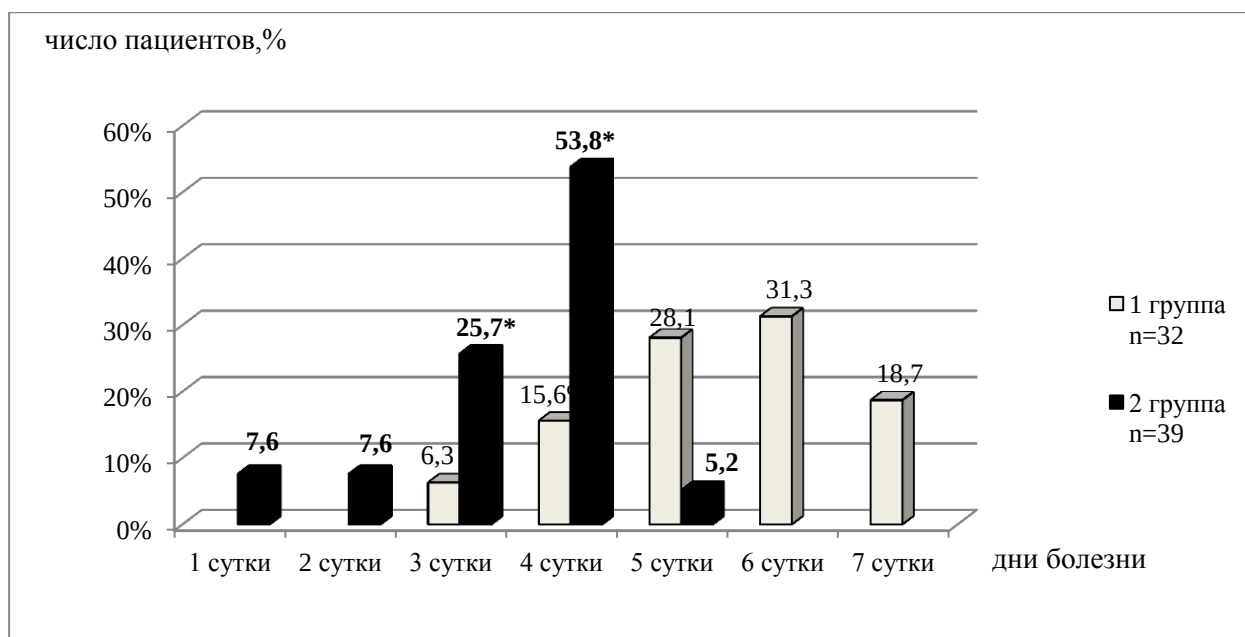


Рисунок 6.7 - Динамика симптомов трахеита у пациентов с гриппом в группах сравнения: рассчитана достоверность межгрупповых различий; достоверными считать различия при $p < 0,05$, * - $p < 0,05$. Средняя продолжительность трахеита для 1-й группы - $5,7 \pm 0,11$ суток, для 2-ой - $4,1 \pm 0,14^*$ суток.

Суммарная характеристика влияния сравниваемых схем терапии на продолжительность клинических проявлений гриппа у больных из групп сравнения представлена в таблице 6.3.

Таблица 6.3 - Средняя продолжительность клинических проявлений гриппа при различных схемах дезинтоксикационной терапии

Симптомы	Средняя величина показателя, сутки	
	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=39)
Лихорадка	$4,3 \pm 0,34$	$2,6 \pm 0,45^*$
Слабость	$4,9 \pm 0,16$	$2,9 \pm 0,08^*$
Головная боль	$2,9 \pm 0,15$	$1,4 \pm 0,10^*$

Трахеит	5,7±0,11	4,1±0,14*
Ринит	4,9±0,16	3,6±0,14*
Фарингит	4,3±0,17	3,2±0,15*

Примечание: рассчитана достоверность межгрупповых различий; достоверными считать различия при $p < 0,05$; *- $p < 0,05$.

При анализе полученных данных видно, что у пациентов с гриппом, в состав комплексной терапии которых был включен меглюмина натрия сукцинат, клиническое выздоровление наступает быстрее, чем у больных, получавших только инфузии полиионных растворов.

Одним из критериев эффективности оптимизации терапии препаратом меглюмина натрия сукцинат явилось его влияние на продолжительность сроков госпитализации больных гриппом. Была проведена оценка сроков пребывания в стационаре пациентов гриппозной инфекцией, получавших различные схемы терапии. Полученные результаты представлены на рисунке 6.8.

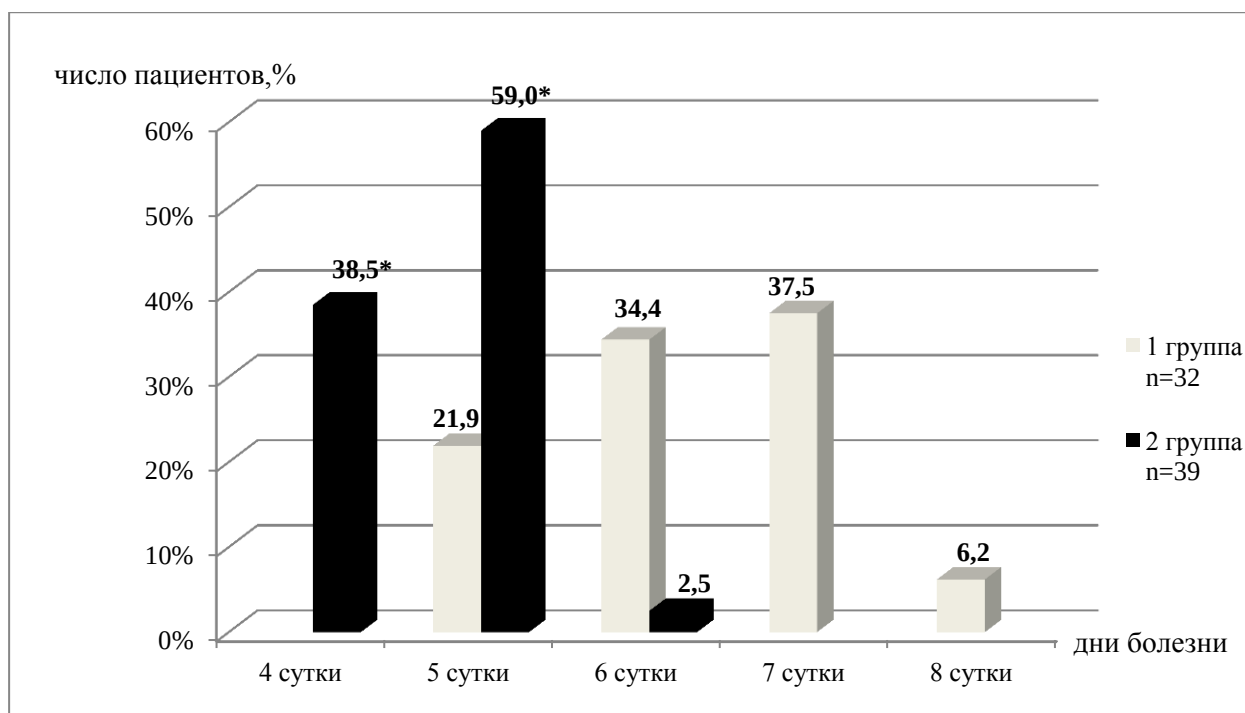


Рисунок 6.8 - Сроки госпитализации у пациентов с гриппом в группах сравнения: рассчитана достоверность межгрупповых различий. Достоверными считать различия при $p < 0,05$, * - $p < 0,05$. Средний койко-день для 1-й группы - $6,3 \pm 0,24$ суток, для 2-й - $4,6 \pm 0,15$ * суток.

Рисунок 6.8 демонстрирует, что сроки госпитализации у пациентов с гриппом, получавших препарат меглюмина натрия сукцинат в составе комплексной терапии достоверно короче таковых у пациентов, в схему терапии которых были включены полиионные растворы, и составляют $6,3 \pm 0,24$ суток и $4,6 \pm 0,15$ суток соответственно для 1 и 2 группы пациентов, ($p < 0,05$). Таким образом, применение препарата меглюмина натрия сукцинат в составе комплексной терапии позволяет сократить продолжительность госпитализации больных с гриппом на 1,7 суток.

Было изучено влияние препарата меглюмина натрия сукцинат на уровни гемодинамических параметров (МСВ и ОПСС) и концентрацию метаболитов нитроксид-молекулы у больных гриппом. Исследование вышеназванных показателей проводилось на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е сутки пребывания пациентов в стационаре. Полученные данные представлены в таблицах 6.4, 6.5, 6.6.

Таблица 6.4 - Динамика МСВ, (мл/мин) у больных из групп сравнения

Показатели	МСВ, мл/мин		Достоверность,р
	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=39)	
1-ые сутки	5379,4±124,35	5448,4±115,86	0,156
3-ьи сутки	5076,0±118,67	3843,0±112,76	0,025
5-ые сутки	4276,0±126,98	3786,0±129,29	0,065
7-ые сутки	3911,3±114,23	3628,6±117,99	0,057

Примечание: рассчитана достоверность межгрупповых различий; достоверными считать различия при $p < 0,05$. Значения показателя у лиц группы контроля-3567,65±178,45 мл/мин.

Таблица 6.5 - Динамика ОПСС, ($\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$) у больных из групп сравнения

Показатели	ОПСС, $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$		Достоверность,р
	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=39)	
1-ые сутки	1343,2±96,56	1335,5±93,25	0,178
3-ьи сутки	1423,9±94,67	1963,2±98,51	0,014
5-ые сутки	1889,9±111,79	2045,3±115,67	0,083
7-ые сутки	2148,8±95,21	2147,9±104,86	0,165

Примечание: рассчитана достоверность межгрупповых различий; достоверными считать различия при $p < 0,05$. Значение показателя у лиц группы контроля-2187,45±136,89 $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$.

Таблица 6.6 - Динамика сывороточного содержания метаболитов оксида азота (NOx) у больных из групп сравнения

Показатели	NOx, ммоль/л		Достоверность, р
	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=39)	
1-ые сутки	25,2±0,87	26,1±0,71	0,146
3-ьи сутки	23,2±0,67	19,6±0,51	0,034
5-ые сутки	19,9±0,79	18,8±0,67	0,173
7-ые сутки	16,0±0,72	14,9±0,68	0,167

Примечание: рассчитана достоверность межгрупповых различий; достоверными считать различия при $p < 0,05$. Значение показателя у лиц группы контроля-18,6±0,73 ммоль/л.

Анализируя динамику гемодинамических параметров (МСВ и ОПСС), а также уровни метаболитов оксида азота в сравниваемых группах, можно сделать вывод, что включение в состав комплексной терапии гриппа препарата меглюмина натрия сукцинат достоверно уменьшает продолжительность гемодинамических расстройств и периода гипероксидазотемии, ($p < 0,05$). Таблицы 6.4 и 6.5 демонстрируют достоверные различия в гемодинамических показателях (МСВ и ОПСС) у наблюдаемых пациентов на 3-и сутки от начала инфузионной терапии: у пациентов 2-й группы уровни МСВ и ОПСС приближаются к значениям условно здоровых лиц.

Таблица 6.6 отражает достоверные отличия в уровнях метаболитов нитроксид-молекулы после окончания дезинтоксикационной терапии (3-и сутки). Концентрации NOx у пациентов 2-й группы приближаются к значениям данного показателя у условно здоровых лиц.

Представленные данные по включению в патогенетическую терапию больных гриппом препарата меглюмина натрия сукцинат свидетельствует о его

позитивном влиянии на клиническое течение инфекции, что позволило сократить сроки пребывания пациентов в стационаре.

Таким образом, полученные убедительные данные об оптимизации патогенетической терапии гриппа одним из производных янтарной кислоты меглюмина натрия сукцинат, позволяют рекомендовать его включение в комплексную терапию гриппа.

Заключение

В период проведения данного исследования на территории Челябинской области, по данным лабораторного мониторинга, преимущественно циркулирует пандемический штамм вируса гриппа. Так, в сезонах 2009-2010 г.г. и 2010-2011 г.г. в 100% случаев был типирован вирус гриппа А (H1N1) pdm 09. В эпидемическом сезоне 2011-2012 г.г., по-прежнему, превалировал вирус гриппа А (H1N1) pdm 09, но его доля несколько уменьшилась и составила 91,5%, в 8,5% обнаружен грипп типа В. В сезоне 2013-2014 г.г. в циркуляции доминировал вирус гриппа А (H1N1) pdm 09, его доля составила 75,9%, кроме того, сохранилась циркуляция гриппа типов H3N2 (17,2%) и В (6,9%).

Отмечено, что ведущим синдромом в клинике гриппа являлся интоксикационный синдром. В основе молекулярных механизмов интоксикационного синдрома лежит 3 основных биохимических механизма: действие токсинов микроорганизмов, активация тканевого протеолиза и процессов свободнорадикального окисления с образованием пероксидов и гидропероксидов, обладающих выраженными токсическими свойствами [42]. Показано, что одним из главных звеньев в патогенезе гриппа является поражение сосудистой системы, возникающее в ответ на массивный системный синтез цитокинов [93, 97]. Вирус гриппа запускает процессы пероксидации в мембранах клеток-мишеней. Активные формы кислорода и некоторые другие агрессивные субстанции (например, пероксинитрит) вызывают нарушение барьерных и транспортных функций биологических мембран, что приводит к распространению инфекционного агента и виремии. При воздействии вируса гриппа на эндотелий сосудов, особенно микроциркуляторного русла, происходит повышение проницаемости сосудистой стенки, возникает ломкость стенок капилляров. Все эти процессы приводят к нарушениям в системе микроциркуляторного русла, гипоксии тканей, а также являются причиной возникновения геморрагического синдрома - от носовых кровотечений до геморрагического отека легких и кровоизлияний в вещество головного мозга [21, 95].

Показано, что вирусы гриппа способствуют активации выработки провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6), $\text{TNF}\alpha$, ИФН- γ [182]. Отмечены высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-15 на протяжении всего заболевания, а также высокие уровни гранулоцитколониестимулирующего фактора, ИЛ-1 α , ИЛ-8, интерферониндуцирующего протеина-10 и $\text{TNF}\alpha$ в течение последней фазы гриппозной инфекции [115]. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-6, ФНО $-\alpha$), интерферон α, β, γ , прокальцитонин, внеклеточная ДНК, концентрация которой возрастает в результате гибели клеток, стимулируют индуцибельную NO-синтазу, которая синтезирует концентрации оксида азота в сотни и тысячи раз превышающие физиологические значения [62]. Оксид азота вступает в реакцию с супероксидным радикалом, в результате чего образуется пероксинитрит, который обладает гораздо большей реакционной способностью, чем оксид азота или супероксидный радикал по отдельности. Пероксинитрит дает выраженный эндотоксический эффект [1, 9, 81].

Гиперпродукция оксида азота может приводить к нарушениям в сердечно-сосудистой системе при гриппе: снижению артериального давления, понижению насосной функции сердца, ишемии и реперфузионным нарушениям. Избыток NO неблагоприятно влияет на коронарный кровоток и сократительную способность миокарда [118, 161].

В настоящее время требуется уточнение механизмов, с которыми связаны нарушения в сердечно-сосудистой системе при гриппе. Возможное влияние NO на развитие гемодинамических нарушений при гриппозной инфекции определило актуальность данного исследования.

Целью работы явилось изучение патогенетической роли оксида азота в развитии гемодинамических расстройств у больных гриппом в зависимости от степени тяжести и разработка новых подходов в комплексной терапии гриппозной инфекции.

Было обследовано 199 больных гриппом с различной степенью тяжести, находившихся на лечении в инфекционном отделении МБУЗ ГКБ №8 г. Челябинска в разные эпидемические сезоны в течение 2009-2014 г.г. Возраст

обследуемых больных колебался от 19 до 65 лет, и составил в среднем $35,2 \pm 16,19$ лет. В зависимости от степени тяжести были выделены две группы больных: 1-я группа - 103 человека с гриппом средней степени тяжести; 2-я группа - 96 человек с гриппом тяжелого течения. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, срокам госпитализации, наличию сопутствующих заболеваний. В контрольную группу вошли 35 условно здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу, не имевших на момент включения в группу жалоб и изменений при клиническом и лабораторном обследовании.

На первом этапе работы проведен анализ клинических проявлений гриппа у наблюдавшихся больных. Проанализирована зависимость клинической симптоматики гриппозной инфекции от половой принадлежности пациентов. Достоверных гендерных различий по частоте встречаемости различных симптомов и синдромов при гриппе не выявлено. Анализ клинической симптоматики гриппа показал сходство в клиническом течении средней и тяжелой степеней тяжести заболевания.

Установлено, что длительность выраженности симптомов гриппозной инфекции зависит от степени тяжести заболевания, о чем свидетельствует рассчитанный коэффициент сопряженности с уровнем статистической значимости $<0,05$. Кроме того, выявлено, что сроки госпитализации пациентов определяются степенью тяжести течения гриппа.

На следующем этапе работы проводилась оценка гемодинамического профиля у больных гриппозной инфекцией. Были изучены показатели центральной и периферической гемодинамики в зависимости от степени тяжести течения заболевания. Определялись основные гемодинамические параметры: систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений. Ударный объем, пульсовое давление, среднее динамическое давление, минутный сердечный выброс, общее периферическое сопротивление сосудов определялись расчетным методом по соответствующим формулам.

Показатели гемодинамического профиля у больных гриппом оценивались в разные периоды заболевания (в период разгара и период ранней

реконвалесценции). Наиболее выраженные изменения наблюдались при оценке значений частоты сердечных сокращений, минутного сердечного выброса (МСВ) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). Общее периферическое сопротивление (ОПСС) — это суммарное сопротивление параллельных сосудистых сетей большого круга кровообращения, возникающее вследствие вязкости крови, трения о стенки сосудов и вихревых движений [2, 87, 88].

У значительной части пациентов при поступлении отмечалась выраженная тахикардия. Средняя частота сердечных сокращений составляла $96,1 \pm 2,43$ уд/мин.

Значение МСВ у пациентов с гриппом в начальном периоде болезни колебалось в пределах от 1984 до 9456 мл и в среднем составило $5326,1 \pm 148,40$ мл, что значительно отличало этот показатель от значений этого параметра при выздоровлении и у лиц группы контроля, ($p < 0,05$).

Увеличение минутного сердечного выброса было обусловлено, в значительной степени, учащением частоты сердечных сокращений, а не величиной ударного объема.

Параметры интегрального показателя - общего периферического сопротивления сосудов у больных гриппом оказались наиболее измененными. В основном ОПСС определяется степенью сужения резистивных сосудов, к которым относятся артериолы и вены, расположенные в пре- и посткапиллярных областях сосудистого русла. Общее периферическое сопротивление сосудов находится в прямой зависимости от тонуса сосудов, что определяет нагрузку на миокард левого желудочка, характер и степень перфузии ткани, а также условия и уровень метаболизма [2, 87, 88].

Диапазон величины ОПСС на высоте выраженности интоксикации при гриппе находился в пределах от 648 до 4837 ($1454,0 \pm 98,30$) $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$, что достоверно отличало значения данного показателя в период ранней реконвалесценции и у условно здоровых лиц, ($p < 0,05$).

В период ранней реконвалесценции значения ОПСС у наблюдаемых пациентов с гриппом были сопоставимы с уровнями аналогичного показателя у лиц группы контроля, ($p>0,05$).

Проведена оценка гемодинамического профиля в зависимости от степени тяжести гриппа.

Установлено, что в периоде разгара гриппозной инфекции достоверно отличались в группах сравнения в зависимости от степени тяжести заболевания следующие показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, среднее динамическое давление, минутный сердечный выброс, общее периферическое сопротивление сосудов, ($p<0,05$). В периоде ранней реконвалесценции значения изучаемых гемодинамических параметров были сопоставимы у пациентов с различной тяжестью течения инфекционного процесса, ($p>0,05$).

При тяжелом течении гриппа значение систолического артериального давления было снижено и колебалось от 90 до 160 мм. рт. ст. (в среднем $116,3\pm0,81$) мм. рт. ст., в то время как при средней степени тяжести гриппа остается в пределах нормальных значений (в среднем $121,8\pm0,97$) мм. рт. ст., ($p<0,05$). Снижение САД менее 110 мм. рт. ст отмечалось в 11% случаев у лиц в 1-й группе и в 23% случаев у лиц во 2-й группе.

Диастолическое артериальное давление имело более существенную тенденцию к снижению. Значения данного показателя достоверно отличались у пациентов с различной степенью тяжести гриппозной инфекции. ДАД колебалось от 60 до 110 мм. рт. ст. у лиц 1-й группы (в среднем $75,7\pm0,27$) мм. рт. ст. и от 60 до 90 мм. рт. ст. у пациентов 2-й группы (в среднем $72,4\pm0,10$) мм. рт. ст., ($p<0,05$).

Значения ЧСС достоверно различались у пациентов в зависимости от степени тяжести гриппа. На высоте интоксикации у пациентов тяжелой степени тяжести ЧСС регистрировалась от 82 до 120 уд/ мин (в среднем $101,1\pm1,14$) уд/мин, в то время как при средней степени тяжести этот показатель находился в пределах от 64 до 120 уд/ мин (в среднем $94,3\pm1,28$) уд/мин, ($p<0,05$). У всех

пациентов с тяжелым течением гриппа регистрировалось учащение частоты сердечных сокращений более 80 уд/ мин., в то время как при гриппе средней степени тяжести тахикардия отмечалась лишь в 76% случаев.

Вне зависимости от степени тяжести гриппа у пациентов величина минутного сердечного выброса существенно повышена. Но у больных с тяжелым течением гриппа изменение данного показателя было более выраженным. Достоверно отличались значения МСВ у пациентов гриппом различной степенью тяжести. У лиц с гриппом средней степени тяжести значение данного показателя находилось в пределах от 1984 до 7848 мл/мин (в среднем $5147,0 \pm 98,16$) мл/мин, а у пациентов с тяжелым течением заболевания составило $5771,2 \pm 93,32$ мл/мин, ($p < 0,05$). Минутный сердечный выброс — общее количество крови, выбрасываемое сердцем за 1 мин. МСВ зависит от систолического или ударного, объема крови, выбрасываемого желудочком за одно сокращение и частоты сердечных сокращений [2, 87, 88].

Показатели общего периферического сопротивления сосудов имели выраженную тенденцию к понижению у лиц обеих групп, но достоверно ниже была величина данного параметра у лиц с тяжелым течением (2-я группа). У лиц гриппом средней степени тяжести величина ОПСС составила в среднем $1513,4 \pm 30,37$ $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$, а с тяжелым течением заболевания - $1308,2 \pm 34,02$ $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$, ($p < 0,05$).

С помощью коэффициента корреляции Спирмена была оценена взаимосвязь изменений гемодинамических параметров со степенью тяжести гриппа в различные периоды заболевания (в период разгара и в период ранней реконвалесценции). Рассчитан коэффициент корреляции для следующих гемодинамических параметров: систолического артериального давления, диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, пульсового давления, ударного объема сердца, минутного сердечного выброса, общего периферического сопротивления сосудов, среднего динамического давления.

Полученные данные позволяют предположить, что гемодинамический профиль у больных с гриппом зависит от степени тяжести гриппа. В обеих группах наблюдались однонаправленные изменения параметров гемодинамики: систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, среднего динамического давления, минутного сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов, однако выраженность этих изменений находилась в сильной корреляционной зависимости от степени выраженности интоксикационного синдрома у больных гриппозной инфекцией. Известно, что в ответ на резорбцию субстанций вируса, продуктов распада эпителиальных клеток дыхательных путей, синтез цитокинов и медиаторов воспаления, происходят циркуляторные нарушения во всех органах и тканях [35]. Больше всего страдают мелкие сосуды, где, в результате нарушения метаболических процессов, накапливаются биологически активные вещества, приводящие к вазодилатации и повышению проницаемости сосудистой стенки. Таким образом, происходит снижение тонуса сосудов микроциркуляторного русла. Возникает паралитическое расширение мелких сосудов и депонирование крови в них, что проявляется снижением общего периферического сопротивления сосудов у больных гриппом [26].

Стабильность гомеостаза организма, в значительной степени, обеспечивается NO, являющимся основным регулятором внутри- и межклеточных процессов [70]. В.А., Богомолова, И.К. Михно (2011) отмечают, что регуляторное действие NO во всех системах организма реализуется генерацией его из L-аргинина, запускаемой конститутивными изоформами синтазы оксида азота: эндотелиальной и нейрональной. Наряду с регуляторными функциями NO проявляет и цитотоксическую активность, которая обеспечивается функцией индуцибельной изоформы синтазы оксида азота, образование которой стимулируется цитокинами, эндотоксинами, внеклеточной ДНК и другими биологически активными агентами [8].

Следующий этап работы включал изучение продукции оксида азота у больных гриппом в различные периоды заболевания, а также зависимость уровня

конечных стабильных метаболитов оксида азота от степени тяжести гриппозной инфекции.

При изучении сывороточного содержания метаболитов оксида азота на высоте интоксикации у пациентов с гриппом установлено, что наблюдается повышенный уровень стабильных конечных метаболитов оксида азота (NOx). В периоде ранней реконвалесценции концентрация NOx в сыворотке крови у пациентов с гриппозной инфекцией сопоставима с таковой у здоровых людей, ($p>0,05$).

При поступлении в стационар у больных гриппом средняя величина суммарных конечных метаболитов оксида азота в сыворотке крови составила $26,0\pm 0,84$ ммоль/л. Установлены статистически значимые отличия в уровнях нитритов и нитратов на высоте интоксикации у пациентов с различной степенью тяжести гриппозной инфекции. Для первой группы концентрация нитритов и нитратов соответственно составила $5,3\pm 0,11$ и $18,1\pm 0,2$ ммоль/л, а для второй группы - $7,2\pm 0,17$ и $20,7\pm 0,45$ ммоль/л для нитритов и нитратов соответственно, ($p<0,05$). Достоверных отличий в концентрации стабильных метаболитов оксида азота в периоде ранней реконвалесценции у больных с разной степенью тяжести течения гриппа и у условно здоровых лиц не выявлено ($p>0,05$). При проведении корреляционного анализа взаимосвязи уровня NOx и степени тяжести гриппа установлено, что имеется сильная прямая корреляционная связь между концентрацией конечных стабильных метаболитов оксида азота со степенью тяжести гриппа, значимая на уровне $p<0,01$ в период разгара гриппозной инфекции.

Полученные результаты согласуются с данными В.Л. Кузнецовой, А.Г. Соловьевой (2015), которые рассматривают оксид азота как медиатор воспаления. При этом авторы считают, что каждая фаза воспаления ассоциирована с определенными изоформами NOS. На ранней фазе воспалительной реакции под действием медиаторов (брадикинин, гистамин, простагландины, лейкотриены) происходит стимуляция продукции оксида азота с помощью nNOS. Параллельно усиливается активность eNOS. В развитии поздней фазы воспалительной реакции

вносит вклад только оксид азота, продуцируемый с помощью iNOS. На этой стадии воспалительного процесса NO стимулирует синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, лейкотриенов), хемокинов, которые стимулируют миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [44]. Однако, NO-радикалы ингибируют пролиферацию лимфоцитов, индуцированную Т- и В-клеточными митогенами, благодаря чему высокий уровень их генерации макрофагами может явиться причиной иммуносупрессии [81].

Изучена зависимость между уровнем конечных стабильных метаболитов оксида азота с различными показателями гемодинамики в разные периоды гриппозной инфекции. Установлено, что степень изменений гемодинамического профиля у больных гриппом зависит от уровня нитроксидемии, что в свою очередь определяется степенью тяжести течения заболевания. В период ранней реconvalesценции отсутствует зависимость между изучаемыми параметрами у больных гриппом. Таким образом, вероятно, что оксид азота играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы у больных гриппом. В работах Х.М. Маркова и соавт. (2003) показано в эксперименте, что инфузии нитропруссиды натрия (донор готовых молекул NO) и L-аргинина (субстрат образования NO) вызывают учащение сердечных сокращений [46]. М.И. Ремизова (2010) с соавторами установила, что гиперпродукция оксида азота ведет к периферической сосудистой недостаточности, следствием чего являются органые поражения [71].

С учетом полученных данных о функционировании сердечно-сосудистой системы и продукции оксида азота при гриппе разработаны новые подходы к оптимизации патогенетической терапии инфекции. С целью купирования гипероксидазотемии и нормализации параметров гемодинамического профиля к базисной терапии гриппа был добавлен препарат янтарной кислоты – меглюмина натрия сукцинат. В основе лечебного действия данного препарата лежит модифицирующее влияние янтарной кислоты на процессы тканевого метаболизма – клеточное дыхание, ионный транспорт, синтез белков. Основной фармакологический эффект препарата обусловлен способностью усиливать

компенсаторную активность аэробного гликолиза, снижать степень «угнетения» окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ [29, 33, 59].

Для оценки эффективности применения препарата меглюмина натрия сукцинат при гриппозной инфекции различной степени тяжести была проведена рандомизация и сформированы две группы пациентов, которым проводилась различная дезинтоксикационная терапия. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, срокам госпитализации и клинической симптоматике заболевания. Преморбидный фон наблюдаемых пациентов не был отягощен. Пациентам из групп сравнения были определены показатели центральной и периферической гемодинамики, а также уровень NOx. Исследование вышеназванных показателей проводилось на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е сутки пребывания пациентов в стационаре.

1-я группа - 32 человека, получавшие инфузии полиионных растворов

2-я группа - 39 человек, получавшие инфузии препарата меглюмина натрия сукцинат+полиионные растворы

Критериями, использовавшимися для оценки эффективности препарата меглюмина натрия сукцинат, служили следующие параметры: длительность гипертермии, динамика клинического улучшения, динамика улучшения показателей гемодинамики (МСВ и ОПСС) и нитроксидергического обмена (NOx), длительность госпитализации.

Всем наблюдаемым пациентам в обеих группах были определены показатели центральной и периферической гемодинамики, а также параметры нитроксидергического обмена. Исследование вышеназванных показателей проводилось на высоте интоксикации при поступлении в стационар и в периоде ранней реконвалесценции.

Анализ полученных данных выявил достоверно меньшую продолжительность основных симптомов интоксикации (лихорадки, слабости, головной боли) у больных, получавших меглюмина натрия сукцинат. Применение препарата меглюмина натрия сукцинат в комплексной терапии гриппа позволило сократить продолжительность гипертермии и периода интоксикации в 2 раза (на

1-2суток). Установлена достоверно меньшая продолжительность основных симптомов поражения дыхательных путей (кашля, заложенности носа, болей в горле) у пациентов с гриппозной инфекцией, получавших в составе комплексной терапии препарат меглюмина натрия сукцинат. Применение данного лекарственного средства позволило уменьшить продолжительность основных респираторных симптомов.

Применение препарата меглюмина натрия сукцинат в составе комплексной терапии позволяет сократить продолжительность госпитализации больных с гриппом в 1,5 раза (1,7 дня).

Было изучено влияние препарата меглюмина натрия сукцинат на сроки восстановления значений МСВ и ОПСС уровня суммарных конечных метаболитов оксида азота у больных гриппом.

Анализ динамики гемодинамических параметров (МСВ и ОПСС) и уровней метаболитов оксида азота в сравниваемых группах пациентов показал, что включение в состав комплексной терапии гриппа препарата меглюмина натрия сукцинат достоверно уменьшает срок гемодинамических расстройств и периода гипероксидазотемии, ($p < 0,05$). Установлены достоверные различия в гемодинамических показателях (МСВ и ОПСС) у наблюдаемых пациентов на 3-и сутки от начала инфузионной терапии: у пациентов 2-й группы уровни МСВ и ОПСС приближаются к значениям условно здоровых лиц. Показаны достоверные отличия в уровнях метаболитов нитроксид-молекулы после окончания дезинтоксикационной терапии (3-и сутки). Концентрации NOx у пациентов 2-й группы приближаются к значениям данного показателя у условно здоровых лиц.

Таким образом, проведенные исследования установили, что включение в патогенетическую терапию у больных с диагнозом «Грипп» препарата меглюмина натрия сукцинат позволяет ускорить клиническое выздоровление и сократить продолжительность госпитализации пациентов. Использование меглюмина натрия сукцинат приводит к быстрой стабилизации показателей кровообращения (МСВ и ОПСС) и нормализации суммарной концентрации стабильных конечных

метаболитов оксида азота по сравнению с использованием полиионных растворов.

Выводы

1. Клиническая картина гриппа характеризуется сочетанием интоксикационного и катарально-респираторного синдромов. Анализ клинической симптоматики показал сходство в клиническом течении средней и тяжелой степеней тяжести, однако, установлено, что длительность проявлений интоксикационного и катарально-респираторного синдромов определяется степенью тяжести гриппозной инфекции. Лихорадка у больных со среднетяжелым течением гриппа продолжалась в среднем $2,8 \pm 0,38$ суток, а у пациентов с более тяжелым течением - $4,3 \pm 0,18$ суток, ($p < 0,05$); головная боль у лиц со средней степенью тяжести заболевания отмечалась в течение $1,5 \pm 0,18$ суток, а у пациентов с тяжелым течением - $2,8 \pm 0,12$ суток, ($p < 0,05$). Симптомы ринита беспокоили пациентов со среднетяжелым течением гриппа $3,4 \pm 0,16$ суток, с тяжелым течением - $4,5 \pm 0,28$ суток, ($p < 0,05$); проявления трахеита пациенты с гриппом средней степени тяжести отмечали на протяжении $4,4 \pm 0,43$ суток, с тяжелым течением заболевания - $6,2 \pm 0,25$ суток, ($p < 0,05$).

2. Средний уровень МСВ составил $5326,1 \pm 148,40$ мл, значение ОПСС - $1454,0 \pm 98,30$ $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$. Степень гемодинамических расстройств коррелирует со степенью тяжести гриппа. Для МСВ коэффициент корреляции составляет 0,197, для ОПСС: -0,202 с уровнем статистической значимости $p \leq 0,01$. У больных с тяжелой степенью тяжести гриппозной инфекции величина МСВ составила $5771,2 \pm 93,32$ мл/мин, а у пациентов с гриппом средней степени тяжести - $5147,0 \pm 98,16$ мл/мин ($p < 0,05$). Величина ОПСС у лиц со среднетяжелым течением заболевания в среднем $1513,4 \pm 30,37$ $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$, а с тяжелым течением - $1308,2 \pm 34,02$ $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$, ($p < 0,05$).

3. У больных гриппом в период разгара средняя величина концентрации NO_x составила $26,0 \pm 0,84$ ммоль/л. Уровень суммарных метаболитов оксида азота коррелирует со степенью тяжести гриппозной инфекции. Коэффициент

корреляции для нитритов равен 0,325, для нитратов составляет 0,302, с уровнем статистической значимости $p \leq 0,01$. Концентрация нитритов в период разгара у больных со среднетяжелым течением гриппа составила в среднем $5,3 \pm 0,11$ ммоль/л, а у лиц тяжелой степенью тяжести - $7,3 \pm 0,17$ ммоль/л. Уровень нитратов у лиц со средней степенью тяжести заболевания в среднем $18,1 \pm 0,2$ ммоль/л, а пациентов с тяжелым течением - $20,7 \pm 0,45$ ммоль/л. Степень изменений гемодинамического профиля у больных гриппом зависит от уровня нитроксидемии, что в свою очередь определяется степенью тяжести течения заболевания.

4. Включение в комплексную терапию больных гриппом меглюмина натрия сукцинат позволяет сократить среднюю продолжительность гипертермии и периода интоксикации в 2 раза и основных респираторных симптомов у больных гриппом на сутки, продолжительность госпитализации - на 1,7 суток. Включение в состав комплексной терапии гриппа препарата меглюмина натрия сукцинат достоверно уменьшает продолжительность гемодинамических расстройств и периода гипероксидазотемии. На 3-и сутки от начала инфузионной терапии с использованием меглюмина натрия сукцинат значения МСВ, ОПСС и NOx приближаются к значениям условно здоровых лиц (МСВ для лиц 1 группы составило $5076,0 \pm 118,67$ мл/мин против значений у 2 группы: $3843,0 \pm 112,76$, $p < 0,05$; ОПСС для лиц 1-й группы - $1423,9 \pm 94,67$ дин·с⁻¹·см⁻⁵ против значений у пациентов 2-й группы: $1963,2 \pm 98,51$ дин·с⁻¹·см⁻⁵, $p < 0,05$; NOx у лиц 1-й группы - $23,2 \pm 0,64$ ммоль/л против значений у пациентов 2-й группы - $19,6 \pm 0,51$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Практические рекомендации:

1. В алгоритм обследования больных гриппом рекомендуется включать оценку интегрального показателя состояния гемодинамики - ОПСС с целью прогнозирования возможных гемодинамических нарушений.

2. С целью нормализации ОПСС в комплексном лечении больных гриппом может быть рекомендовано применение 1,5% раствора меглюмина натрия сукцинат в виде внутривенных инфузий объеме 400мл/сутки в течение 3-х суток.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Разработка критериев прогнозирования и профилактики тяжелых гемодинамических нарушений у больных гриппом с учетом нитроксида азота профиля.

2. Изучение механизмов регуляции продукции оксида азота при гриппе для разработки новых методов патогенетической терапии.

Список принятых сокращений

АД	– артериальное давление
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИТШ	– инфекционно-токсический шок
ИФН- γ	–интерферон гамма
ЛПВП	–липопротеиды высокой плотности
МСВ	–минутный сердечный выброс
НЭД	–N-нафтилэтилен-диаминдигидрохлорид
НА	– гемагглютинин
НА	– нейроминидаза
NO	– оксид азота
NO ₂	– нитриты
NO ₃	– нитраты
NOS	– синтаза оксида азота
eNOS	– эндотелиальная синтаза оксида азота
iNOS	– индуцибельная синтаза оксида азота
mNOS	– митохондриальная синтаза оксида азота
nNOS	– нейрональная синтаза оксида азота
ОДН	– острая дыхательная недостаточность
ОПСС	– общее периферическое сопротивление сосудов
ОССН	– острая сердечно-сосудистая недостаточность
ПД	– пульсовое давление
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РТГА	– реакция торможения гемагглютинации
САД	– систолическое артериальное давление
СДД	– среднее динамическое давление
TLR	–toll-подобные рецептор

TNF- α – туморнекротический фактор альфа

ФНО- α – фактор некроза опухолей

Список литературы

1. Абдуллаев, Р. Ю. Бактерицидная активность легочных и циркулирующих фагоцитов при туберкулезе легких / Р. Ю. Абдуллаев, Г. О. Каминская, О. Г. Комисарова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 8-24.
2. Александрин, В. В. Связь миогенной реакции с ауторегуляцией мозгового кровотока / В.В. Александрин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 150, №8. – С. 127-131.
3. Антигипоксанта в современной клинической практике / С. В. Оковитый, Д. С. Суханов, В. А. Заплутанов [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 9. – С. 63-68.
4. Антонова, Т. В. Вирусные миокардиты: этиология и патогенез, проблемы диагностики / Т. В. Антонова, Н. С. Жевнерова // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 13-21.
5. Боброва, Е. Е. Особенности клинической манифестации ИБС при гриппе и ОРИ. Роль молекул клеточной адгезии. Литературный обзор / Е. Е. Боброва, А. Н. Щупакова, В. М. Семенов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 12-17.
6. Богомолов, Б. П. Состояние микроциркуляции и гемостаза при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях, осложненных пневмонией / Б. П. Богомолов, А. В. Девяткин // Терапевтический архив. – 2002. – № 3. – С. 44-48.
7. Богомолов, Б. П. Острые респираторные заболевания и сердце / Б. П. Богомолов, Т. Н. Молькова, А. В. Девяткин. – Москва, 2003. – 134 с.
8. Богомоллова, И. К. Оксид азота и его метаболиты как маркеры дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом / И. К. Богомоллова, В. А. Михно // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – № 1. – С. 140-146.
9. Взаимосвязь биохимических показателей окислительного стресса, эндогенной интоксикации и регуляции сосудистого тонуса у больных с

- ожоговой травмой / Е. В. Клычникова, Е. В. Тазина, С. В. Смирнов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 45-49.
10. Влияние интерферона α на продукцию оксида азота клетками эндотелия сосудов человека, инфицированными вирусом простого герпеса 1-го типа / О. Н. Щегловитова, З. В. Куроптева, Л. Г. Наглер [и др.] // Иммунология. – 2009. – Т. 30, № 5. – С. 279-282.
 11. Влияние регуляторов синтеза оксида азота на гемодинамику при геморрагическом шоке в эксперименте / Н. И. Кочетыгов, М. И. Ремизова, К. А. Гербут [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2003. – Т. 3, № 3, прил. 4. – С. 133-134.
 12. Влияние ронколейкина на эффекты системы оксида азота крыс с экспериментальным геморрагическим инсультом / Н. А. Бут, Э. В. Супрун, Л. А. Громов [и др.] // Патология. – 2012. – № 3. – С. 123.
 13. Воздействие вирусов гриппа А и их поверхностных белков на метаболизм клеток эндотелия кровеносных сосудов человека / А. А. Азаренок, Е. М. Еропкина, А. Р. Прочуханова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2013. – Т. 58, № 3. – С. 25-27.
 14. Гайнуллина, Д. К. Эндотелий и оксид азота / Д. К. Гайнуллина, С. И. Софронова, О. С. Тарасова // Природа. – 2014. – № 9 (1189). – С. 3-10.
 15. Глебов, А. Н. Роль кислородсвязывающих свойств крови в развитии окислительного стресса, индуцированного липополисахаридом / А. Н. Глебов, Е. В. Шульга, В. В. Зинчук ; под ред. В. В. Зинчук. – Гродно, 2011. – 216 с.
 16. Горелов, А. В. Сочетанные острые респираторные инфекции у детей / А. В. Горелов, Е. В. Каннер // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 3. – С. 72-77.
 17. Горшунова, Н. К. Влияние оксида азота на регуляцию агрегационного процесса у больных гипертонической болезнью при старении [Электронный ресурс] / Н. К. Горшунова, Н. И. Соболева // Современные проблемы науки

- и образования. – 2011. – № 6. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5201> (Дата обращения 13.12.2016).
18. Гржибовский, А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 6. – С. 58-68.
 19. Грипп и ОРВИ: актуальная проблема современности // Эпидемиология и инфекции. – 2016. – № 3. – С. 6-13.
 20. Девяткин, А. В. Реологические нарушения при респираторных вирусных инфекциях у больных с постинфарктным кардиосклерозом / А. В. Девяткин, Б. П. Богомолов, Т. Н. Молькова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 2. – С. 33-35.
 21. Детерминация гомологичных фрагментов в структуре белков вируса гриппа А(Н1N1) pdm09 2009 и 2016 годов выделения и белков системы гемостаза человека / И.Н. Жилинская, А.В. Фадеев, А.А. Азаренок [и др.] // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2017. – Т. 69, № 1. – С. 67-76.
 22. Емченко, Н. Л. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма / Н. Л. Емченко, О. И. Цыганенко, Т. В. Ковалевская // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – № 6. – С. 19-20.
 23. Ермолаев, О.Ю. Математическая статистика для психологов : учебное пособие / О.Ю. Ермолаев. – 6-е изд., стер. – М.: Финита, 2014. – 336 с.
 24. Жукова, Ю. В. Влияние острых респираторных вирусных инфекций на течение ишемической болезни сердца / Ю. В. Жукова, В. И. Масычева, Ю. П. Никитин // Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. – 2008. – № 4. – С. 56-59.
 25. Ивашкин, В. Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 376 с.
 26. Изменение активности тканевого активатора плазминогена клеток эндотелия под воздействием вируса гриппа А и его поверхностных белков / А. А. Азаренок, Л. А. Ляпина, Т. Ю. Оберган [и др.] // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2014. – № 1. – С. 3-8.

27. Иммунный ответ при вирусных инфекциях / Т. В. Сологуб, М. Ю. Ледванов, В. П. Малый [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 12. – С. 29-33.
28. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1004 с. – (Серия «Национальные руководства»).
29. Каболова, И. В. Использование Реамберина в терапии тяжелого гриппа / И. В. Каболова, Г. Л. Днепровская, В. В. Туркин // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2005. – № 32. – С. 43-45.
30. Каминская, Г. О. Оксид азота – его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания / Г. О. Каминская // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 6. – С. 3-11.
31. Киселев, О. И. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / О. И. Киселев, Л. М. Цыбалкова, В. И. Покровский. – М.: Медицинское информационное агентство, 2012. – 496 с.
32. Клинико-лабораторная характеристика больных гриппом среднетяжелого течения, вызванным разными типами/субтипами вируса в эпидсезоны 2009-2013 / Н. Д. Юшук, Н. О. Бокова, К. Р. Дудина [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 11. – С. 37.
33. Клиническая эффективность Реамберина в терапии гриппа / В. А. Исаков, Л. П. Водейко, И. В. Каболова [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 11. – С. 19-22.
34. Ковнер, А. В. Роль альвеолоцитов, макрофагов и эндотелиоцитов сосудов в патогенезе поражения легких мышей линии C57BL/6 после инфицирования вирусом гриппа A/H5N1 A/GOOSE/KRASNOOZERSKOYE/627/05 : дис. ... канд. биол. наук: 14.03.03, 03.03.04 / А. В. Ковнер. – Новосибирск, 2012. – 98 с.

35. Кожокару, В. И. Интенсивная терапия тяжелых осложнений гриппа / В. И. Кожокару, Ю. В. Лобзин, Д. И. Кожокару // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 58-64.
36. Козловский, В. И. Сравнение частоты некоторых инфекционных респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний в районе обслуживания поликлиники № 2 г. Витебска / В. И. Козловский, И. О. Дубас, А. В. Акулёнок // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 43-48.
37. Колобухина, Л. В. Вирусные инфекции дыхательных путей / Л. В. Колобухина // Респираторная медицина: руководство / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – С. 449-474.
38. Колобухина, Л. В. Грипп / Л. В. Колобухина, Д. К. Львов, Е. И. Бурцева // Медицинская вирусология: руководство / под ред. Д. К. Львова. – М.: МИА, 2008. – С. 382-393.
39. Коробейникова, Э. Н. Показатели липидного обмена в сыворотке крови практически здорового населения, проживающего в Южно-Уральском регионе в условиях адаптации к климатическим и техногенным воздействиям / Э. Н. Коробейникова. – Челябинск: Изд-во ЧелГМА, 2002. – 50 с.
40. Косинец, В. А. Реамберин в комплексном лечении хирургических заболеваний / В. А. Косинец, А. Н. Смагина // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2012. – № 7. – С. 93-96.
41. Круглякова, Л. В. Грипп А (H1N1sw) – «старая» новая проблема / Л. В. Круглякова, С. В. Нарышкина, Е. В. Маркова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 53. – С. 132-136.
42. Кузнецов, П.П. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе вирусного гепатита / П.П. Кузнецов, В.М. Борзунов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – №4. – С. 44-50.
43. Кузнецова, В. Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия [Электронный ресурс] / В.Л. Кузнецова, А.Г. Соловьева

- // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=21037> (дата обращения: 09.12.2016).
44. Лазуко, С. С. Роль индуцированной NO-синтазы в эндотелийзависимой регуляции тонуса артериальных сосудов при адаптации короткими стрессорными воздействиями / С. С. Лазуко, А. П. Солодков, К. А. Шилин // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 44-49.
45. Львов, Н. И. Грипп и другие острые респираторные заболевания: клиника, диагностика и лечение / Н. И. Львов // Медлайн-экспресс. – 2009. – №6(204). – С. 52-56.
46. Марков, Х. М. О регуляции деятельности сердца системой L-аргинин-оксид азота / Х. М. Марков, С. А. Надирашвили // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2003. – № 4. – С. 9-13.
47. Маркова, Т. П. Современная противовирусная терапия гриппа и ОРВИ / Т. П. Маркова, Л. Г. Ярилина // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 211-215.
48. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции / С. Г. Дзугкоев, И. В. Можаяева, Е. А. Такоева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-1. – С. 198-204.
49. Молекулярное моделирование, рентгеноструктурный анализ и изучение iNOS-ингибирующей активности гидрохлорида 3-имино-2,4-дiazобикарбо[3.3.1]нонан-1-ола / Е. Д. Плотникова, Е. В. Нуриева, Д. И. Перегуд [и др.] // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49, № 8. – С. 1128-1131.
50. Молочный, В. П. Оксид азота нейтрофилов и перекисное окисление липидов в цереброспинальной жидкости детей, больных гнойными менингитами / В.П. Молочный, О.Н. Солодовникова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 17-19.

- 51.Нарушения микроциркуляции и гемореологии при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у больных ишемической болезнью сердца / Б. П. Богомолов, А. В. Девяткин, В. Г. Баринов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 2. – С. 53-59.
- 52.Наследов, А. SPSS19: профессиональный статистический анализ / А. Наследов. – СПб.: Питер, 2011. – 400 с.
- 53.Никитина, Л. Ю. Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания / Л. Ю. Никитина, С. К. Соодаева, И. А. Климанов // Пульмонология. – 2017. – Т.2, № 2. – С. 262-273.
- 54.Новиков, В. Е. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия / В. Е. Новиков, О. С. Левченкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 5. – С. 37-47.
- 55.Новиков, В. Е. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и ее фармакологическая регуляция / В. Е. Новиков, О. С. Левченкова, Е. В. Пожилова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 14-22.
- 56.Окишев, М. А. Клинико-патогенетические особенности и подходы к терапии артериальной гипертензии на фоне гриппа: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, 14.00.10 / Окишев Михаил Анатольевич. – Пермь, 2006. – 24 с.
- 57.Окрут, И. Е. Оксид азота как показатель активности свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме / И. Е. Окрут, Д. А. Даутова // Инновационная наука. – 2015. – № 8-2 (8). – С. 132-135.
- 58.Оксид азота и микроциркуляторное звено системы гемостаза / В. Ф. Киричук, Е. В. Андронов, А. Н. Иванов [и др.] // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2007. – № 4. – С. 14-20.
- 59.Орлов, Ю. П. Роль сукцинатов при критических состояниях / Ю. П. Орлов, Н. В. Говорова // Общая реаниматология. – 2014. – Т. 10, № 6. – С. 65-78.

- 60.Осадчий, Л. И. Участие оксида азота в механизме адренергических реакций системного кровообращения / Л. И. Осадчий, Т. В. Балужева, И. В. Сергеев // Известия РАН. – 2007. – № 1. – С. 45-50. – (Серия «Биологическая»).
- 61.Особенности тяжелого течения гриппа А (H1N1)PDM09 с различными исходами / Н. Д. Ющук, Н. О. Бокова, К. Р. Дудина [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 11. – С. 45.
- 62.Пожилова, Е. В. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки / Е. В. Пожилова, В. Е. Новиков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 35-41.
- 63.Покровский, В. И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В. И. Покровский, Н. А. Виноградов // Терапевтический архив. – 2005. – № 1. – С. 82-87.
- 64.Поляков, В. П. Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения) : монография / В. П. Поляков, Е. Н. Николаевский, А. Г. Пичко. – Самара, 2010. – 355 с.
- 65.Понежева, Ж. Б. Рациональная этиотропная терапия гриппа / Ж. Б. Понежева // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 10. – С. 8-13.
- 66.Продукция оксида азота лейкоцитами и тромбоцитами периферической крови человека в норме и при сосудистой патологии / П. П. Голиков, В. Л. Леманев, Н. Ю. Николаева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2003. – Т. 48, № 2. – С. 28-32.
- 67.ПЦР-диагностика вирусов гриппа и ОРВИ / А. Б. Комиссаров, Т. Д. Мусаева, Н. А. Резниченко [и др.] // Молекулярная диагностика 2017: сб. тр. IX всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2017. – Т.2. – С. 234-235.
- 68.Ранние поражения легких при гриппе / С. Н. Галкина, Л. В. Осидак, Л. В. Волощук [и др.] // Детские инфекции. – 2017. – Т.16, №2. – С. 13-22.

69. Ратникова, Л. И. Система L-аргинин-оксид азота при инфекционной патологии / Л. И. Ратникова, Т. А. Дубовикова // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2013. – № 3. – С. 136-139.
70. Регуляция апоптоза клеток с использованием газовых трансммиттеров (оксид азота, монооксид углерода и сульфид водорода) / В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева, Е. Г. Старикова [и др.] // Вестник науки Сибири. – 2011. – № 1. – С. 635-640.
71. Регуляция кровообращения селективными ингибиторами синтеза оксида азота при геморрагическом шоке в эксперименте / М. И. Ремизова, К. А. Гербут, Г. В. Гришина [и др.] // Фундаментальная медицина. – 2010. – Т. 10, № 1. – С. 57-63.
72. Репродукция вируса гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов / И. Н. Жилинская, А. А. Азаренок, Е. В. Ильинская [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57, № 2. – С. 20-23.
73. Роганова, И. В. Некоторые особенности нарушения кровообращения в легких у больных старшего возраста при гриппе / И. В. Роганова // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 3. – С. 460-463.
74. Роганова, И. В. Сравнительная характеристика нарушений мозгового кровообращения при гриппе в разных возрастных группах / И. В. Роганова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 1. – С. 108-115.
75. Роганова, И. В. Характеристика состояния микроциркуляторного русла при гриппе у больных 36-50 лет / И. В. Роганова, М. П. Гаранина // Морфологические ведомости. – 2011. – № 2. – С. 111-114.
76. Розовой, К.А. Фармакокоррекция гемодинамических эффектов гиперпродукции оксида азота при тяжелом течении острых кишечных инфекций, осложненных инфекционно-токсическим шоком: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Розовой Кирилл Александрович. – Челябинск, 2001. – 150 с.

77. Роль оксида азота в развитии острой сосудистой недостаточности при сальмонеллезе / Л. И. Ратникова, В. А. Елисеев, О. А. Выговский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 4. – С. 26-28.
78. Руженцова, Т. А. Сердечно-сосудистые нарушения у детей на фоне гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций / Т. А. Руженцова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 5. – С. 17-21.
79. Синдром системного воспалительного ответа у больных острыми респираторными вирусными инфекциями детей / И. В. Бабаченко, Л. А. Алексеева, О. М. Ибрагимова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 22-27.
80. Сологуб, Т. В. Тактика ведения больных гриппом на современном этапе / Т. В. Сологуб, И. И. Токин // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – №10. – С. 14-19.
81. Сомова, Л. М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л. М. Сомова, Н. Г. Плехова // Вестник Дальневосточного отделения РАН. – 2006. – № 2. – С. 77-80.
82. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии / И. Л. Локтионова, М. В. Покровский, В. А. Рагулина [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». – 2012. – Т. 17, № 4-1 (123). – С. 20-31.
83. Сравнительная характеристика гриппа А и В у детей по данным инфекционной клинической больницы № 4 г. Уфы / Р. Т. Мурзабаева, Д. А. Валишин, А. П. Мамон [и др.] // Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии : сб. науч. ст. участников всероссийской науч.-практ. конф. – Уфа, 2017. – С. 60-64.
84. Сулима, Д. Л. Гипертоксический грипп / Д. Л. Сулима, В. Е. Карев, К. В. Жданов // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 75-79.

85. Увеличение экспрессии iNOS в эндотелиальных клетках человека при длительном культивировании с фрагментами внеклеточной ДНК / С. В. Костюк, Т. Д. Смирнова, Л. В. Ефремова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 2. – С. 151-155.
86. Уровень эндотелина-1 и оксида азота у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом и без него / Р. Ю. Абдуллаев, Г. О. Каминская, О. Г. Комисарова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 23.
87. Физиология человека / под ред. В. М. Смирнова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.
88. Филиппов, А. Е. Смертность от ишемической болезни сердца и ее связь с заболеваемостью населения / А. Е. Филиппов // Материалы 1-го Национального конгресса терапевтов. – М., 2006. – С. 18-19.
89. Фундаментальная и клиническая физиология / под ред. А. Камкина, А. Каменского. – М.: Academia, 2004. – 1080 с.
90. Хасанова, Г. М. Современные подходы к лечению и профилактике острых респираторных вирусных инфекций / Г. М. Хасанова, Р. И. Бикбулатов, А. Н. Хасанова // Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом: сб. ст. междунар. науч.-практ. конф. – Уфа, 2014. – С. 38-74.
91. Хасанова, Г. М. Новые возможности в профилактике эпидемий гриппа и ОРВИ / Г. М. Хасанова, А. Н. Хасанова // Безопасность жизнедеятельности в современных условиях: проблемы и пути решения: матер. междунар. науч.-практ. конф. – Уфа, 2015. – С. 142-144.
92. Чернеховская, Н. Е. Роль оксида азота в патологии органов дыхания / Н. Е. Чернеховская, А. В. Поваляев // Эндоскопия. – 2012. – № 3. – С. 28-36.
93. Чучалин, А. Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты) / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2010. – прил. № 1. – С. 3-8.
94. Шаханина, И. Л. Экономический анализ инфекционных болезней: прошлое, настоящее, будущее / И. Л. Шаханина // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 16-19.

- 95.Щелканов, М. Ю. Грипп: история, клиника, патогенез / М. Ю. Щелканов, Л. В. Колобухина, Д. К. Львов // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 33.
- 96.Экспериментальное исследование противоопухолевой активности нового ингибитора синтаз оксида азота T1023 / М. В. Филимонова, В. В. Южаков, Л. И. Шевченко [и др.] // Молекулярная медицина. – 2015. – № 1. – С. 61-64.
- 97.Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии / Л. В. Колобухина, М. Ю. Щелканов, Л. Н. Меркулова [и др.] // Вестник РАМН. – 2011. – № 5. – С. 35-40.
- 98.Яковлев, А. Реамберин в коррекции гиперкатаболизма и эндотоксикоза / А. Яковлев // Врач. – 2005. – № 6. – С. 43-44.
- 99.Alterations of the nitric oxide pathway in cerebral arteries from spontaneously hypertensive rats / A. M. Briones, M. J. Alonso, R. Hernanz [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2002. – Vol. 39, № 3. – P. 378-388.
- 100.Alvarez, S. Mitochondrial NO metabolism in rat muscle during endotoxemia / S. Alvarez, A. Boveris // Free Radic. Biol. Med. – 2004. – Vol. 37, № 9. – P. 1472-1478.
- 101.Analysis of nitrate, nitrite and N-15 Nitrate of biological fluids / L. S. Green, D. A. Wagner, J. Glowoski [et al.] // Analyt. Biochem. – 1982. – Vol. 12. – P. 131-138.
- 102.Association of phospholamban with a c GMPkinase signaling complex / A. Koller, J. Schlossmann, K. Ashman [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – Vol. 300, № 1. – P. 155-160.
- 103.Augmentation of hypoxia-induced nitric oxide generation in the rat carotid body adapted to chronic hypoxia: an involvement of constitutive and inducible nitric oxide synthases / J. S. Ye, G. L. Tipoe, P. C. Fung [et al.] // Pflügers Arch. – 2002. – Vol. 444, № 1-2. – P. 178-185.
- 104.Babizhayev, M. A. Non-hydrolyzed in digestive tract and blood natural L-carnosine peptide(«bioactivated Jewish penicillin») as a panacea of tomorrow for various flu ailments: signaling activity attenuating nitric oxide (NO) production, cytostasis, and NO-dependent inhibition of influenza virus replication

- inmacrophages in the human body infected with the virulent swine influenza A (H1N1) / M. A. Babizhayev, A. I. Deyev, Y. E. Yegorov // J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 1-26.
105. Bolaños, J. P. Persistent mitochondrial damage by nitric oxide and its derivatives: neuropathological implications [Electronic resource] / J. P. Bolaños, S. J. R. Heales // Front. Neuroenergetics. – 2010. – Vol. 2, № 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2822548/pdf/fnene-02-001.pdf> (date of access : 07.12.2016).
106. Cardiac tamponade and heart failure due to myopericarditis as a presentation of infection with the pandemic H1N1 2009 influenza A virus / S. Puzelli, F. M. Buonaguro, M. Facchini [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48, № 6. – P. 2298-2300.
107. CD11b(+)Ly6C(++)Ly6G(-) Cells with suppressive activity towards T cells accumulate in lungs of influenza A virus-infected mice / P. Milanez-Almeida, T. Ulas, M. Pasztoi [et al.] // Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp). – 2015. – Vol. 4, № 5. – P. 246-255.
108. Clinical manifestations of influenza A myocarditis during the influenza epidemic of winter 1998-1999 / H. Onitsuka, T. Imamura, N. Miyamoto [et al.] // J. Cardiol. – 2001. – Vol. 37, № 6. – P. 315-323.
109. Contagious period for pandemic (H1N1) 2009 / G. De Serres, I. Rouleau, M.-E. Hamelin [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 783-788.
110. Coronary vasodilatation and improvement in endothelial dysfunction with endothelin ETA receptor blockade / J. P. J. Halcox, K. R. A. Nour, J. Zalos [et al.] // Circ. Res. – 2001. – Vol. 89. – P. 969-976.
111. COX and NOS isoforms involved in acid-induced duodenal bicarbonate secretion in rats / K. Takeuchi, S. Kagawa, H. Mimaki [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 47, № 9. – P. 2116-2124.
112. Cyclic GMP-dependent protein kinases and the cardiovascular system: insights from genetically modified mice / R. Feil, S. M. Lohmann, H. de Jonge [et al.] // Circulation research. – 2003. – Vol. 93, № 10. – P. 907-916.

113. Cytokine-induced beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase in human endothelial cells mediates alpha 2,6-sialylation of adhesion molecules and CD22 ligands / K. Hanasaki, A. Varki, I. Stamenkovic [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269. – P. 10637-10643.
114. Daniel, E. E. Roles of guanylate cyclase in responses to myogenic and neural nitric oxide in canine lower esophageal sphincter / E. E. Daniel, T. J. Bowes, J. Jury // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 301, № 3. – P. 1111-1118.
115. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection / K. K. To, I. F. Hung, I. W. Li [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50, № 6. – P. 850-859.
116. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults / N. E. Bowles, J. Ni, D. L. Kearney [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, № 3. – P. 466-472.
117. Dinitrosyl iron complex a collagen matrix as a base for the design of drugs acceleration skin wound healing / A. B. Schekhter, T. G. Rudenko, L. P. Istranov [et al.] // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2015. – Vol. 78. – P. 8-18.
118. Enhanced NO and superoxide generation in dysfunctional heart from endotoxemic rats / F. H. Khadour, D. Panas, P. Ferdinandy [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 283, № 3. – P. 1108-1115.
119. Elevated serum myosin light chain I in influenza patients / M. Kaji, H. Kuno, T. Turu [et al.] // *Intern. Med.* – 2001. – Vol. 40, № 7. – P. 594-597.
120. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans / F. S. Dawood, S. Jain, L. Finelli [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, № 25. – P. 2605-2615.
121. Endogenous nitric oxide mediates pancreatic exocrine secretion stimulated by secretin and cholecystokinin in rats / S. Jyotheeswaran, P. Li, T. M. Chang [et al.] // *Pancreas.* – 2000. – Vol. 20, № 4. – P. 401-407.

122. Endothelial damage markers in patients with pandemic influenza A (H1N1/09) / S. Lukyanov, A. Govorin, V. Gorbunov [et al.] // *Eur. Res. J.* – 2012. – Vol. 40, suppl. 56. – P. 2544.
123. Evidences for involvement of nitric oxide in the gastroprotective effect of bromocriptine and cyclosporine A on water immersion stress-induced gastric lesions / M. Samini, L. Moezi, N. Jabarizfdeh [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2002. – Vol. 46, № 6. – P. 519-523.
124. Exogenous surfactant as a component of complex non-ECMO therapy of ARDS caused by influenza A virus 2009 (H1N1) / R. Kula, J. Maca, P. Sklienka [et al.] // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2011. – Vol. 112, № 4. – P. 218-222.
125. Fulminant myocarditis associated with pandemic H1N1 influenza A virus in children / A. Bratincsak, H. G. El-Said, J. S. Bradley [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 9. – P. 928-929.
126. Gaseous nitric oxide reduces influenza infectivity in vitro / G. Regev-Shoshani, S. Vimalanathan, B. McMullin [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2013. – Vol. 31. – P. 48-53.
127. Gastric nitric oxide synthase expression during endotoxemia: implications in mucosal defence in rats / K. S. Helmer, S. D. West, G. L. Shipley [et al.] // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 123, № 1. – P. 173-186.
128. Genetic and pathobiologic characterization of pandemic H1N1 2009 influenza viruses from a naturally infected swine herd / H. M. Weingartl, Y. Berhane, T. Hisanaga [et al.] // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 2245-2256.
129. Glucocorticoid regulation of nitric oxide and tetrahydrobiopterin in a rat model of endotoxic shock / Y. Hattori, K. Akimoto, N. Nakanishi [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – Vol. 240, № 2. – P. 298-303.
130. Gonzalez, A. Neural regulation of in vitro giant contractions in the rat colon / A. Gonzalez, S. K. Sarna // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 281, № 1. – P. 275-282.

131. Gookin, J. L. Inducible nitric oxide synthase mediates early epithelial repair of porcine ileum / J. L. Gookin, J. M. Rhoads, R. A. Argenzio // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2002. – Vol. 283, № 1. – P. 157-168.
132. Hanson, G. K. The Nobel Prize 1998 in physiology or medicine. Nitrogen oxide as a signal molecule in the cardiovascular system / G. K. Hanson, H. Jornval, S. G. Lindalh // *Ugeskr. Laeg.* – 1998. – Vol. 160, № 52. – P. 7571-7578.
133. Heightened neurologic complications in children with pandemic H1N1 influenza / J. J. Ekstrand, A. Herbener, J. Rawlings [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2010. – Vol. 68, № 5. – P. 762-766.
134. In vitro and in vivo characterization of new swineorigin H1N1 influenza viruses / Y. Itoh, K. Shinya, M. Kiso [et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 460. – P. 1021-1025.
135. Inactivation of mitochondrial respiratory chain complex I leads mitochondrial nitric oxide synthase to become pro-oxidative / M. S. Parihar, A. Parihar, F. A. Villamena [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 367, № 4. – P. 761-767.
136. Influenza virus infection in infants less than three months of age / J. M. Bender, K. Ampofo, P. Gesteland [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2010. – Vol. 29, № 1. – P. 6-9.
137. Interleukin-1 and neurogenic control of blood pressure in normal rats and rats with chronic renal failure / S. Ye, P. Mozayeni, M. Gamburd [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 279, № 6. – P. 2786-2796.
138. Ischemic cardiovascular disease and *Helicobacter pylori*. Where is the link? / R. Pellicano, E. Oliaro, N. Gandolfo [et al.] // *J. Card. Surg.* – 2000. – Vol. 41, № 6. – P. 829-833.
139. Karjalainen, J. Influenza A1 myocarditis in conscripts / J. Karjalainen, M. S. Nieminen, J. Heikkila // *Acta Med. Scand.* – 1980. – Vol. 207, № 1-2. – P. 27-30.
140. Kelm, M. Nitric oxide metabolism and break down / M. Kelm // *Bioch. Biophys. Acta.* – 1999. – Vol. 1411. – P. 273-289.

- 141.Limited association of Chlamydia pneumoniae detection with coronary atherosclerosis / L. Zhang, Y. Ishikawa, Y. Akasaka [et al.] // *Ather.* – 2003. – Vol. 167, № 1. – P. 81-88.
- 142.Losartan reduces central and peripheral sympathetic nerve activity in a rat model of neurogenic Hypertension / S. Ye, H. Zhong, V. N. Duong [et al.] // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39, № 6. – P. 1101-1106.
- 143.Lung histopathological findings in fatal pandemic influenza A (H1N1) / N. Nin, C. Sánchez-Rodríguez, L. S. Ver [et al.] // *Med. Intensiva.* – 2012. – Vol. 36, № 1. – P. 24-31.
- 144.Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection / T. Mauad, L. A. Hajjar, G. D. Callegari [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181, № 1. – P. 72-79.
- 145.Mamas, A. M. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection / A. M. Mamas, D. Fraser, L. Neyses // *Intern. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 130, № 3. – P. 304-309.
- 146.Marin, J. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions / J. Marin, M. A. Rodrigers-Martinez // *Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 76. – P. 111-113.
- 147.Moncada, S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R. M. Palmer, E. A. Higgs // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – Vol. 43, № 2. – P. 109-142.
- 148.Morens, D. M. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness / D. M. Morens, J. K. Taubenberger, A. S. Fauci // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 198. – P. 962-970.
- 149.Muscara, M. N. Nitric Oxide. V. Therapeutic potential of nitric oxide donors and inhibitors / M. N. Muscara, J. L. Wallace // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 276, № 6. – P. 1313-1316.
- 150.Myocardial dysfunction during H1N1 influenza infection / D. Fagnoul, P. Pasquier, L. Bodson [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 321-327.

151. Nicholson, K. G. Treatment of acute influenza: efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir / K. G. Nicholson // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 1845-1850.
152. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation: NO selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines / R. De Caterina, P. Libby, H. Peng [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96. – P. 60-68.
153. Nitric oxide-dependent ribosomal RNA cleavage is associated with inhibition of ribosomal peptidyl transferase activity in ANA-1 murine macrophages / C. Q. Cat, H. Guo, R. A. Schroeder [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165, № 7. – P. 3978-3984.
154. Nitric oxide-mediated inhibition of DNA repair potentiates oxidative DNA damage in cholangiocytes / M. Jaiswal, N. F. LaRusso, R. A. Shapiro [et al.] // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120, № 1. – P. 190-199.
155. Novel influenza A (H1N1) outbreak at the U. S. Air Force Academy: epidemiology and viral shedding duration / C. T. Witkop, M. R. Duffy, E. A. Macias [et al.] // *Am. J. Prev. Med.* – 2010. – Vol. 38, № 2. – P. 121-126.
156. Omar, S. A. Nitrite reduction and cardiovascular protection / S. A. Omar, A. G. Webb // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2014. – Vol. 73. – P. 57-69.
157. Over expression of tumor necrosis factor (TNF) alpha and TNF receptor I in human viral myocarditis: clinicopathologic correlations / F. Calabrese, E. Carturan, C. Chimenti [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2004. – Vol. 17, № 9. – P. 1108-1118.
158. Ozone exposure activates stress responses in murine skin / G. Valacchi, A. Van der Vliet, B.C. Schock [et al.] // *Toxicology*. – 2002. – Vol. 179, № 1-2. – P. 163-170.
159. 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 / P. Osterlund, J. Pirhonen, N. Ikonen [et al.] // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84, № 3. – P. 1414-1422.

160. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome / K. R. Short, E. J. Kroeze, R. A. Fouchier [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 57-69.
161. Peroxynitrite decomposition catalysts prevent myocardial dysfunction and inflammation in endotoxemic rats / S. Lancel, S. Tisser, S. Mordon [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, № 12. – P. 2348-2358.
162. Pleiotropic effects of levofloxacin, fluoroquinolone antibiotics, against influenza virus-induced lung injury [Electronic resource] / Y. Enoki, Y. Ishima, R. Tanaka [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4473075/pdf/pone.0130248.pdf> (date of access : 07.12.2016).
163. Prevention of Gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome / A. Rabiller, H. Nunes, D. Lebrec [et al.] // *Am. J. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 514-517.
164. Procoagulant and inflammatory response of virus-infected monocytes / J. J. Bouwman, F. L. Visseren, M. C. Bosch [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 32, № 10. – P. 759-766.
165. Prolonged shedding of influenza A(H1N1) virus: two case reports from France 2009 [Electronic resource] / H. Fleury, S. Burrel, C. Balick Weber [et al.] // *Euro Surveill.* – 2009. – Vol. 14, № 49. – URL: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N49/art19434.pdf>. (date of access: 07.12.2016).
166. Qingdong, K. Hypoxia-Inducible Factor-1 / K. Qingdong, M. Costa // *Mol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 70, № 5. – P. 1469-1480.
167. 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 / A. P. Campbell, S. T. Jacob, J. Kuypers [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 152, № 9. – P. 619-662.

168. Role of c-Src in regulation of endothelial nitric oxide synthase expression during exercise training / M. E. Davis, H. Cai, G. R. Drummond [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284, № 4. – P. 1449-1453.
169. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats / H. Nunes, D. Lebrec, M. Mazmanian [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 5. – P. 879-885.
170. Role of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and gastrin in acceleration of ulcer healing by melatonin and its precursor, L-tryptophan / L. Brzozowska, P. C. Konturek, T. Brzozowski [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2002. – Vol. 32, № 3. – P. 149-162.
171. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France / F. Boulay, F. Berthier, O. Sisteron [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100, № 3. – P. 280-286.
172. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease / P. R. Woodhouse, K. T. Khaw, M. Plummer [et al.] // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343, №8895. – P. 435-439.
173. Starkey, S. J. A rapid and transient synthesis of nitric oxide by a constitutively expressed type II NO synthase in the guinea-pig suprachiasmatic nucleus / S. J. Starkey, A. L. Grant, R. M. Hagan // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 134, № 5. – P. 1084-1092.
174. Surveillance for influenza admissions among children hospitalized in Canadian immunization monitoring program active centers, 2003-2004. / D. L. Moore, W. Vaudry, D. W. Scheifele [et al.] // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 118, № 3. – P. 610-619.
175. Tanovic, A. Actions of NO donors and endogenous nitrergic transmitter on the longitudinal muscle of rat ileum in vitro: mechanisms involved / A. Tanovic, M. Jimenez, E. Fernandez // *Life Sci.* – 2001. – Vol. 69, № 10. – P. 1143-1154.
176. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza / J. F. Bermejo-Martin, R. Ortiz de Lejarazu, T. Pumarola [et al.] // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, № 6. – P. 201.

177. The influence of representative herbs of clearing and detoxifying drugs effect on inflammatory cytokines expression of mice lung homogenate infected by influenza virus FM1 / C. X. Wang, H. Y. Cao, M. Cheng [et al.] // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. – 2012. – Vol. 26, № 6. – P. 415-418.
178. The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection / S. M. McCann, M. Kimura, S. Karanth [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 917. – P. 4-18.
179. 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 / K. Greaves, J. S. Oxford, C. P. Price [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 165-168.
180. Therapeutic impact of human serum albumin-thioredoxin fusion protein on influenza virus-induced lung injury mice / R. Tanaka, Y. Ishima, Y. Enoki [et al.] // *Front Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 561.
181. Transactivation of inducible nitric oxide synthase gene by Kruppel-like factor 6 regulates apoptosis during influenza A virus infection / V. Mgbemena, J. A. Segovia, T. H. Chang [et al.] // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 15, № 2. – P. 606-615.
182. 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 / M. C. Chan, R. W. Chan, W. C. Yu [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2010. – Vol. 176, № 4. – P. 1828-1840.
183. Villanueva, C. Subcellular and cellular locations of nitric-oxide synthase isoforms as determinants of health and disease / C. Villanueva, C. Giulivi // *Free Radic. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 49, № 3. – P. 307-316.
184. Viral shedding in Chinese young adults with mild 2009 H1N1 influenza / N. Jia, Y. Gao, J. J. Suo [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2011. – Vol. 124, № 10. – P. 1576-1579.
185. Warren-Gash, C. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review / C. Warren-Gash, L. Smeeth, A. C. Hayward // *Lancet Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 9. – P. 601-610.

186. Yoneda, S. Nitric oxide inhibits smooth muscle responses evoked by cholinergic nerve stimulation in the guinea pig gastric fundus / S. Yoneda, H. Suzuki // Jpn. J. Physiol. – 2001. – Vol. 51, № 6. – P. 693-702.