

Картополова Екатерина Вячеславовна

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

14.01.09 –инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Ратникова Людмила Ивановна

Официальные оппоненты:

Суздальцев Алексей Александрович: доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии.

Мартынов Владимир Александрович: доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой инфекционных болезней.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита состоится « 26 »__октября__ 2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.006.07 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, г. Уфа, ул.Ленина,3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, http://bashgmu.ru/science_and_innovation/dissertatsionnyy-sovet/dissertatsii/kartopolova-ekaterina-vyacheslavovna/

Автореферат разослан « »_____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Хасанова Гузэль Миргасимовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Ежегодно гриппом заболевают до 500 млн. человек, в 3-5 млн. случаев инфекция протекает в тяжелой или осложненной форме с сотнями тысяч летальных исходов [Круглякова Л.В. и др., 2014; Маркова Т.П. и др., 2015; Горелов А.В. и др., 2017; Понежева, Ж.Б., 2017; Сологуб Т.В. и др., 2017]. Величину ущерба, наносимого гриппом здоровью населения и экономике любой страны, можно сравнить лишь с травматизмом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями [Сулима Д.Л. и др., 2010]. 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 [Киселев О.И., 2012].

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 [Осадчий Л.И. и др., 2007; Локтионова И.Л. и др., 2012; Moncada S. et al., 1991; Hanson G.K. et al., 1998]. Однако при патологических состояниях обнаруживается избыточный синтез оксида азота, который вызывает гипотонию и повреждение тканей. Патогенетическую основу токсического действия оксида азота составляет сопряженная реакция оксида азота с супероксид-анион-радикалом, результатом которой является образование пероксинитрита. Все это вызывает большой интерес к изучению оксида азота при различных патологических состояниях, в том числе и при гриппе [Голиков П.П. и др., 2003; Каминская Г.О., 2004; Ивашкин В.Т. и др., 2011].

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 [Сологуб Т.В. и др., 2009; Чучалин А.Г., 2010; Колобухина Л.В. и др., 2011]. В современной литературе имеются данные о действии вируса гриппа на состояние сердечно-сосудистой системы [Девяткин А.В. и др., 2001; Кожокару В.И. и др., 2012; Боброва Е.Е. и др., 2015; Woodhouse P.R. et al., 2004; Fagnoul D. et al., 2013]. 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 [Жилинская И.Н. и др., 2012]. В

современной литературе имеются данные о влиянии гриппозной инфекции на кровоток в различных органах [Окишев М.А., 2006; Роганова И.В., 2011].

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 [Молочный В.П. и др., 2013; Mgbemena V. et al., 2012; Nin N. et al., 2012; Babizhayev M.A. et al., 2013]. 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 нитроксидемии у больных гриппом.

Установлено, что применение меглюмина натрия сукцинат приводит к более быстрому восстановлению выявленных изменений нитроксидергического обмена и показателей кровообращения у больных гриппом.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Исследование роли нитроксидергической системы в патогенезе гемодинамических нарушений у больных гриппом позволяет разработать рациональную терапевтическую тактику. Ингибирование синтеза метаболитов нитроксидергического обмена меглюмином натрия

сукцинат 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 с различной степенью тяжести, находившихся на лечении в инфекционном отделении МБУЗ ГКБ № 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 и инструментальные исследования по показаниям. 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. 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 $33,5 \pm 9,89$). Для верификации диагноза использовали метод ПЦР, позволяющий определить РНК вируса гриппа в мазках из носа (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 нитроксидергического 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 нитроксидергического 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 А/Н1N1», посвященной закрытию Всероссийского фестиваля науки (Челябинск, 2011), на II Всероссийской научно-практической конференции «Профилактика гриппа и ОРВИ» (Челябинск, 2012), на III конгрессе Евро-Азиатского общества инфекционистов (Екатеринбург, 2014), на V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни у взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Рязань, 2014), на Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 70-летию ЮУГМУ (Челябинск, 2014), на научно-практической конференции «Основные достижения научных школ ЮУГМУ», посвященной 70-летию ЮУГМУ (Челябинск, 2014), на VI Международной (XIII Итоговой) научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 70-летию Победы (Челябинск, 2015), на V, VII, VIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2013, 2015, 2016), на VII Международной (XIV Итоговой) научно-практической конференции молодых ученых (Челябинск, 2016), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2016).

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 – Ткачева А.Г.) и клиники «ЮУГМУ» (Главный врач – Кремлёв С.Л.).

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 «Челябинская государственная медицинская академия» (протокол № 10 от 23.10.2010 г.).

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 литературы и списка сокращений. Полученные результаты проиллюстрированы 24 таблицами и 26 рисунками. Список литературы представлен 186 источниками, из которых 98 отечественных и 88 зарубежных авторов.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по вопросам поражения сердечно-сосудистой системы и микроциркуляторного русла при гриппе, освещены ключевые физиологические и патологические эффекты оксида азота и его влияние на гемодинамику, а также основные методы фармакологической коррекции продукции метаболитов нитроксид-молекулы.

Таким образом, в современной литературе нет сведений о роли оксида азота в механизмах развития гемодинамических нарушений у больных гриппом, отсутствуют данные о нитроксидингибирующем влиянии препарата меглюмина натрия сукцинат у пациентов с гриппозной инфекцией.

Во второй главе освещен дизайн и методы исследования. В представленном наблюдении было обследовано 199 больных гриппом со средней и тяжелой степенью тяжести, находившихся на лечении в инфекционном отделении МБУЗ ГКБ №8 г.Челябинска в разные эпидемические сезоны в течение 2009-2014 гг. В сезоны 2009-2010 гг. было обследовано 75 человек (37,7 %), в 2010-2011 гг.- 48 человек (24,1%), в 2011-2012 гг.- 47 человек (23,6%), в сезон 2013-2014 гг.- 29 человек (14,6%).

Отбор больных с подтвержденным диагнозом «Грипп» осуществляли по мере поступления в стационар методом сплошной выборки. Верификацию диагноза «грипп» проводили с учетом клинической симптоматики, эпидемиологических данных, результатов объективного обследования, данных молекулярно-генетического исследования (ПЦР).

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

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

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, нитроксидергический обмен 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. В первой группе (32 человека) применяли полиионные растворы в объеме 800 мл, а во второй (39 человек) - 1,5% раствор меглюмина натрия сукцинат в объеме 400 мл сочетали с введением полиионных растворов. 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 гемодинамические показатели, а также суммарный уровень конечных стабильных метаболитов оксида азота (NOx). Исследование вышеназванных показателей проводилось на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е сутки пребывания пациентов в стационаре.

Продолжительность инфузионной терапии составила 3 дня. 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 пациентам с гриппозной инфекцией были выполнены общие клинические исследования. Инструментальные исследования, включая рентгенографию органов грудной клетки и ЭКГ, проводились по показаниям. Для верификации диагноза использовался молекулярно-генетический метод (ПЦР), были рассчитаны гемодинамические показатели и определены концентрации нитратов и нитритов в различные периоды болезни. У всех наблюдаемых пациентов проводили измерение систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений. Остальные гемодинамические показатели определяли расчетным методом. Артериальное пульсовое давление (ПД) определяется как разность между систолическим и диастолическим давлением: $ПД = САД - ДАД$, где САД и ДАД диастолическое и систолическое артериальное давление соответственно (в мм.рт.ст.). 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). Минутный сердечный выброс (МСВ) рассчитывали по формуле Фолкова: $МСВ = УО \times ЧСС$, где УО – ударный объем (мл); ЧСС - частота сердечных сокращений (уд/мин). 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.). 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). Уровень стабильных метаболитов оксида азота в крови больных гриппом определяли по методу Емченко Н.Л. с соавт. в модификации Коробейниковой Э.Н. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программного пакета SPSS Statistics

12.01. 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.

В главе 3 представлена клиническая характеристика больных гриппом. У обследованных лиц грипп был обусловлен заражением вирусом гриппа 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.

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%. Клиническая картина гриппа у всех пациентов была представлена сочетанием интоксикационного и катарально-респираторного синдромов. Характеристика клинических проявлений гриппа отражена в таблице 1. Все клинические симптомы оценивались на момент поступления пациента в стационар.

Таблица 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)

Не установлено достоверных гендерных различий по частоте встречаемости различных симптомов и синдромов в клинической картине гриппа.

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 глазных яблок, светобоязнь, слезотечение, резкая слабость. 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 3 (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 отмечались у 123 человек (61,8%), у 108 человек (54,3%) грипп протекал с проявлениями трахеита, к которым относились 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 вышеперечисленные клинические проявления в среднем на 3-й день болезни.

Диарея регистрировалась у 3 больных (1,5%) в 1-4 сутки от начала заболевания в сочетании с интоксикационным и катарально-респираторным синдромами и купировалась в течение 1-3 суток без назначения какой-либо антидиарейной терапии. При этом бактериологическое и вирусологическое исследования кала были отрицательными.

У 3 (1,5%) пациентов гриппом развивался геморрагический синдром. Геморрагические проявления в виде носовых кровотечений отмечались как на догоспитальном этапе, так и после госпитализации пациентов гриппозной инфекцией в стационар.

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. В таблице 2 представлены основные симптомы гриппа у больных сравниваемых групп. При проведении 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. 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.

Таблица 2 - 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) Средняя степень тяжести	2-я группа (n=96) Грипп тяжелого течения	
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 $p < 0,05$.

В главе 4 проведен анализ состояния сердечно-сосудистой системы у больных гриппом и изменений показателей гемодинамического профиля в зависимости от степени тяжести заболевания. Значения основных гемодинамических показателей у наблюдаемых лиц в период разгара гриппа и в периоде ранней реконвалесценции, а также у лиц контрольной группы представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 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, ($p > 0,05$). 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/мин и в среднем составило $5326,1 \pm 148,40$ мл/мин, что значительно отличало этот показатель от значений этого параметра при выздоровлении и у лиц группы контроля. 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 ($1454,0 \pm 98,30$) $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$.

Таким образом, имелись достоверные отличия ($p < 0,05$) у больных гриппом при анализе величин МСВ и ОПСС в разные периоды болезни. Наблюдался гиперкинетический тип изменений показателей кровообращения, что соотносится с данными других авторов [Савицкий Н.Н., 1974; Шахвацабая И.К., 1981].

Таблица 3 – 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.	$120,5 \pm 2,89$	$120,2 \pm 2,80$	$120,6 \pm 2,60$	$P_{1-2}=0,078$ $P_{1-3}=0,098$ $P_{2-3}=0,065$
ДАД, мм.рт.ст.	$79,5 \pm 2,35$	$74,7 \pm 2,30$	$78,0 \pm 2,55$	$P_{1-2}=0,088$ $P_{1-3}=0,068$ $P_{2-3}=0,075$
ЧСС, уд/ мин	$74,0 \pm 2,78$	$96,1 \pm 2,43$	$69,4 \pm 2,09$	$P_{1-2}=0,008$ $P_{1-3}=0,077$ $P_{2-3}=0,015$
ПД, мм.рт.ст.	$41,7 \pm 0,67$	$43,5 \pm 0,90$	$42,5 \pm 0,89$	$P_{1-2}=0,180$ $P_{1-3}=0,097$ $P_{2-3}=0,150$
УО, мл	$54,8 \pm 1,87$	$55,6 \pm 1,89$	$52,8 \pm 1,74$	$P_{1-2}=0,280$ $P_{1-3}=0,197$ $P_{2-3}=0,250$
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 $p < 0,05$.

Изменение показателей гемодинамики у больных с разной степенью тяжести и в разные периоды болезни представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 - 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, $\text{дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$	1513,4±30,37	1308,2±34,02	0,048

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

В период разгара заболевания у пациентов с различной степенью тяжести достоверно отличались ($p < 0,05$) следующие показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, среднее динамическое давление, минутный сердечный выброс, общее периферическое сопротивление сосудов.

Таблица 5 - 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	68,9±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 5, достоверных различий ($p > 0,05$) в значениях определяемых показателей при выздоровлении в наблюдаемых группах больных не выявлено. Была изучена

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

Установлено, что в период разгара заболевания между частотой сердечных сокращений, минутным сердечным выбросом и степенью тяжести гриппозной инфекции имеется прямая корреляционная связь, значимая на уровне $p \leq 0,01$. Между систолическим артериальным давлением, диастолическим и средним динамическим 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 и в период ранней реконвалесценции, при этом статистически значимых связей между исследуемыми параметрами гемодинамики и степенью тяжести гриппозной инфекции не прослеживалось. Таким образом, установлено, что нарушение гемодинамики происходит по гиперкинетическому 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. В связи с этим можно предположить связь между продукцией монооксида азота и гемодинамическими нарушениями при гриппозной инфекции.

В главе 5 изучены концентрации стабильных конечных метаболитов оксида азота (NOx) в крови больных гриппозной инфекцией в период разгара и период ранней реконвалесценции с целью выявления возможных связей между параметрами гемодинамики и уровнем нитроксидамии. Был проведен анализ показателей нитроксидаергического 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, что достоверно выше аналогичного показателя у больных гриппом в период ранней реконвалесценции и у условно здоровых лиц ($p < 0,05$). В периоде ранней реконвалесценции показатели нитроксидаергического обмена у пациентов с гриппозной инфекцией были сопоставимы с таковыми у здоровых людей ($p > 0,05$).

Показаны особенности нитроксидаергического профиля у пациентов в зависимости от степени тяжести гриппозной инфекции. Достоверных отличий в концентрации нитритов и нитратов в период ранней реконвалесценции у больных с разной степенью тяжести течения гриппа не было выявлено, и значения приближаются 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, ($p < 0,05$).

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

Установлено, что между концентрацией нитритов и нитратов в период разгара гриппа и степенью тяжести заболевания обнаружена 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.

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

Была изучена взаимосвязь между уровнем NOx и различными показателями гемодинамики у больных в разные периоды гриппозной инфекции в зависимости от степени тяжести заболевания. Результаты представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 - Коэффициент корреляции и значимость 2-сторонней связи между уровнем NOx и гемодинамическими параметрами у больных гриппом со средней степенью тяжести 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	-0,150*	-0,350	0,248**	-0,149*	0,188	0,311**	-0,086	-0,280**
Значимость (2-сторон)	0,034	0,620	0,000	0,035	0,080	0,000	0,226	0,000
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 7 - 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	-0,169*	-0,130	0,370**	-0,146*	0,027	0,387**	-0,005	-0,200**
Значимость (2-сторон)	0,035	0,067	0,000	0,029	0,275	0,000	0,182	0,005
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).

Установлено, что степень изменений гемодинамического профиля у больных гриппом зависит от уровня нитроксидемии, что в свою очередь определяется степенью тяжести течения заболевания. Таким образом, показано, что при гриппозной инфекции на высоте интоксикации отмечается гипероксидазотемия. Уровень конечных метаболитов оксида азота коррелирует со степенью тяжести гриппа. Установлено, что увеличение концентрации нитроксид-молекулы в сыворотке крови в разгар заболевания у пациентов гриппозной инфекцией приводит к изменениям показателей гемодинамического профиля, обуславливая гиперкинетический 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.

В главе 6 оценена эффективность применения препарата меглюмина натрия сукцинат при гриппе различной степени тяжести с целью снижения продукции оксида азота. Были сформированы две группы пациентов, которые получали различную дезинтоксикационную терапию. Пациентам в обеих группах проводилась 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. Всем пациентам в обеих группах были определены показатели центральной и периферической гемодинамики до начала инфузионной терапии, что отражено в таблице 8.

Таблица 8 - 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: здесь и в табл.9 – группа 1 – пациенты, получавшие полиионные растворы, группа 2 – пациенты, получавшие меглюмина натрия сукцинат

P_{1-3} – достоверность различий значений параметров гемодинамики 1-й группы рассчитана относительно таковых в контрольной группе; P_{2-3} – достоверность различий значений параметров гемодинамики 2-й группы рассчитана относительно таковых в контрольной группе; достоверными считать различия при $p < 0,05$.

Таблица 8 иллюстрирует достоверное повышение значений частоты сердечных сокращений, 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 от момента госпитализации у наблюдаемых пациентов было отмечено достоверное повышение уровня метаболитов нитроксид-молекулы относительно аналогичного показателя у лиц из группы сравнения (контроля) - условно здоровых лиц ($25,2 \pm 0,87$, $26,1 \pm 0,71$ и $18,6 \pm 0,73$ для 1-й, 2-й и контрольной групп, соответственно), ($p < 0,05$). В начале проведения дезинтоксикации концентрация NO_x у больных гриппом, получавших различную инфузионную терапию (группы 1 и 2), сопоставима ($p > 0,05$).

В процессе лечения оценивались сроки исчезновения симптомов интоксикационного и катарально-респираторного синдромов в группах наблюдаемых больных.

Суммарная характеристика влияния сравниваемых схем терапии на продолжительность клинических проявлений гриппа у больных из групп сравнения представлена в таблице 9.

Таблица 9 - 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	$5,7 \pm 0,11$	$4,1 \pm 0,14^*$
Ринит	$4,9 \pm 0,16$	$3,6 \pm 0,14^*$
Фарингит	$4,3 \pm 0,17$	$3,2 \pm 0,15^*$

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

Анализ полученных данных демонстрирует, что у пациентов с гриппом, получавших в комплексной терапии меглюмина натрия сукцинат, клиническое выздоровление наступает быстрее, чем у больных, получавших только инфузии полиионных растворов.

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.

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, ($p < 0,05$). Достоверно различаются гемодинамические показатели (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. Уровни метаболитов нитроксид-молекулы после окончания дезинтоксикационной терапии (3-и сутки) также достоверно различаются у пациентов из групп сравнения. 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.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что гемодинамический профиль (САД, ДАД, ЧСС, ПД, УО, СДД, МСВ, ОПСС) у больных гриппом зависит от выраженности интоксикационного синдрома, обусловленного патогенезом инфекции. 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 (Кожокару В. И., Лобзин Ю. В., 2012). Преимущественно 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 (А. Азаренок, Л. А. Ляпина, Т. Ю. Оберган и др., 2014). Стабильность гомеостаза организма, в значительной степени, обеспечивается NO, являющимся основным регулятором внутри- и межклеточных процессов (В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева, Е. Г. Старикова и др., 2011). В.А., Богомоллова, 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 (P. Milanez-Almeida, T. Ulas, M. Pasztoi, et al., 2015). Установленная связь между уровнем конечных стабильных метаболитов оксида азота с показателями гемодинамики у больных гриппом позволяет рассматривать выраженность изменений гемодинамического профиля в зависимости от уровня нитроксидемии и степени тяжести течения инфекции.

Таким образом, полученные результаты позволяют констатировать, что оксид азота играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы у больных гриппом.

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. 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 NOx 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-й группы составило $5076,0 \pm 118,67$ мл/мин против значений у 2-й 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 средней и тяжелой степенью тяжести рекомендуется включать оценку интегрального показателя состояния гемодинамики - ОПСС с целью прогнозирования возможных гемодинамических нарушений.

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кисленко, Е.В. Клиническая эффективность «Осельтамивира» («Тамифлю») у больных с тяжелым течением гриппа / Е.В. Кисленко / Известия высших учебных заведений. Уральский регион. - 2010. - № 3. - С.81-83.
2. Пирогов, Д.В. Эпидемиологические аспекты и особенности клинического течения гриппа в сезоне 2009/2010 гг. (по данным медицинских учреждений Челябинской области) / Д.В. Пирогов, Е.В. Кисленко, Л.И. Ратникова, // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. - 2010. - № 4. - С. 92-94.
3. Ратникова, Л.И. Грипп А/Калифорния/2009/Н1N1/ у беременных женщин / Л.И. Ратникова, Е.В. Кисленко, Н.Я. Кузьмина // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2010. – № 1 (8). – С. 39-41.
4. Ратникова, Л.И. Использование отечественного препарата «Панавир» в комплексном лечении больных острыми респираторными вирусными заболеваниями / Л.И. Ратникова,

- Е.А. Стенько, Е.В. Кисленко // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. - 2010. - № 2. - С. 76-82.
5. Кисленко, Е.В. Особенности интоксикационного синдрома у больных гриппом в сезоне 2010-2011 гг. / Кисленко, Е.В. // Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. «Итоги эпидемии гриппа А/Н1N1», посвящ. закрытию Всероссийского фестиваля науки. - Челябинск: Изд-во ЧелГМА, 2011. - С. 13-15.
 6. Ратникова, Л.И. Особенности интоксикационного синдрома у больных гриппом /Л.И. Ратникова, Е.В. Картополова // Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. «Итоги эпидемии гриппа А/Н1N1», посвящ. закрытию Всероссийского фестиваля науки. - Челябинск: Изд-во ЧелГМА, 2011. - С. 30-31.
 7. Ратникова, Л.И. Принципы медицинской реабилитации лиц, перенесших грипп А/Калифорния/2009/Н1N1 / Л.И. Ратникова, И.Л. Миронов, Е.В. Кисленко, Е.А. Стенько // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2011. – № 1. - С. 15-16.
 8. **Ратникова, Л.И. Гемодинамические нарушения у больных гриппом и роль оксида азота в их развитии / Л.И. Ратникова, Е.В. Картополова // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 4. - С. 27-30.**
 9. Ратникова, Л.И. Комплексный подход к лечению гриппа / Л.И. Ратникова, Е.В. Картополова // Профилактика гриппа и острых респираторных инфекций: материалы II Всероссийской науч.-практ. конф. / под ред. И.И. Долгушина. – Челябинск: ЧелГМА, 2012. - С. 28-29.
 10. Картополова, Е.В. Изменения основных параметров центральной и периферической гемодинамики у больных гриппом / Е.В. Картополова // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, прил. 1: Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – С. 186-187.
 11. Картополова, Е.В. Патогенетическое значение роли оксида азота при гриппозной инфекции / Е.В. Картополова, Л.И. Ратникова // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2013. – № 1. - С. 104-107.
 12. Картополова, Е.В. Динамика синтеза оксида азота и цитокинов у больных гриппом / Е.В. Картополова, Л.И. Ратникова // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2014. – № 5. - С. 135-137.
 13. Картополова, Е.В. Купирование интоксикационного синдрома у больных гриппом производными янтарной кислоты / Е.В. Картополова, Л.И. Ратникова, Е.А. Стенько // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2014. – № 6. - С. 132-134.
 14. Козочкина, К.К. Сравнительный анализ клинической эффективности противовирусных препаратов в лечении ОРВИ и гриппа / К.К. Козочкина, Е.В. Картополова // Журн. инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 2, прил.: Материалы III Конгресса Евро-Азиатского общества инфекционистов. – С. 54-55.
 15. Ратникова, Л.И. Биологические эффекты оксида азота в норме и при инфекционной атологии и современные возможности коррекции выявленных изменений / Л.И. Ратникова, Е.В. Картополова, Д.В. Пирогов // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2014. – № 3. - С. 128-131.

16. Ратникова, Л.И. Современные возможности коррекции оксида азота при инфекционной патологии / Л.И. Ратникова, С.А. Шип, Е.В. Картополова // Сборник материалов науч.-практ. конф. «Основные достижения научных школ ЮУГМУ», посвящ. 70-летию Южно-Уральского государственного медицинского университета. – Челябинск: Изд-во ЮУГМУ, 2014. – С. 138-139.
17. Ратникова, Л.И. Современные клинико-патогенетические особенности гриппа / Л.И. Ратникова, Е.В. Картополова // Материалы IV Всероссийской науч.-практ. конф. «Профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций», посвящ. 70-летию ЮУГМУ. – Челябинск: Изд-во ЧелГМА, 2014. – С. 13-15.
18. Ратникова, Л.И. Центральная и периферическая гемодинамика при гриппе / Л.И. Ратникова, Е.В. Картополова // Материалы V Всероссийской науч.-практ. конф. «Инфекционные болезни у взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики». – Рязань, 2014. – С. 145-147.
19. Картополова, Е.В. Клинические особенности, состояние гемодинамики и нитроксидергического обмена у больных гриппом / Е.В. Картополова // Материалы VI международной науч.-практ. конф. молодых ученых, посвящ. 70-летию ЮУГМУ. – Челябинск, 2015. – С. 26-28.
20. Картополова, Е.В. Оптимизация патогенетической терапии гриппа / Е.В. Картополова, Л.И. Ратникова // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2015. – № 4. – С. 101-104.
21. Картополова, Е.В. Современные патогенетические аспекты гриппозной инфекции / Е.В. Картополова // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, прил. 1: Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – С. 149-150. – Режим доступа: http://www.congress-infection.ru/Tezisi_2015.pdf
22. Картополова, Е.В. Грипп: современные подходы к терапии / Е.В. Картополова // Материалы VII международной (XIV итоговой) науч.-практ. конф. и молодых ученых. – Челябинск, 2016. – С. 40-43.
23. Картополова, Е.В. Исследование действия метаболических корректоров комплексной терапии гриппа / Е.В. Картополова // Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14, прил. 1: Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – С. 130. — Режим доступа: http://www.congress-infection.ru/Tezisi_IB-2016_blok.pdf
24. **Картополова, Е.В. Оптимизация комплексной терапии гриппа / Е.В. Картополова // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2016. – № 1 (18). – С. 31-34.**
25. Картополова, Е.В. Этиология и патогенетические особенности современного гриппа (аналитический обзор научной литературы) / Е.В. Картополова, Л.И. Ратникова // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2016. – № 2. – С. 142-146.
26. **Ратникова, Л.И. Влияние патогенетической терапии гриппа на продукцию оксида азота и купирование интоксикационного синдрома / Л.И. Ратникова, Е.В. Картополова // Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – № 4. – С. 100-103.**

27. Ратникова, Л.И. Патогенетические аспекты интоксикационного синдрома гриппа/ Л.И. Ратникова, Е.В. Картополова // Тезисы III Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания». – Сочи, 2016. – С. 232-233.

СПИСОК ИСПОЛЪЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИТШ	– инфекционно-токсический шок
ИФН- γ	– интерферон гамма
ЛПВП	– липопопротеиды высокой плотности
МСВ	– минутный сердечный выброс
НЭД	– N-нафтилэтилен-диаминдигидрохлорид
НА	– гемагглютинин
NA	– 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
САД	– систолическое артериальное давление
СДД	– среднее динамическое давление
TLR	– toll-подобные рецепторы
TNF- α	– опухоленекротизирующий фактор-альфа