

ФГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии

Допускается к защите
Заведующий кафедрой
д.м.н. профессор Яковлев А. А.
«__» _____

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

На тему: Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в период
сезонного подъема весной 2015 года.

Выполнила студентка
А.О. Нюганен
601 группы
Научный руководитель
к.м.н. ассистент О.И. Соколова

Санкт-Петербург
2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1 Обзор литературы:	
1. Характеристика вируса гриппа	
Классификация гриппа	6
Морфология вируса гриппа	7
Жизненный цикл вируса гриппа	8
Иммунные реакции против вируса гриппа.	9
Патогенез гриппа	10
Клиническая картина гриппа	13
2. История эпидемий и пандемий гриппа	
Описание эпидемий до 1500 года	16
После 1500года	17
Пандемия «Испанки»	18
«Азиатский грипп» 1957 года	20
«Гонконгский» грипп	20
Распространение вируса гриппа В	22
3. Ситуация по гриппу в Росси в 2014 – 2015 годах.	23
Глава 2 Материалы и методы исследования	25
Глава 3 Результаты исследования	26
Заключение	46
Выводы	47
Список литературы	49

Введение

Грипп и гриппоподобные заболевания остаются одной из актуальнейших медицинских и социальных проблем современного общества в силу высокой заболеваемости, риска развития тяжелых осложнений, обострений хронических болезней и как следствие - летальности, особенно у лиц пожилого возраста. В структуре всей инфекционной патологии на долю этих инфекций приходится в среднем от 85 до 92%. Респираторные заболевания, вызываемые вирусом гриппа, являются одной из основных причин заболеваемости и смертности в глобальном масштабе.

По данным ВОЗ, в мире ежегодно гриппом и другими острыми вирусными инфекциями респираторного тракта болеют от 3 до 5 млн. человек, а смертность от гриппа и его осложнений от 20 до 40 тысяч. В период гриппозных эпидемий увеличивается летальность не только от вируса ассоциированных болезней, но и от неинфекционных заболеваний, 70% умерших - лица старшего возраста.

Несмотря на достижения в области развития вакцин и противовирусных препаратов, а также противоэпидемических мероприятий, грипп - плохо контролируемая инфекция, остается важной проблемой с медицинской и социальной точек зрения.

Для надзора за гриппом в 1947 году на Международной конференции в Копенгагене ВОЗ приняла решение о создании сети лабораторий по изучению гриппа во всех точках планеты. Координировать проведение исследований стали Всемирный центр гриппа в Лондоне и соответствующая лаборатория в США. В настоящее время в программе ВОЗ по наблюдению за гриппом участвуют 110 национальных лабораторий в 79 странах. Задачами этих лабораторий является: выделение вируса от заболевших, предварительная характеристика изолятов и передача их в один из центров ВОЗ. [The WHO website]. При эпидемическом надзоре регулярно

производится тестирование на наличие вирусов гриппа типа А и типа В. Вирусы сезонного гриппа, ежегодно циркулирующие среди населения, – это А(Н1N1), А(Н3N2) и вирусы типа В. [Flu. Introduction. London, National Health Service, 2009]

Вирусы гриппа А обладают потенциальной возможностью вызывать пандемию, когда вирусы животного происхождения пересекают видовой барьер и начинают свободно передаваться от человека человеку, как это происходит в случае пандемического вируса А(Н1N1) в 2009 году. Другие вирусы животных, которые пересекли видовой барьер, включают в себя вирусы птичьего гриппа А(Н5N1) и А(Н9N2). Второй процесс, вследствие которого вирусы гриппа могут вызвать пандемию, – это так называемый антигенный сдвиг, при котором вирус человеческого гриппа А приобретает ген НА, против которого население во всем мире имеет слабый иммунитет или он полностью отсутствует. Примером может служить пандемия, вызванная “гонконгским гриппом” в 1968 г., когда вирус гриппа А(Н2N2) приобрел ген Н3 НА птичьего происхождения. [Flu. Introduction, London, National Health Service, 2009]

Цель исследования

С целью изучения особенностей клинико-эпидемиологической течения гриппа во время эпидемического подъема весной 2015 года.

Задачи исследования

1. Выявить факторы влияющие на тяжесть течения гриппом.
2. Охарактеризовать особенности течения заболевания гриппом в исследуемый период.
3. Дать оценку проведённой лабораторной диагностике гриппа.

Глава 1

1 Характеристика вируса гриппа

Классификация гриппа

Согласно международной классификации вирусов гриппа 2014 года семейству Orthomyxoviridae. [www.ictvonline.org/virustaxonomy.asp]

Семейство Orthomyxoviridae включает 5 родов, три из которых составляют вирусы гриппа А, В и С. Род Influenza A virus, Influenza B virus, Influenza C virus, Thogotovirus (арбовирусы) и Isavirus (вирус инфекционной септицемии лососевых рыб). [Trans R., 1989, Markussen T., 2013].

Вирус гриппа был впервые изолирован от свиней американским вирусологом Ричардом Шоупом (1901–1966) в 1930 г. Первый вирус гриппа от людей был выделен тремя годами позже группой английских ученых: Вильсоном Смитом (1897–1965), Кристофером Эндрюсом (1896–1987) и Патриком Лейдлоу (1881–1940) (штамм WS) при инфицировании белых хорьков. (Laver G., 2001). Позже этот вирус был отнесен к типу А.

Штаммы вируса гриппа типа В впервые были выделены в 1940 год независимо друг от друга Франсисом (Т. Francis) в Америке и Меджиллом (Т. Magill) в Англии [Александрова Г.И., 1989]

Морфология вируса гриппа

Вирусы гриппа А и В представляют собой оболочечные вирионы сферической формы диаметром около 100 нм. [Bouvier N., 2008], геном которых состоит из 8 сегментов, представлен одноцепочечной обратной РНК, кодирующей не менее 12 белков. Молекула РНК связана с белком – нуклеопротеином (NP), а также с РНК-зависимой-РНК-полимеразой. Полимераза вируса гриппа состоит из трех субъединиц: два основных белка полимеразы (PB1, PB2) и белок полимеразного комплекса (PA). Центральным компонентом полимеразного комплекса является белок PB1, который взаимодействует с вирусным промотором, осуществляет элонгацию РНК и

отщепление кэпа [Biswas S.K., Nayak D.P., 1994]. Субъединица PB2 необходима для осуществления транскрипции вирусной РНК [Li M.L., Rao P., Krug R.M., 2001]. PA необходим для репликации и транскрипции. Геном, упакованный в нуклеопротеиновый комплекс, окружен матриксным белком M1 и липидной оболочкой, фрагментом билипидного слоя мембраны клетки хозяина. Оболочка несет на себе вирусные белки: гемагглютинин (HA), нейраминидазу (NA) и белок M2 [Lamb R.A., Zebedee S.L., Richardson C.D., 1985]. Гемагглютинин и нейраминидаза являются основными антигенными детерминантами вируса, и вариации в их структуре приводят к появлению новых эпидемических и пандемических штаммов вируса гриппа. На настоящий момент насчитывается 18 сероподтипов гемагглютинина и 11 – нейраминидазы. [Wu Y., Tefsen B., Shi Y., Gao G.F. *Bat*, 2014]

Гемагглютинин вируса гриппа - интегральный белок оболочки вируса. Он обеспечивает специфическое распознавание рецепторов, прикрепление вирусной частицы к рецепторам на поверхности клетки и плавление мембраны эндосомы для обеспечения выхода вирусной частицы в цитоплазму клетки. [Skehel J.J., Wiley D.C., 2000]. Это - гомотример, трансмембранный гликопротеин I типа, цилиндрической формы. Гемагглютинин вируса гриппа имеет специфичность к связи, которой остаток сиаловой кислоты соединен с остатком галактозы. В природе встречаются два основных типа связи: Neu5Ac-(2,3)-Gal и Neu5Ac-(2,6)-Gal. Гемагглютинины разных подтипов вирусов имеют разное сродство к этим связям: вирусы гриппа птиц присоединяются преимущественно к остаткам, присоединенным α -2,3 связью, вирусы гриппа человека к α -2,6 связью.

Нейраминидаза (NA) – второй поверхностный белок вируса гриппа, представляющий собой трансмембранный гликопротеин грибовидной формы, обладающий N-ацетил-нейраминозил-гликогидролазной активностью. Нейраминидаза расщепляет α -2,3 или α -2,6 связь между остатком концевой сиаловой кислоты и гликопротеином вируса или клетки хозяина. [Moscona A., 2005]

Эстеразная функция у вируса гриппа С играет ту же роль, что функция NA у вирусов гриппа А и В, поскольку ацетилэстераза устраняет один из остатков уксусной кислоты в молекуле диацетилнейраминовой кислоты и этим разрушает клеточный рецептор вируса гриппа С [Margaret H., 2009].

Элементарным рецептором для гемагглютинаина вирусов гриппа А и В является терминальный остаток сиаловой, или N-ацетилнейраминовой кислоты, для вируса гриппа С – ОацетилНацетилнейраминовая кислота

[М.Ю. Щелканов, А.Ф. Попов, А.И. Симакова, И, 2012].

Жизненный цикл вируса гриппа

Вирус взаимодействует с рецепторами эпителиоцитов, содержащими сиаловую кислоту [Skehel J.J., Wiley, 2000]. После связывания, вирус попадает внутрь клетки посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза. Для обеспечения слияния, молекула гемагглютинаина HA0 подвергается расщеплению на субъединицы HA1 и HA2, что обеспечивает освобождение пептида слияния, расположенного на N-конце субъединицы HA2. Белок M2, является протонной помпой, обеспечивает диссоциацию M1-капсида от рибонуклеопротеинового комплекса, что обеспечивает эффективный транспорт генетического материала вируса в цитоплазму клетки – мишени. Далее генетический материал транспортируется в ядро клетки, за счет взаимодействия белка NP вируса с компонентами цитоскелета клетки [Whittaker G., Bui M., Helenius A. 1996]. В ядре клетки генетический материал вируса транскрибируется вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой с получением мРНК, на основе которых производится синтез вирусных белков. Сборка вирионов начинается в ядре клетки с присоединения NP к сегментам РНК и формирования рибонуклеопротеиновых комплексов. Отдельные белки NP формируют комплексы, вокруг которых происходит упаковка РНК-сегмента. Для окончательной сборки вириона упакованный в рибонуклеопротеиновый комплекс генетический материал покидает ядро клетки, в данном процессе

задействованы белки NEP и M1. Далее нуклеокапсид, в комплексе с белком NEP, перемещается к области raft-микродоменов мембраны и там выходит из клетки, в процессе выхода приобретая оболочку, в которой содержатся белки HA, NA и M2. Основную роль в процессе отшнуровывания от мембраны играет белок M1, который взаимодействует с мембраной клетки N-концевым доменом [Nayak D.P., Hui E.K., Barman S., 2004]. Для окончательного освобождения вириона необходима работа нейраминидазы: она предотвращает агрегацию вирионов непосредственно после выхода и разрушает связь между сиало-содержащими рецепторами клеточной поверхности и высвобождающимися вирионами [Zhang J., Pekosz A., Lamb R.A., 2000].

Иммунные реакции против вируса гриппа.

Местный гуморальный иммунный ответ является важнейшим фактором защиты от гриппозной инфекции. Развитие местного иммунного ответа происходит в мукозоассоциированной лимфоидной ткани (лимфоцитарное кольцо Пирогова-Вальдейера). Гуморальный иммунный направлен, прежде всего, против гемагглютинаина, как наиболее многочисленного белка поверхностной оболочки вируса. [Найхин А.Н., Баранцева И.Б., 2004]. Антинейраминидазные антитела менее эффективны на этапе предотвращения инфекции, но сдерживают ее развитие, препятствуя высвобождению вируса из инфицированных клеток [Cox R.J., Brokstad K.A., Ogra P., 2004]. Молекула гемагглютинаина имеет высоковариабельную часть, включающую сайты гликозилирования. Присоединение олигосахаридов позволяет уйти от воздействия иммунного ответа. Это может происходить двумя путями: во-первых, часть поверхности гемагглютинаина покрыта углеводными цепями, приобретенными в клетке хозяина, которые маскируют вирусный белок; во-вторых, в процессе антигенного дрейфа отдельные сайты гликозилирования исчезают, другие появляются, что сильно изменяет поверхность гемагглютинаина. [Skehel J.J., Wiley D.C., 2000].

При первичной инфекции в назальных смывах детектируются антитела к гемагглютинирующему вирусу гриппа, относящиеся ко всем трем основным классам (IgG, IgA и IgM) определяются через 10-14 дней, при этом IgA и IgM – значительно чаще, чем IgG. Максимальные титры IgA и IgM наблюдаются через 2 недели после инфицирования, после чего начинают снижаться, IgG достигают максимальных концентраций через 4-6 недель. Местный IgA-ответ после гриппозной инфекции обычно остается на протяжении 3-5 месяцев.

Клеточное звено иммунного ответа играет значительную роль в процессе выздоровления от гриппозной инфекции и предотвращении осложнений [Найхин А.Н., Доница С.А., 1997].

Патогенез гриппа

У человека вирусы гриппа поражают эпителиальные клетки слизистой оболочки респираторного тракта, а также бокаловидные клетки (секретирующие слизь), альвеолоциты и макрофаги [3, 4, 7].

Инфицирование эпителиоцитов имеет следствием быстрый рост вирусной нагрузки, апоптоз, дегенерацию и некроз этого типа клеток с последующим развитием токсических и токсико-аллергических реакций. У людей характерно повреждение клеток цилиндрического эпителия трахеи и бронхов. Главным звеном в патогенезе гриппа А является поражение сосудистой и нервной систем, возникающее вследствие токсического действия вируса. При этом одним из основных механизмов влияния вируса гриппа А на сосудистую систему является образование активных форм кислорода, которые взаимодействуют с фосфолипидами клеточных мембран, вызывая в них процесс перекисного окисления липидов, нарушение мембранного транспорта и барьерных функций, способствуя дальнейшему развитию вирусной инфекции. Лизосомальные ферменты дополнительно повреждают эпителий капилляров, базальную мембрану клеток, что способствует распространению гриппозной инфекции и виремии. Повышение проницаемости сосудов, ломкость их стенок, нарушение

микроциркуляции является причиной возникновения геморрагических проявлений — от носовых кровотечений до геморрагического отека легких и кровоизлияний в вещество головного мозга. Циркуляторные расстройства, в свою очередь, вызывают поражения ЦНС: патоморфологическая картина характеризуется наличием лимфомоноцитарных инфильтратов вокруг мелких и средних вен, гиперплазией глиальных элементов и очаговой демиелинизацией, что свидетельствует о токсико-аллергической природе патологического процесса в ЦНС при гриппе [3–8, 23].

Одним из важных факторов патогенеза гриппа А является продукция вирусного белка PB1-F2, который вызывает апоптоз тканевых макрофагов легких и тем самым способствует развитию вторичных бактериальных пневмоний. У современного пандемического варианта вируса гриппа А(Н1N1) продукция PB1-F2 отсутствует, что снижает вероятность развития вторичных пневмоний, но определяет возможность развития первичных вирусных пневмоний [229]. По данным О.И. Киселева (2012 г.) PB1-F2 участвует в образовании пор в митохондриях, тем самым вызывая нарушение их функции.

В патогенезе развития гриппозной инфекции можно четко выделить четыре стадии:

1. Начальная

Цитодеструктивное действие вируса на клетки цилиндрического мерцательного эпителия и бокаловидные клетки. Нарушение целостности эпителиальной ткани верхних дыхательных путей. Развитие воспалительных процессов в трахее и бронхах. Незначительное затруднение внешнего дыхания и уровня оксигенации крови. Подъем температуры тела, развитие симптомов интоксикации, ринит, фарингит, трахеит и бронхит.

2. Вирусемия

Цитодеструктивное действие вируса на эндотелиальные клетки. Цитодеструктивное действие вируса на макрофаги, усиливается индуктором

апоптоза – вирусных белком PB1-F2. Ингибирование продукции интерферонов, модулируемое вирусным белком NS1.

Повышение проницаемости и ломкости сосудов, а также нарушение микроциркуляции. Проявление циркуляторных расстройств, нарушение кровообращения ЦНС. Симптомы интоксикации, геморрагические проявления, неврологические расстройства. Повышение уровня вирусемии.

3. Пневмотропная

Цитодеструктивное действие вируса на альвеоциты и альвеолярные макрофаги. Снижение гуморального и клеточного иммунного ответа. Подавление процесса элиминации патогена. Десквамация альвеоцитов, спадение альвеол в результате нарушений в системе сурфактанта, сокращение дыхательной поверхности лёгких. Острая дыхательная недостаточность. Первичная вирусная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром в результате диффузного воспаления лёгких. Развитие сочетанных вирусно-бактериальных пневмоний

4. Осложнения

Нарушение целостности эпителиальной ткани респираторного тракта. Подавление процесса элиминации патогенных микроорганизмов. Повышение вероятности развития бактериальных инфекций. Развитие бактериальных пневмоний. Повреждение сосудистой стенки. Нарушение кровоснабжения различных органов. Системные нарушения Миокардит, перикардит, миозит, синусит, менингит, инфекционно-токсический шок. Обострение хронических заболеваний. [Руководство по вирусологии: монография; под ред. Д.К. Львова, 2013]

Клиническая картина гриппа

Как правило, грипп диагностируется по совокупности клинических проявлений. При постановке диагноза гриппа необходимо учитывать время года и вероятность эпидемии гриппа [Исаков В.А., и др., 2000]

Начало острое, с озноба, быстрого повышения температуры до высоких цифр, резкого нарастания симптомов интоксикации. Температура достигает максимальных значений (39,0–40,0 °С) в первые сутки заболевания. В этот же период нарастают признаки интоксикации: озноб, сильная головная боль, головокружение, миалгии, артралгии, выраженная слабость.

Локализация головной боли: в лобно-височной области и в глазных яблоках (при легком надавливании на них или при их движении). Нередко определяются менингеальные знаки, которые постепенно исчезают с уменьшением интоксикации и снижением температуры тела. Диапазон клинических проявлений со стороны нервной системы достаточно широкий: от функциональных расстройств до серьезных менингитов и тяжелых менингоэнцефалитов.

Поражение респираторного тракта при гриппе является ведущим. Катаральные симптомы в виде ринита, трахеита или бронхита наблюдаются у всех больных. Сухой кашель, который развивается уже к концу первых суток болезни, у части больных сохраняющийся в течение нескольких недель). При аускультации легких выслушивается жесткое дыхание, часто — сухие рассеянные хрипы. [Чучалин А. Г., 2010.]

Синдром катарального воспаления - типичный диагностический признак многих респираторных вирусных инфекций.

Синдром сегментарного поражения легких - динамично нарастающая (в течение нескольких часов) легочно-сердечная недостаточность с типичной сегментарной тенью в одном из легких (сегментарный отек легких); при благоприятном исходе клинико-рентгенологические изменения проходят в течение 2-3 дней (дифференциальное отличие от пневмонии). При гипертоксической форме возможен отек легких, обычно заканчивающийся геморрагической пневмонией.

Первичная вирусная пневмония развивается на 2 – 5 сутки, и характеризуется выраженной интоксикацией, иногда — геморрагическим синдромом (носовые кровотечения, кровохарканье), быстрым нарастанием

дыхательной недостаточности. Двустороннее поражение легких и выраженная дыхательная недостаточность соответствуют острому повреждению легких. Развивающийся острый респираторный дистресс-синдром характеризуется значительной артериальной гипоксемией и диффузными альвеолярными инфильтратами. При компьютерно-томографическом исследовании характерными являются неравномерные утолщения межальвеолярных и межлобулярных перегородок («сетчатое легкое») и снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла».

Вторичные пневмонии на фоне вирусной инфекции чаще всего вызваны *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и другими. Как правило, вторичная пневмония развивается после 5–7 суток заболевания и характеризуется повторным подъемом температуры до фебрильных значений, усилением кашля, появлением слизисто-гноющей мокроты, часто с прожилками крови, рентгенологически — очаговыми и очагово-сливными инфильтратами, нередко с признаками деструкции и абсцедирования. Позже 10 суток пневмония имеет, как правило, бактериальную этиологию и чаще всего связана с грамотрицательной микрофлорой.

Одним из главных факторов, способствующих тяжелому течению гриппа, является сопутствующая патология болезни сердца и сосудов, сахарный диабет, метаболический синдром (ожирение), алкоголизм и табакокурение. Особую группу риска составляют беременные, у которых пневмония может развиваться стремительно, а потому они требуют особого внимания клиницистов и безотлагательной терапии.

В настоящее время, для лечения инфекции вирусом гриппа человека используется два семейства противовирусных препаратов. Осельтамивир (Тамифлю; Roche) и Занамавир (Реленза; GlaxoSmithKline) ингибируют нейраминидазную активность белка НА, таким образом блокируя высвобождение вновь сформированных вирионов из зараженных клеток. Адамантаны (амантадин и римантадин) ингибируют способность к обмену

H⁺ вирусного белка M2 ионного канала необходимую для снижения pH внутри вируса, шага, который необходим для раздевания вируса в момент вступления в клетку хозяина. Хотя эти противовирусные терапии являются эффективными против текущих штаммов вируса гриппа, их использование может привести к селекции устойчивых вирусов и резистентных штаммов, встречающихся в природе. Это подчеркивает большую необходимость в дополнительных терапевтических подходах широкого спектра. Препараты, нацеленные на различные вирусы или хозяина и различные стадии репликации вируса гриппа будут представлять внушительные средства борьбы с инфекцией путем нескольких подходов и минимизируют развитие резистентных вирусов.

2. История эпидемий и пандемий гриппа

По данным вирусологических, иммунологических и сероархеологических исследований, эпидемии и пандемии, начиная с 1889 года, были вызваны вирусами, имеющими гемагглютинин H1, H2 или H3 и нейраминидазу N1 или N2. Эти возбудители объединены в три подтипа вируса гриппа А человека: А(H1N1), А(H2N2) и А(H3N2), в появлении которых на эпидемиологической орбите наблюдается определенная цикличность

Вирусы гриппа подвергаются двум видам антигенных изменений: антигенный шифт и антигенный дрейф.

Резкая смена гемагглютинина и/или нейраминидазы называется антигенным шифтом.

Вопрос о причинах возникновения новых пандемических вариантов до настоящего времени остается открытым. В основном, все многочисленные теории о возникновении пандемических вариантов вируса гриппа подразделяются на антропонозную и зооантропонозную. Возможно, что одним из способов сохранения вируса гриппа А в человеческой популяции служит его персистенция в организме человека. Подобное предположение,

высказанное Hope-Simpson R.E. и получившее свое развитие в дальнейшем, было основано на данных, что после завершения пандемического цикла вирус гриппа достаточно быстро исчезал из циркуляции. Согласно этой гипотезе, вирус в организме человека переходил в неактивную форму. Через многие месяцы и даже годы он мог реактивироваться.

Сезонные вирусы H1N1 и H2N3 распространяются среди людей с 1967 года. Несмотря на то, что оба этих подтипа имеют различную эволюционную динамику, при более медленном дрейфе подтипа H1N1, они все часто подвергаются рекомбинации линий, связывающей их в подтипы. Таким образом, многочисленные линии распространяются совместно, и случайные внутрелинейные рекомбинации вносят вклад в развитие общего вирусного генетического пула сезона. [Rafael A. Medina, Adolfo García-Sastre, 2011].

Описание эпидемий до 1500 года

Наиболее ранняя информация о предполагаемых пандемиях, вызванных вирусом гриппа, встречается в работах Гиппократов, который описал в книге Эпидемии заболевание в северной Греции около 410 г. н. э., симптомы которого очень напоминают грипп. Второе убедительное свидетельство находится в писаниях монахов 664 г. н.э в Англии, в которых сообщается об эпидемии охватившей всю Великобританию [Creighton, 1965]. Более поздние сообщения из разных частей Европы свидетельствуют о том, что пандемия наблюдалась в Англии, Франции и Италии в 1173-1174.

В 1357 году для описания эпидемии во Флоренции в Италии был впервые применен термин "Грипп" (для "гриппа ди Freddo" или холодового воздействия).

В 1414 году французские летописцы описали очень большой эпидемии, которая началась в Февраль. Еще одна эпидемия, как сообщалось, была в 1427 году [Creighton, 1965].

После 1500года

После 1500 года, описания эпидемий становятся более последовательными. Первая хорошо описанная эпидемия была в 1580

[Fineburg 1983]. Во время которой вирус из Азии в течение лета распространился в Африке, а затем в Европе в течение 6 месяцев, и далее в Северной и Южной Америке. Название гриппа было используется с тех пор, чтобы описать эти массовые эпидемии.

Отчеты из европейских стран позволяют предположить, что массовые эпидемии гриппа произошли в 1658, 1679, 1708, и 1729 годах. Последняя началась в России и имела три волны, третий из которых является самая тяжелая [Patterson, 1986].

В 1768 году Вольтер, который был в Санкт-Петербурге, описано в письме заболевание,

Пандемия, наблюдавшаяся в 1781 году, возникла в начале января в Китае, распространилась в России, а затем в западном направлении по всей Европе и достигла восточного побережья Северной Америки весной 1781 года. Эта всемирная пандемия несет ответственность за гибель многих молодых людей [Patterson, 1986].

В 1803 году описана большая и тяжелая эпидемия во Франции с многочисленным числом смерти молодых людей. Другие эпидемии в девятнадцатом веке описаны в 1817, 1830 и 1837 годах.

В 1889 году новая эпидемия началась в России, и была хорошо документирована. Предположительно около 40% населения земного шара были заражены [Enserink, 2006].

Уже в это время, некоторые бактериологов обнаруженные бактерии в мокроте больных [Patterson, 1986]. Пфайффер выделил и назвал эти бактерии палочкой Пфайффера (гемофильная палочка). Очень долгое время многочисленные микробиологи были убеждены в том, что именно эта бактерия была возбудителем гриппа.

Пандемия «Испанки»

Испанский грипп 1918 года - А (H1N1)

Так называемая "Испанка" был самым разрушительным заболеванием современности. Глобальное число погибших оценивается в 40-50 миллионов человек, в то время как 500 миллионов до 1 миллиард человек были заражены [Nail и др. 2002]. История этой пандемии хорошо описаны. Особенно в военных архивах. Тем не менее, начало пандемии остается неясным до сих пор [Reid and Taubenberger, 2003]. Для возникновения и последующей адаптация вируса A(H1N1) потребовалось несколько месяцев или даже лет. В 1916 году, французский доклад описывает мелко-масштабные эпидемии на юге Франция, с незначительными со смертельными исходами. Аналогичные случаи наблюдались в войсках обеих «сторон» во время Первой Мировой Войны.

Существуют две гипотезы по фактическому месту возникновения пандемии. Первая гипотеза предполагает провинции Кантон в Китае, а затем распространился в Соединенные Штаты из-за массовой иммиграции китайцев в Северную Америку [Reid and Taubenberger, 2003]. Затем вирус охватил Соединенные Штаты и распространяется на остальной части мира [Pezzoni 1999].

Вторая гипотеза основана в том, что вирус возник в Соединенных Штатах непосредственно. Первые случаи заболевания были зафиксированы в марте 1918 года, а первая эпидемия описана в военном лагере в Детройте, и в тюрьме в Южной Каролина [Soper, 1918]. Затем вирус распространился на большую часть США. В Европе пандемия распространилась в войсками из США. Первоначально во Францию, затем распространился на Испанию, Италию, Германию и Россию. Северная Африка была поражена в июне 1918 года, и случаи были зафиксированы в Индии, Азии и Новой Зеландии [Nail и др. 2002]. Было зарегистрировано ограниченное число смертельных случаев, в основном, среди детей младшего возраста и пожилых людей. Это была только первая волна. Вторая волна началась в конце августа в Европе и Северной Америке. В Европе, она началась в Бресте, Франция, и в Соединенных Штатах в Бостоне.

В Бресте, уровень смертности был крайне высок, в десять раз выше, чем наблюдаемое во время первой волны, в том, что в настоящее время наблюдается разница случаев заболевания и смерти у молодых людей (15-35 лет). Точное распространение эпидемии остается неясным. Некоторые предполагают, что второй волна возникла во Франции и была отправлена обратно в Северную Америку. В Северной Америке Филадельфия была в «начале» вирусного распространения второй волны в Северной Америке [Soper, 1918]. Закончилась вторая волна в декабре 1918 года [Iezioni, 1999].

В Европе наблюдалось одновременное распространение вируса. Во время этой второй волны, болезнь была действительно очень тяжелой. Хотя смертность было обусловлено не только вирусных инфекций (50% должно было быть связано с бактериальной суперинфекции), были зарегистрированы многочисленные случаи молниеносного гриппа.

В январе 1919 года, третья волна обрушилась на планету. Эта последняя волна испанского гриппа был меньшим размахом и закончилось весной 1919 г. Влияние этой последней волны было очень важно в Австралии. Как остров, австралийцы решили прекратить все контакт с остальным миром в попытке избежать эпидемии. Однако Вирус в Австралию в 1919 году с разрушительными результатами; смертность была даже выше, чем в тех странах, которые пережили две предыдущие волны. В целом, летальность была оценена в 3,5%, а по оценкам, число смертей колеблется от 40 до 100 миллионов [Frost и др 1930, Nail и др. 2002].

«Азиатский грипп» 1957 года

Вторая пандемия XX века наблюдалось 40 лет после того, как Испанка. Опять же, этот вирус был, как полагают, возникла из Китая, в провинция Гуйчжоу (Bull Org Mond Santé, 1959). и быстро перемещаются через Китай. Вплоть до 500000 китайцев были, в апреле - на Сингапур. Все Азия была поражена в середине мая. (Bull Org Mond Санте 1959). Распространению этого вируса из Азии в США, а далее по всему миру способствовала

пассажирская авиация и судоходство. В течение 9 месяцев, вирус распространился на вся планета. Общая оценка числа смертей составляет около 2 миллионов человек. Опять же, появление вируса было лишь частично расшифрована. (Фергюсон и др 2003;. Munster и др 2007;. Scholtissek 1994). В отдаленных деревнях в Азии, семьи обычно содержат домашних птиц и свиней в домах. Это непосредственная близость между животными и человеком может способствовать генетическому обмену между вирусами различного происхождения. Предполагается, что пандемический вирус А(Н2N2) появился в результате генетического обмена между вирусами человека и птиц, и что этот генетический обмен произошел в организме свиней [Scholtissek, 1994].

«Гонконгский» грипп

Летом 1968 г. возникла значительная эпидемия гриппа в Китае, особенно в Гонконге, где вызвала около 500 тыс. заболеваний. С помощью методов лабораторной диагностики удалось установить, что этиологическим агентом этой эпидемии является отличный от ранее циркулировавших вирусов гриппа («испанки» и «азиатского») штамм, который был определен по антигенной структуре как А(Н3N2). Эталонным вариантом был признан вирус гриппа А/Гонконг/1/68, выделенный 17 июля 1968 г. в Гонконге [Сморodinцев А.А., 1984]. Эпидемия распространялась, в отличие от предыдущих, не так активно и только в течение года охватила все страны мира, приобретя статус новой пандемии, получившей название «гонконгской». По тяжести вызываемых клинических форм заболеваемости пандемия была самой легкой. По мере развития этой эпидемии, первоначально по всей Азии, были отмечены существенные различия в структуре заболеваемости и смертности. В Японии, пики заболеваемости были небольшие, разбросанные, и бессистемные до конца 1968 года. Наиболее поразительным был высокий заболеваемости и смертности в первый сезон вируса гриппа Н3N2 (1968/1969) в Соединенных Штатах, но

был второй сезон пандемии вируса H3N2 гриппа (1969/1970), что вызвало большинство смертельных случаев в Англии. [Peng Wu, Edward Goldstein, Lai Ming Ho, Lin Yang, 2011].

В СССР активная циркуляция этого вируса была отмечена в январе-апреле 1969 г. Ряд исследователей отмечают и некоторые особенности этой пандемии [Гендон Ю., 2008]. Пандемический вирус был способен инфицировать свиней, лошадей, а также птиц (куры, утки), обладая, таким образом, пантропизмом. Кроме того, вирус имел высокие потенции к изменчивости, что, по-видимому, определило длительный период его циркуляции в качестве этиологического агента последующих эпидемий вплоть до настоящего времени. «Гонконгский грипп» был вызван новым подтипом вируса гриппа А(H3N2), который возник в результате реассортации генов вируса гриппа человека и вируса гриппа птиц. Он наследовал НА и PB1 от птичьего вируса, а NA и 5 других генов – от вируса гриппа А(H2N2), циркулировавшего в предшествующие 11 лет [Starling, 2006, Coleman, 1968]. Филогенетические исследования показали, что «птичьи» вирусные гены пандемического варианта произошли от вирусов гриппа птиц евразийской линии [Holmes, 2005].

Вирус гриппа А(H3N2) вызвал значительную пандемию среди людей с 1968 г. и до настоящего времени является наиболее частой причиной зимне-весенних подъемов заболеваемости в России: из 45 эпидемических сезонов после 1968 года, 26 - были обусловлены его доминированием в эпидемиях гриппа. По сообщению ВОЗ эпидемическом сезон в 2011-2012 годах доля вируса А(H3N2) составила 90, 4%. [WHO, 2003-2013]

Распространение вируса гриппа В

Вирус гриппа В по уровню вирулентности, контагиозности и эпидемической значимости уступает вирусам гриппа А. Эпидемии гриппа типа В возникали раз в 3 - 4 года, распространяясь медленнее чем вирусы гриппа А и характеризуясь затяжным течением, ограничиваясь территориями отдельных городов.

Смена антигенных вариантов нового подтипа происходила с интервалом в 10 - 20 лет, отличия между ними были выражены значительно менее резко, чем у вируса типа А. Появление нового антигенного варианта вируса типа В сопровождалось постепенным исчезновением ранее циркулировавших вирусов, в связи с чем в одной и той же местности могли быть выделены варианты вируса типа В, отличающиеся по антигенным свойствам [Ларионова Н.В., Иванова А.В., 2004]. Такое поведение вирусов отмечалось до 1988 года, пока в условиях их низкой эпидемической активности не наметился дивергентный характер эволюции. С этого времени в циркуляции регистрировались две антигенные линии вирусов гриппа В: В/Виктория/2/87 и В/Ямагата/16/88 [Chen R., 2008]. Преимущественное распространение в мире при этом получили возбудители В/Ямагата/16/88. Активность вирусов гриппа В резко усилилась: эпидемии на стали отмечаться значительно чаще - через 1-2 года, а с 1993 года практически ежегодно [Laver, G. et al, 2001, Nicholson, К.и др. 2003]. При этом, 1991 по 2001 годы вирусы гриппа В В/ Виктория не идентифицировали нигде кроме Азии, а с марта 2001 года их регистрировали по всему миру [Ikonen, 2005].

В последние десятилетия зарегистрированы эпидемически значимые реассортанты вируса гриппа типа В между двумя эволюционными линиями. Так, в работах McCullars J.A. et al. и в годовых отчетах ВОЗ представлены данные о том, что были выделены штаммы с нейраминидазой от вирусов Викторианской линии и гемагглютинином В/Ямагата линии [McCullars J., 2004].

За последнее десятилетие, по сообщению Всемирной Организации Здравоохранения, вирусы гриппа В также занимали значительную часть в циркуляции всех вирусов гриппа. (WHO 2004-2013).

3. Ситуация по гриппу в России в 2014 – 2015 годах.

Эпидемиологическая ситуация по гриппу в России в период 2014 – 2015 года.

Ниже представлены данные Роспотребнадзора и ЦЭЭГ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ "ФНИЦЭМ им. акад. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России.

Подъем заболеваемости, этиологически связанный с вирусами гриппа, регистрировали в феврале - марте 2015 года. Максимальные показатели заболеваемости были отмечены на 8-й неделе с последующим снижением до пороговых уровней к 13-й неделе 2015 г. Наиболее вовлечены в эпидемию были дети в возрасте 0-2 лет и 3-6 лет, в то же время частота госпитализации была наиболее высокой в группе 15-64 лет (60%). Российской Федерации отмечено доминирование штаммов вируса гриппа А(Н3N2), хотя и вирус гриппа А(Н1N1) продолжает вызывать тяжелые формы гриппа с летальными исходами.

В 2015 году эпидемический подъем заболеваемости гриппом и ОРВИ начался на 6-й календарной неделе, с 02.02.2015г., в течение 5 недель заболеваемость превышала эпидемические пороги на 20–40 %%. В целом переболело 5,3 % населения, в т.ч. 2,6% взрослых старше 15 лет и 24,6% детей до 14 лет.

За время подъема респираторные вирусы обнаружены у 51,4% от числа обследованных больных, в том числе вирусы гриппа у 46,1%, от общего числа обследованных больных.

Из обнаруженных вирусов гриппа: вирусы гриппа А(Н3N2) составили 56,6%, В- 39,1%, А(Н1N1)pdm – 4,3%. Этиологию эпидемических подъемов, как и ранее, определяли 3 вируса гриппа: А(Н3N2), В и А(Н1N1)pdm09, -

однако их долевое участие было различным. Вирус гриппа А(Н3N2) доминировал на большинстве территорий независимо от географических особенностей; его долевое участие в структуре гриппа составило 54%. Долевое участие вируса гриппа В было достаточно высоким по сравнению с предыдущим годом и в среднем составило 40,0%.

Эпидемические пороги по гриппу были превышены во всех наблюдаемых городах Северо-Западного, Уральского и Приволжского ФО; меньшее распространение регистрировали в Сибирском и Дальневосточном ФО (эпидемии не было в Норильске и Петропавловске-Камчатском), и низкий уровень распространения эпидемии по городам был в Центральном (эпидемии не было в Воронеже, Твери, Ярославле и Курске) и Южном ФО (эпидемии не было в Ростове-на-Дону, Ставрополе и Краснодаре).

Максимальные показатели заболеваемости гриппом и ОРВИ выявлены в городах Северо-Западного и Уральского ФО.

Глава 2. Материалы и методы исследования

Работа была выполнена на базе 28 отделения КИБ им С. П. Боткина в 2015 году. Выполнен ретроспективный анализ 493 историй болезней пациентов в период с января по май 2015 года. В исследование были включены пациенты, поступавшие с диагнозом грипп, верифицированный до типа/подтипа серологическими и генетическими методами.

Для решения поставленных задач были проанализированы:

1. анамнестические данные:

- пол, возраст
- наличие вакцинации
- сопутствующая патология

2. клинические проявления

- возникшие осложнения

3. лабораторные показатели

-изменения в клиническом анализе крови (уровень эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, СОЭ),

- методы специфической диагностики: ПЦР, РТГА

Все исследования проводились на базе КИБ им С.П. Боткина по стандартным методикам.

Для статистической обработки данных была использована программы Microsoft Office Excel 2010. Для анализа результатов был применен точный тест Фишера. Достоверными считались признаки при $p < 0,05$.

Возрастные группы выделялись с учетом частоты риска возникновения осложнений и частоты случаев тяжелого течения.

Глава 3. Результаты исследования

В ходе исследования были проанализированы 493 истории болезней пациентов, у которых основным диагнозом значился тот или иной тип/подтип гриппа.

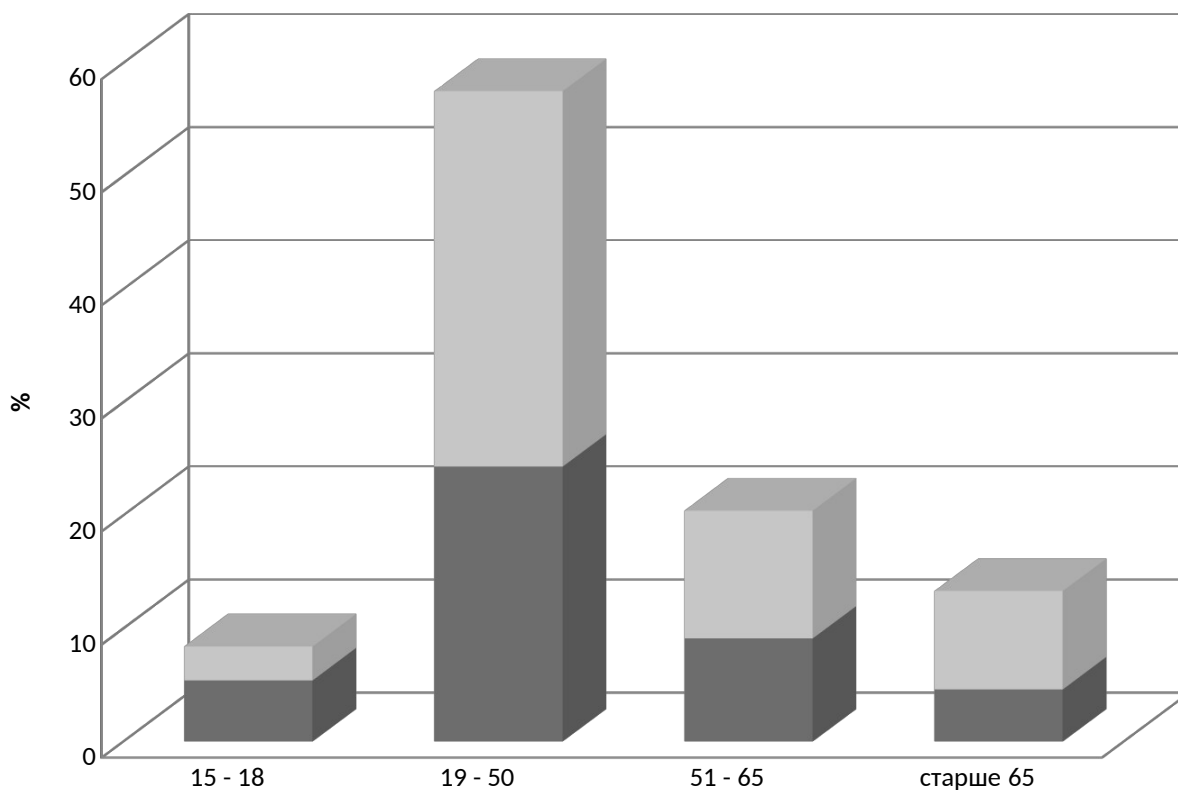
Из 493 пациентов с основным диагнозом грипп было 278 женщин и 215 мужчин, что составило 56,39% и 43,61% соответственно. Возраст исследуемых составил от 15 до 95 лет. Средний возраст пациентов составил 42 (+_1,2 года).

Различным оказалось количество пациентов в разных возрастных группах. В возрасте от 15—18 лет было 42 пациента, что составило 8,51% от общего количества больных; 19—50 лет — 57,61 %; 51 – 65 лет – 20,49% и старше 65 лет — 13,39%. Данные представлены в таблице 1 и на графике 1

Таблица 1 Распределение пациентов по полу и возрасту.

Возраст, лет	Мужчины, %	Женщины, %	Всего, %
15 – 18	5,4	3,11	8,51
19 – 50	24,3	33,2	57,61
51 – 65	9,1	11,3	20,49
Старше 65	4,6	8,7	13,39

График 1: Распределения пациентов по полу и возрастным группам



Распределение по полу внутри возрастных групп также было различным.

В возрастной группе 15 – 18 лет доля пациентов мужского пола составляет 5,4%, тогда как пациентов женского пола - 3%. В остальных возрастных категориях соотношение меняется. В возрастной группе 19 – 50 лет преобладают пациенты женского пола, но незначительно, 33,2% против 24,3%. Аналогично в группе пациентов 50 - 65 лет – 20,9% и 20,1% соответственно. В старшей возрастной группе (более 65 лет) отмечается в более выраженное преобладание пациентов женского пола ($p < 0,05$.)

Вакцинация

Наличие вакцинации является важным клиническим и прогностическим критерием.

При сборе данных из историй болезни было выявлено, что графа о данных вакцинации в листе первичного осмотра не была заполнена в 236 случаях, что составило 47,87%.

Таким образом, сбор и оценка данных вакцинации производилась из 257 историй болезни.

В 228 историях болезни указано, что вакцинация от вируса гриппа не проводилась. Таким образом, доля невакцинированных пациентов составляет 88,7% от общего количества заболевших. Данные о наличии вакцинации имеются всего у 8 пациентов. Из них 6 пациентов отметили, что вакцинировались от гриппа в 2013 году, и два пациента в 2014 году. В 9ти историях болезни есть отметка, что вакцинация проводилась «давно», но год проведения не указан. В 11ти случаях в истории болезни отмечено, что пациент либо не знал, либо не помнил прививался он от гриппа или нет.

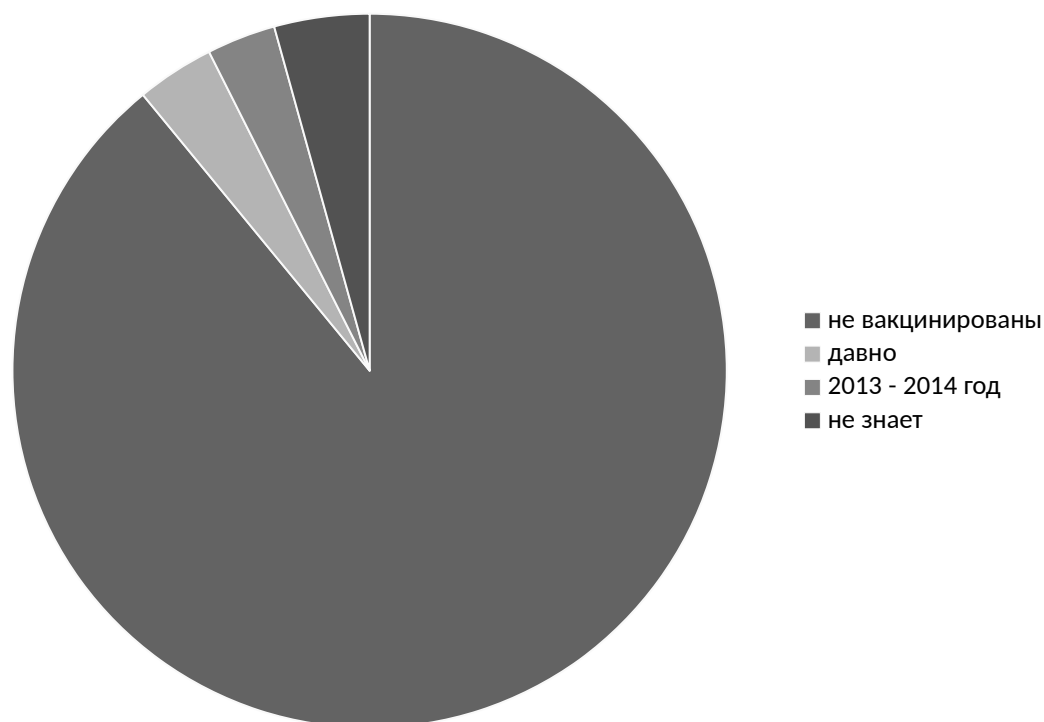
Таблица 2. Количество и доля вакцинации

Наличие вакцинации	Количество, человек	%
Нет вакцинированы	228	88,7
«Давно»	9	3,5
Не знали / не помнили	11	4,3
Вакцинированы	8	3,1

Возраст вакцинированных пациентов от 15 до 40 лет (ср. значение 31,2+-2,3). 62,5% составили мужчины (5 человек), и 37,5% - женщины (3 человека)

Наглядно данные о вакцинации представлены на диаграмме 1

Диаграмма 1 Данные о вакцинации



Преморбидный фон.

Важным критерием, влияющим на течение гриппа, является наличие у заболевших сопутствующей патологии со стороны сердечно сосудистой, дыхательной систем, хронических заболеваний ЛОР-органов, сахарного диабета, иммунодефицита.

Течение гриппа на фоне беременности также

Среди поступивших пациентов в данный период было 78 беременных женщин (15,82 % от всех поступивших), на различных сроках от 4 – 5 недель до 38 – 40 недель. Возраст поступивших беременных от 18 до 40 лет.

Сопутствующая патология была всего у 4х беременных пациенток, что составило 5,1%. Из них 2 случая хронического пиелонефрита. Один случай хронического бронхита и один случай хронического тонзиллита. У 3 пациенток обнаружен гестационный сахарный диабет.

Таблица 3 Частота и доля сопутствующей патологии у беременных

Нозология	Частота, % среди	Доля от соп. заболеваний, %
Хр. пиелонефрит	28,6	2,5
Хр. бронхит	14,28	1,3
Хр. тонзилит	14,28	1,3
Гестационный СД	42,8	3,8

Все 78 или 100% пациенток перенесли заболевание в среднетяжелой форме.

Среди исследуемой группы пациентов, в 53% всех случаев пациенты не имели никакой сопутствующей патологии. Однако у 47% встречался достаточно большой перечень заболеваний

Таблица 4. Количество и частота всех сопутствующих заболеваний.

	Количество	Частота%
Гипертоническая болезнь	110	47,4
ИБС	79	34,05
Сахарный диабет	40	17,2
Бронхиальная астма	13	5,6
Хр. бронхит	14	6
ХОБЛ	12	5,2

Хр. синусит	11	4,7
Хр. тонзиллит	6	2,5
Поражение клапанов	2	0,08
Хр. пиелонефрит	2	0,08
Кардиомиопатия	1	0,04
Неходжкинская лимфома	1	0,04

При изучении структуры сопутствующих заболеваний выяснилось, что заболевания сердечно-сосудистой системы составили 52,4% от числа всех сопутствующих заболеваний.

На долю заболеваний дыхательной системы пришлось 19,7%. Патология ЛОР-органов составила 8,3%, сахарный диабет – 12,3%, другие – 7,3%

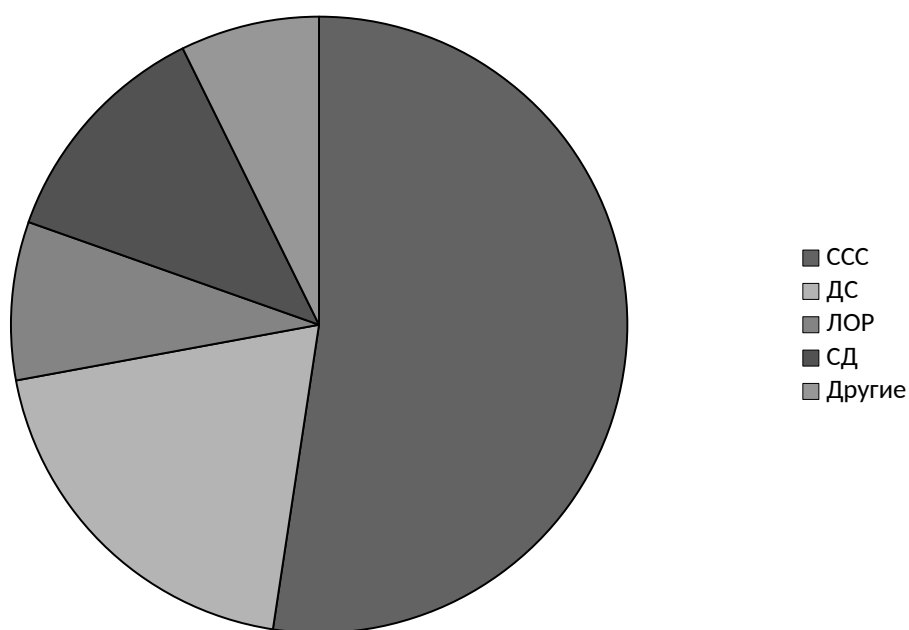


Диаграмма 2 Распределения частоты сопутствующих заболеваний

Распределение фоновых заболеваний по полу и возрастным группам оказалось различным.

После сравнении возрастных групп можно сделать выводы, в возрастной группе 15 – 18 лет доля сопутствующих заболеваний очень мала. Лишь у 2х (3,7%) мужчин этой возрастной группы наблюдался хронический тонзиллит. Однако уже в возрастной группе 19 – 50 лет отмечается значительный рост частоты сопутствующих заболеваний. Как у мужчин, так и у женщин в старших возрастных группах наблюдается значительный рост числа сердечнососудистых заболеваний. При чем выявилось достоверное преобладание сердечнососудистых заболеваний у мужчин в возрасте 15 – 18 лет 19 – 50 лет, и в группе 51 – 65 лет. (χ^2 в обеих группах составил 12,83816, при $p < 0,05$)

График 2 Распределение частоты сопутствующих заболеваний у мужчин по возрастным группам.

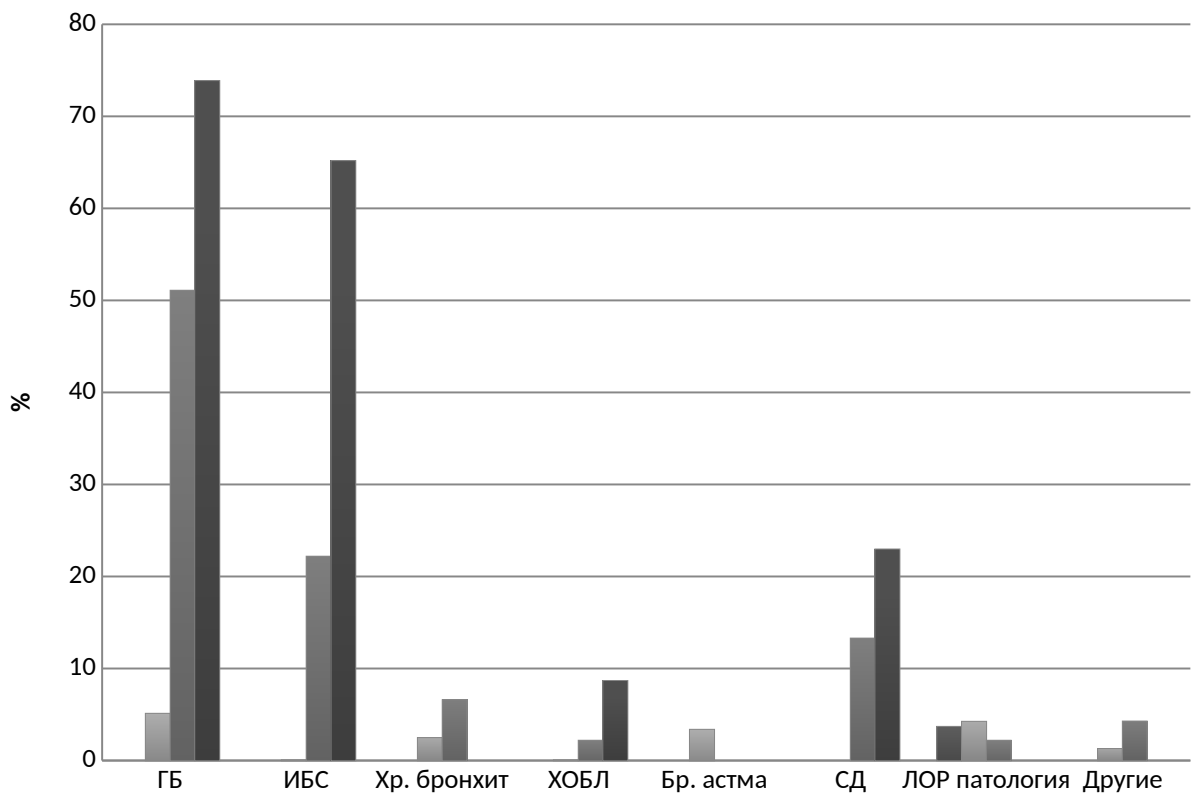
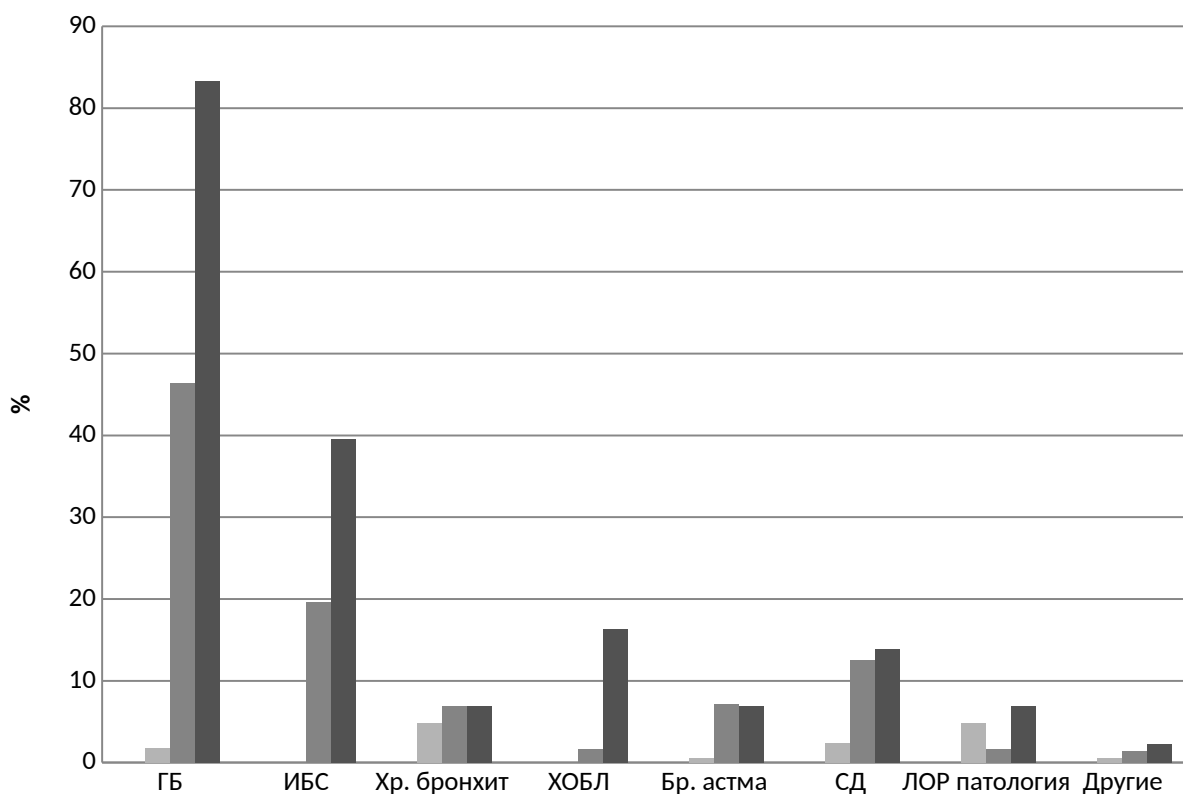


График 3 Распределение частоты сопутствующих заболеваний у женщин по возрастным группам.



Патология со стороны дыхательной системы определялась чаще

Состояния, приводящие к вторичному иммунодефициту включают всебя: сахарный диабет первого и второго типов, наличие ВИЧ-инфекции и прием лекарственных препаратом с иммуносупрессивным эффектом. Среди 493х пациентов было выявлено 40 пациентов с сахарным диабетом. Из них 12 мужчин и 18 женщин. ВИЧ положительными оказались две пациентки. И две пациентки принимали лекарственные препараты. В одном случае пациентка длительно принимала глюкокортикостероиды, во втором – цитостатики.

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний чаще встречалась гипертоническая болезнь второй стадии и ишемическая болезнь сердца. Нарушения ритма и проводимости встречались редко.

Тяжелая сердечно-сосудистая патология сопровождаемая сердечной недостаточностью второй – третьей стадии выявлена у 13 пациентов. При этом у шести мужчин от 40 лет и у 7 женщин старше 70 лет.

Среди поступивших пациентов в данный период было 78 беременных женщин (15,82 % от всех поступивших), на различных сроках от 4 – 5 недель до 38 – 40 недель. Возраст поступивших беременных от 18 до 40 лет.

Сопутствующая патология была всего у 4х беременных пациенток, что составило 5,1%. Из них 2 случая хронического пиелонефрита, один случай хронического бронхита и один случай хронического тонзиллита. Все 78 пациенток перенесли заболевание в среднетяжелой форме

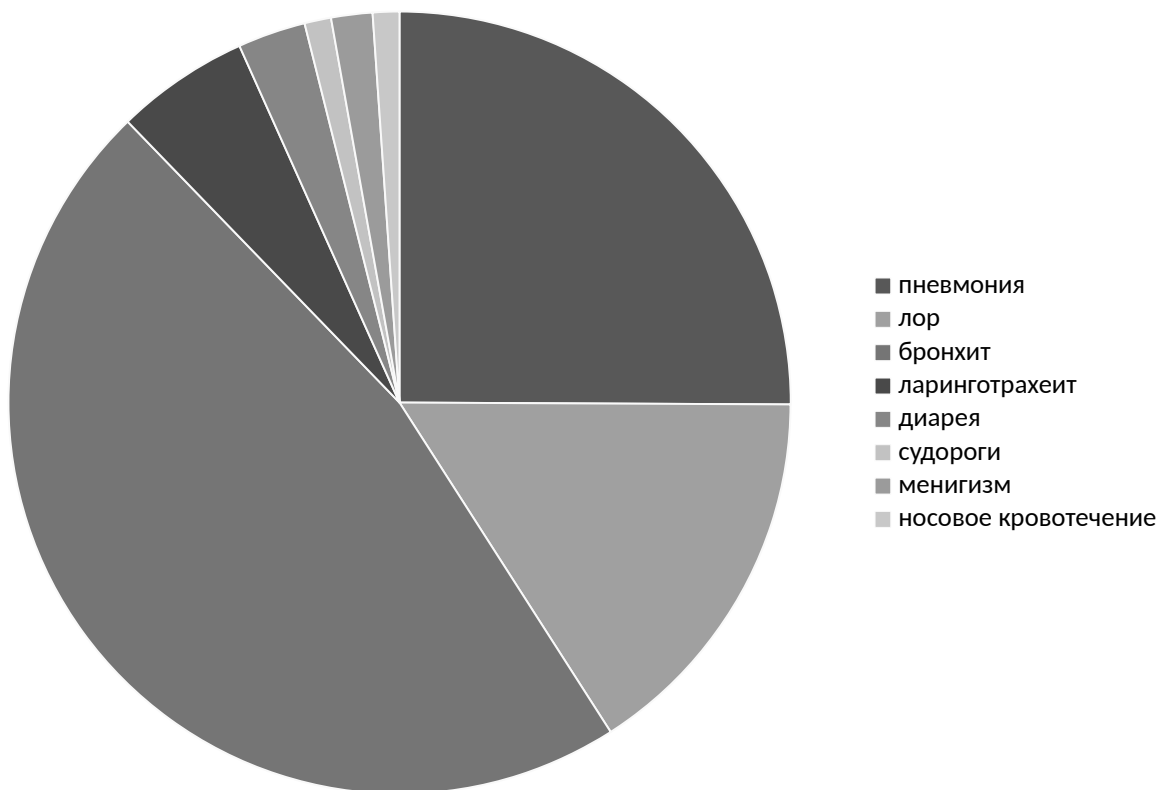
Структура осложнений при гриппе

Таблица 5 Количественное распределение осложнений.

Нозология	Мужчины	%	Женщины	%	всего
Пневмония	21	24,1	41	47,1	87
Лор-патология	26	47,3	29	52,7	55
Бронхит	63	38,9	99	61,10	162
Ларинготрахеит	10	52,6	9	47,4	19
Диарея	3	30	7	70	10
Судороги	2	50	2	50	4
Менингизм	4	66,7	2	33,3	6
Венозный тромбоз	2	100	0	0	2
Носовое кровотечение	0	0	4	100	4

В группу осложнений характерных для гриппа входят осложнения связанные с катаральным воспалением: острый ларингит, трахеит, бронхит, пневмония, связанных с геморрагическим синдром: носовое кровотечение. На диаграмме 4 наглядно представлена частота основных осложнений.

Диаграмма 4 Распределение частоты осложнений.



В большинстве случаев течение гриппа осложнялось острым бронхитом. На долю бронхита пришлось 46,7% от общего числа осложнений. Следующим по частоте встречаемости являлась пневмония – 25%.

В исследуемых историях болезни не проводилась верификация пневмоний, но из того, что большинство пациентов с пневмонией поступили после 5 – 7го дня болезни, пневмония была бактериальной этиологии. В подавляющем большинстве пневмония была нетяжелого течения и не сопровождалась дыхательной недостаточностью.

В трех случаях пневмония определялась у беременных женщин.

Осложнения со стороны ЛОР-органов представлены в основном катаральными синуситами, тонзиллитами и отитами.

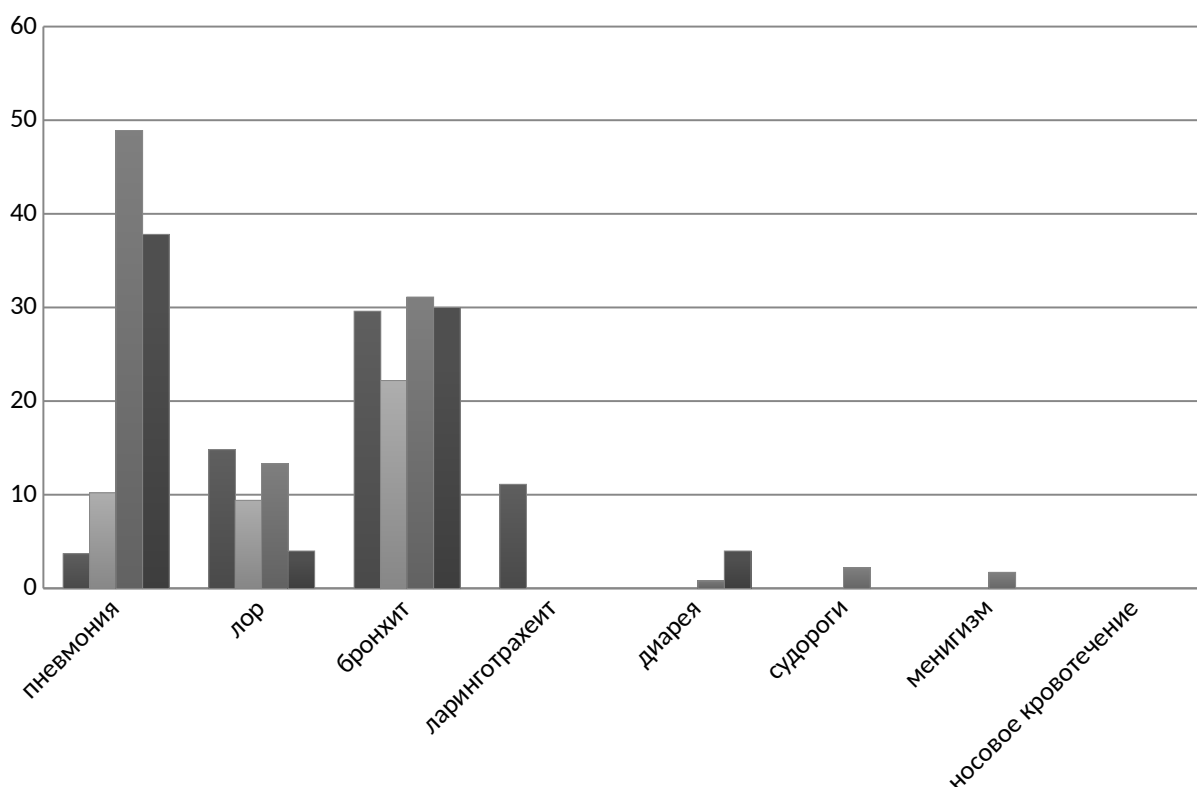
Среди осложнений у женщин также встречались два случая острого пиелонефрита, один случай реактивного артрита, один случай тригеминита.

У двух пациентов течение гриппа осложнилось острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей, что потребовало перевести их в стационар хирургического профиля.

Структура осложнений гриппа была различной у пациентов мужского и женского пола, а также в разных возрастных группах.

Так у мужчин 15 – 18 лет в структуре осложнений достоверно преобладал бронхит ($p < 0,05$). В группах более старшего возраста увеличивается количество осложнений и на первое место по частоте встречаемости выходит пневмония.

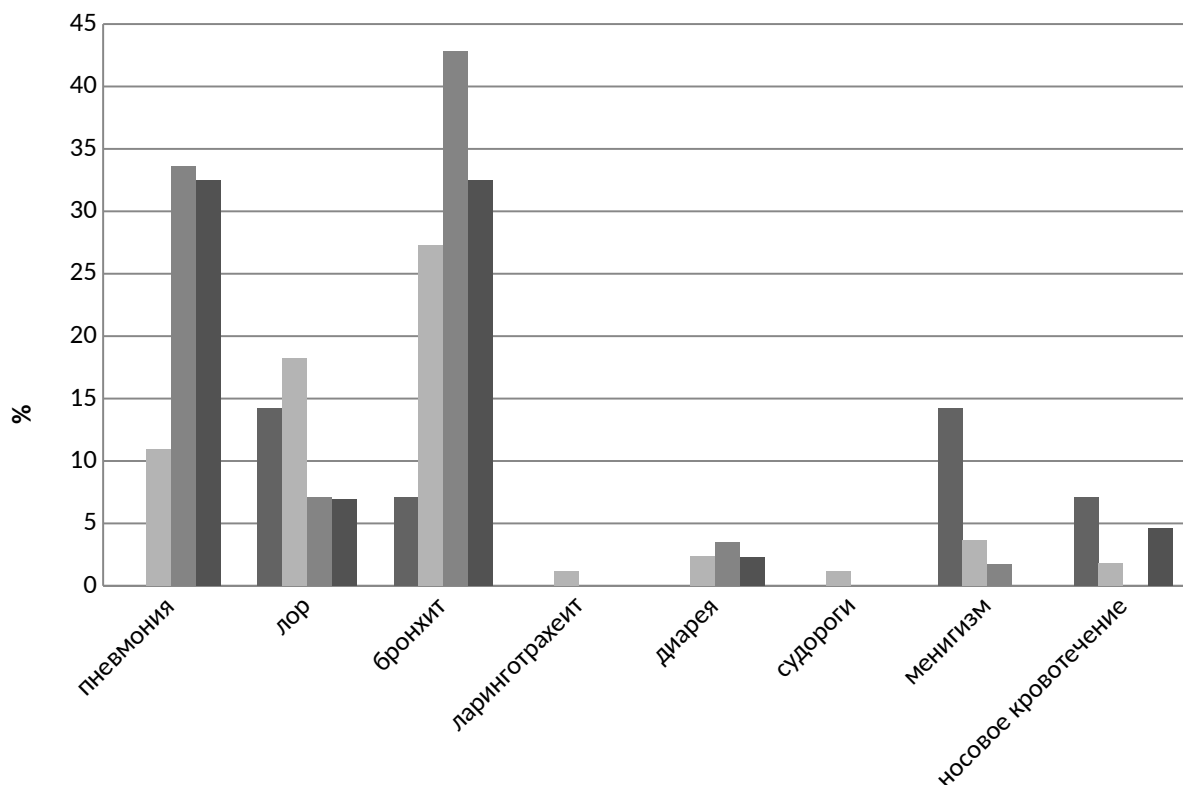
График 4 Частота осложнений у мужчин в разных возрастных группах.



При анализе возрастных групп достоверно наибольшая частота осложнений выявлялась в возрастной группе 51 – 65 лет ($p < 0,05\%$).

Из графика 5 видно, что в молодой группе у женщин самым частым осложнением являлась патология со стороны ЛОР-органов. В более старших группах (19 – 50 и 51 – 65 лет) на первое место по частоте выходят бронхит и пневмония. Так если в группе 15 – 18 лет пневмонии не наблюдались вообще, то в группе 51 – 65 лет это осложнение встречается в 33,6% случаев. При анализе возрастных групп у женщин наблюдается та же тенденция увеличения частоты осложнений, что и у мужчин ($p < 0,05$).

График 5. Частота осложнений у женщин в разных возрастных группах.

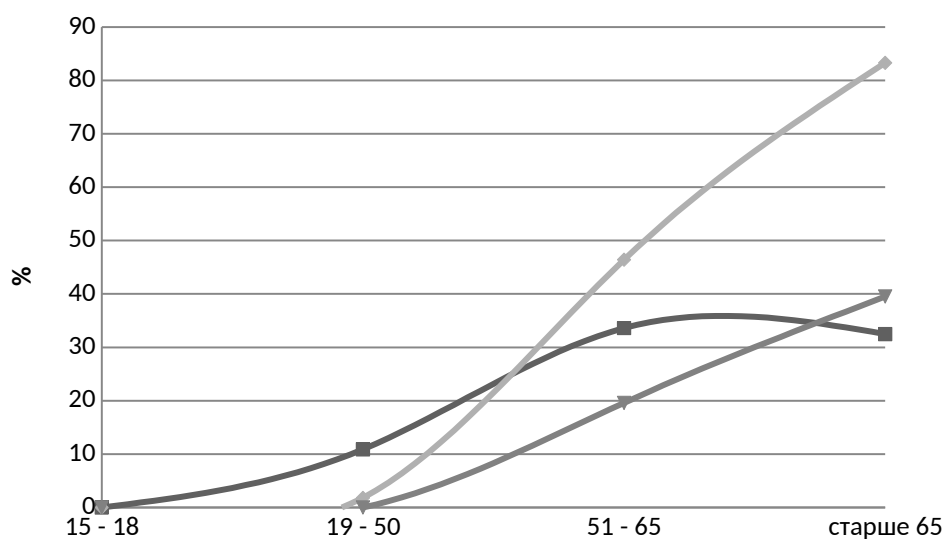


При сравнении возрастных групп пациентов мужского и женского пола выявилась достоверная зависимость возраста и частоты осложнений (χ^2 составил 9,49 при $P < 0,05$).

При сопоставлении возрастных групп пациентов с данными о частоте сердечно-сосудистых заболеваний и частоте возникновения пневмоний выявлена следующая зависимость.

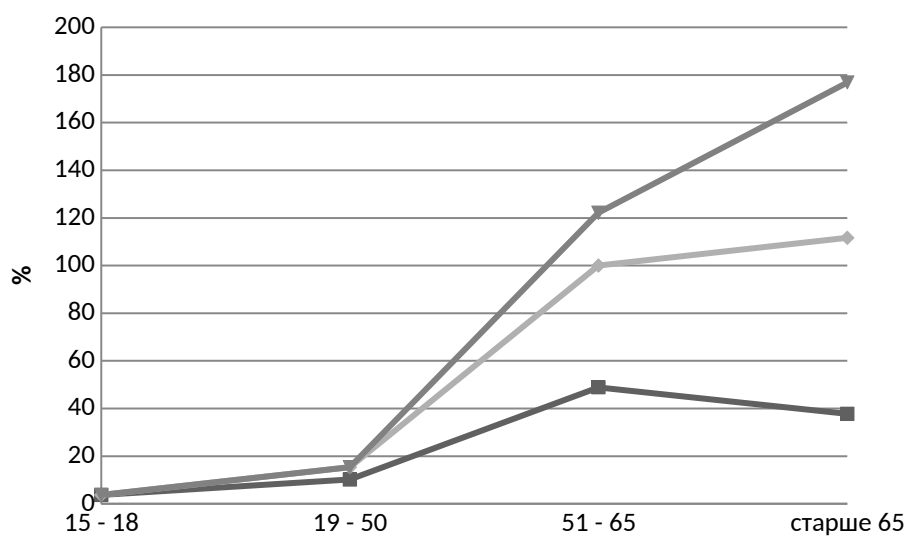
У пациентов женского пола определяется зависимость наличия такой сердечно-сосудистой патологии, как ИБС и ГБ, и частоты осложнения течения гриппа пневмонией (χ^2 составил 11,07 при $P < 0,05$) (График 6)

График 6 Зависимость частоты пневмоний и наличии заболеваний ССС у женщин.



Среди мужчин эта зависимость выражена меньше, хотя также является достоверной (χ^2 составил 7,82 при $P < 0,05$), (график 7).

График 7 Зависимость частоты пневмоний и наличии заболеваний ССС у мужчин.



Оценка тяжести течения

В исследуемой группе пациентов находившихся КИБ имени Боткина, у которых той или иной тип/подтип гриппа был основным диагнозом, не было смертельных исходов.

99,59% пациентов были выписаны в удовлетворительном состоянии на амбулаторное наблюдение.

Два пациента (0,41%) были переведены в другие лечебные учреждения в виду осложнений сопутствующих заболеваний, требующих хирургического вмешательства. В двух случаях у мужчин течения заболевания осложнилось тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

В исследуемый период заболевание гриппом подавляющем большинстве протекало в среднетяжелой форме. В 97,57% случаев состояние пациентов было оценено, как средне-тяжелое.

Тяжелое течение наблюдалось всего в 12ти случаях, что составило 2,4%, и у мужчин отмечалось чаще (66,6% мужчин и 33,3% женщин).

Таблица 6. Характеристика случаев тяжелого течения.

Возраст	Пол	Осложнения	Фон	Тип вирус гриппа
38	ж	Отек ГМ, постишемическая эцефалопатия, эпилептический синдром.	Нет	A
38	м	2хсторонняя полисегментарная пневмония, ДН III ст., ИТШ III ст.	Нет	H3N2
40	м	Правосторон. нижнедолевая пневмония, ДН II ст., о.	Критический стеноз митрального клапана, недостаточность	H1N1

		катаральный гайморит.	трехстворчатого клапана, легочная гипертензия, гидроперикард, ХСН III ф.к., очаговые поражения продолговатого мозга	
45	ж	Диарея, 2хсторонняя полисегментарная пневмония, ДН III ст.	нет	H3N2+B
47	м	Серозный менингоэнцефалит, отек ГМ	нет	A
49	м	2хсторонняя нижнедолевая пневмония, ДН II-III ст.,	Бронхиальная астма	B
49	м	Нижнедолевая левосторонняя пневмония, ДН II-III ст., ИТШ II ст.	Кардиомиопати я смешанного генеза, ХСН IV ф.к..	B
50	ж	Двусторонняя полисегментарная пневмония	нет	H3N2
54	м	Судорожный припадок	Нет	H3N2
68	м	Диарея, правосторонняя сливная нижнедолевая пневмония, ДН IIст.	Нет	H3N2

75	ж	Внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония, ДН III	ИБС, АКС, ГБ III ст, риск 4, ХСН II ф.к..	H1N1
95	м	Двусторонняя нижнедолевая пневмония, ДН II ст.. Пневмоторакс справа	ИБС, АКС, ХСН III ф.к., ГБ III ст	В

Всего три пациента были из старшей возрастной группы (>65 лет). Другими словами 75% тяжелых случаев течения гриппа возникли у пациентов моложе 65 лет, вне группы риска по возрасту. У трех из семи пациентов этой группы выявлена сопутствующая патология. В двух случаях заболевшие моложе 50 лет имели тяжелую сопутствующую патологию со стороны сердечнососудистой системы. В одном случае у пациента была бронхиальная астма.

В 7 из 12 случаев пациенты не имели сопутствующей патологии.

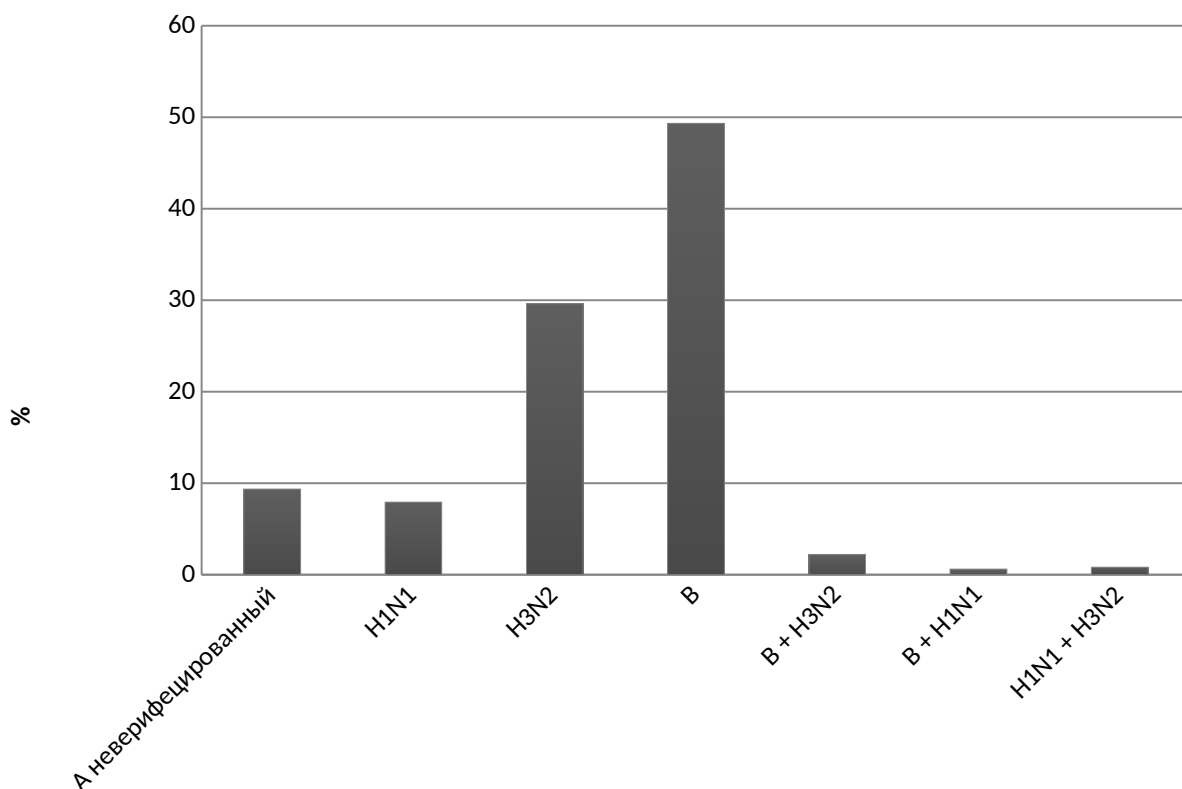
Среди осложнений превалирует пневмония. Девять из двенадцати случаев осложнились двусторонней пневмонией полисегментарной пневмонией, сопровождающаяся выраженной дыхательной недостаточностью второй /третьей степени и инфекционно-токсическим шоком. В четырех случаях тяжелого течения заболевание было вызвано подтипом гриппа А(Н3N2) – 33,3%, в трех – вирусом гриппа В (25%), не верифицированный гриппа А – 2 случая и А(Н1N1) также 2 случая, В одном случае определялась микст инфекция В+А(Н3N2).

Диагностика гриппа

При оценки неспецифической диагностики отмечались изменения в клиническом анализе крови: эритроциты, тромбоциты, изменения лейкоцитов, СОЭ.

В специфической диагностики оценивались результаты РТГА и ПЦР

График 8 Частота различных типов/подтипов гриппа.



Из графика 8 видно, что в исследуемый период эпидемического подъема основным возбудителем является грипп В. В 49,3% случаев заболевания методами ПЦР или РТГА у пациентов был обнаружен вирус гриппа В.

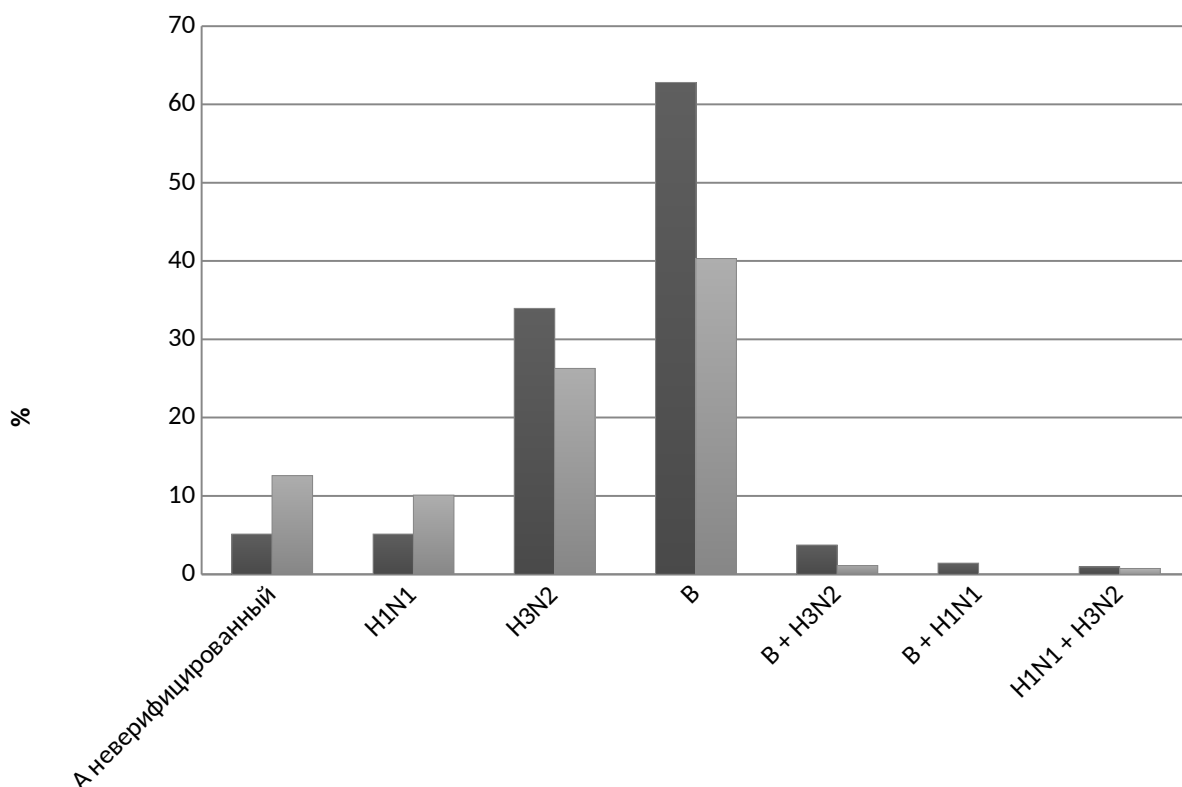
На долю гриппа А(Н3N2) приходится 29,61%. На долю верифицированного А(Н1N1) – 7,9%.

Не верифицированный грипп А составил 9,33%.

Так же методами ПЦР и/или серологическими методами было выявлено 3,6% смешанной инфекции. Так было определено одновременное

инфицирование вирусами гриппа В и А(Н3N2) в 11ти случаях (2,2%), вирусами В и А(Н1N1) – 3 случая, и 4 случая инфицирования вирусами А(Н3N2) и А(Н1N1).

График 9 Распределение частоты тип/подтипа гриппа по полу



На графике 8 показаны количественные различия между мужчинами и женщинами при различных типах/подтипах гриппа.

Так видно, что гриппом В значительно чаще заболевали мужчины, 62,9% от всех пациентов мужского пола, процент женщин заболевших гриппом В составил – 40,29%.

При гриппе А(Н3N2) также преобладали мужчины, хотя различие было меньшим (33,95% и 26.,26% соответственно).

Однако в группе инфицированных неverified гриппом А и подтипом А(Н1N1) больше пациентом женского пола.

При сравнении показателей клинического анализа крови следующее:

1. Наличие отклонений в клиническом анализе крови в различных возрастных группах показало, что отклонения от нормы в целом

достоверно чаще определяются у женщин (χ^2 при $p < 0.05$ составляет 7.280). (График 11)

2. Снижение количества эритроцитов(в среднем 73,35%%) и тромбоцитов(48,61%) и ускорение СОЭ (82,12%) достоверно чаще обнаруживались у женщин ($p < 0,05$). (График 11)
3. Лейкоцитоз также значимо чаще выявлялся в клиническом анализе у женщин(63,2%)
4. Если у женщин показатели во всех возрастных группах примерно одинаковы, то у мужчин наибольшее отклонение отмечаются в возрастной группе 15 – 18 лет. (График 10).
5. При сравнении частоты изменений в клиническом анализе крови в разных возрастных группах с частотой наличия сопутствующей патологии, не выявлено достоверной связи, как у мужчин, так и у женщин.(χ^2 в обоих случаях составил 3,84 при $p > 0,05$)
6. Также не выявлено связи с частотой осложнений. За исключением наличия тромбоцитопении у женщин и наличия носового кровотечения в анамнезе. (χ^2 составил 11,07 при $p < 0,05$)
7. Также отсутствовала достоверная связь с различными типами/подтипами вируса гриппа.

График 10 частота отклонений в клиническом анализе крови у мужчин

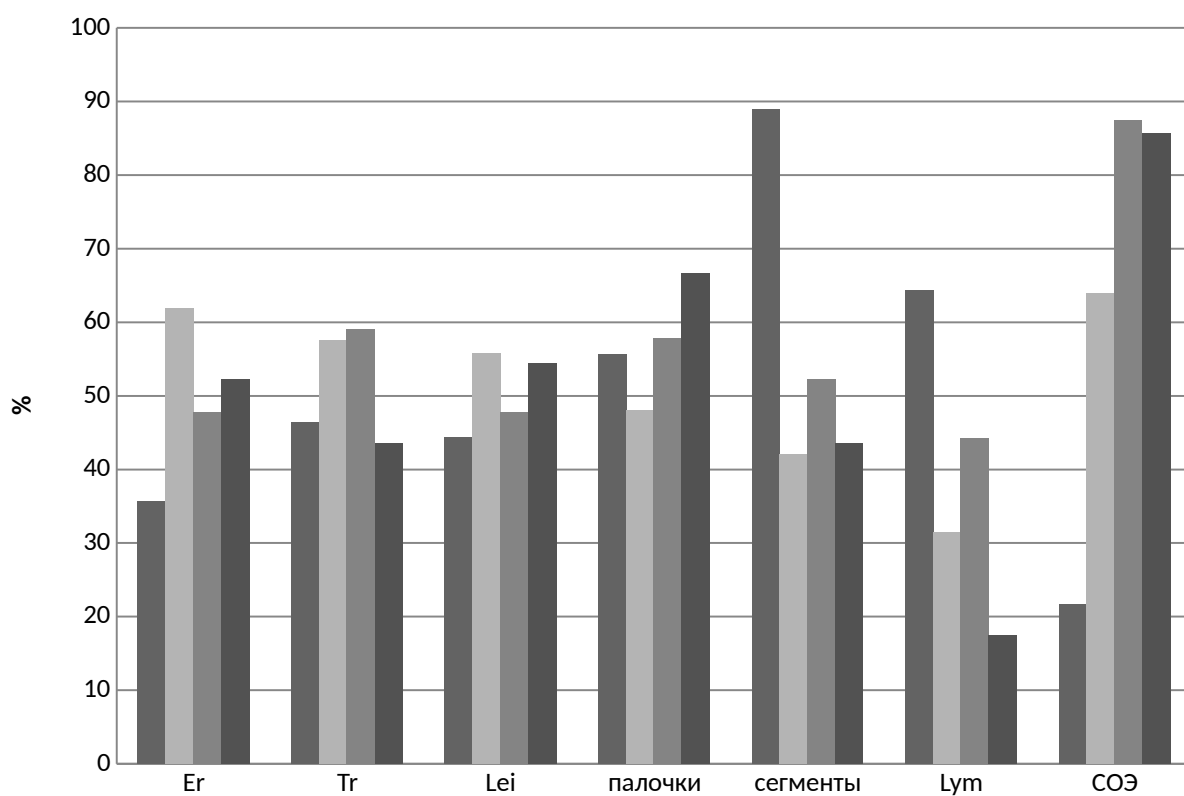
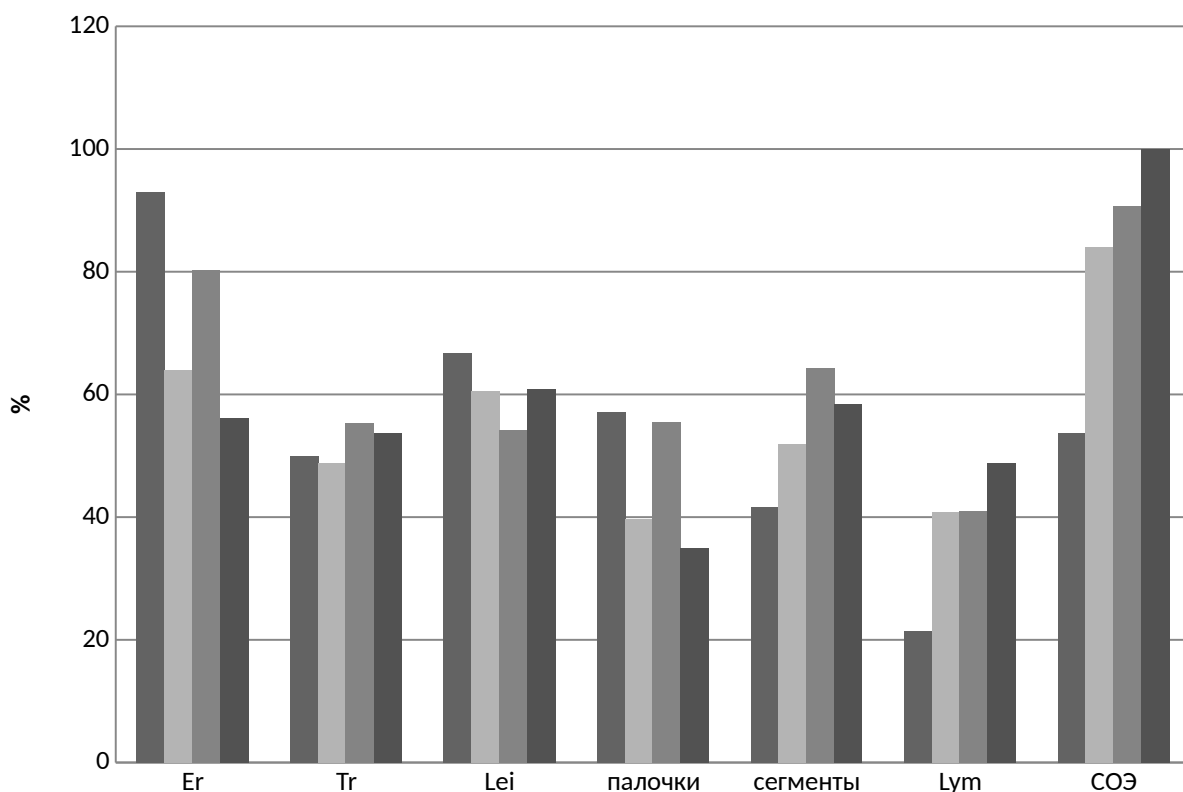


График 11 частота отклонений в клиническом анализе крови у женщин



Заключение

В ходе исследования были проанализированы истории болезней пациентов, у которых основным диагнозом являлся тот или иной тип/подтип гриппа.

Стоит отметить, что в данном исследовании было выявлено, что основным возбудителем являлся вирус гриппа В, хотя по данным Роспотребнадзора и ФГБУ НИИ Гриппа основным возбудителем в данный период в России являлся вирус гриппа А(Н3N2).

При заболевании вызванном вирусом гриппа В осложнения возникали в 73,5% случаев.

Различным был возникновение осложнений при заболевании, вызванном различными тапами/субтипами вируса, в зависимости от пола пациентов.

Так при гриппе В осложнения возникали чаще у женщин. Например пневмония отмечалась у 25% женщин, тогда как у мужчин этот процент

составил 16,79. И хотя при бронхите и воспалении ЛОР-органов различия менее выражены.

При гриппе вызванном различными подтипами вируса А, наблюдалась другая картина. Пневмония при гриппе, вызванном вирусом А(Н3N2), у мужчин наблюдалась в два раза чаще (35,61% против 17,81%). Различия в частоте бронхитов и ЛОР-патологии меньше. Но гораздо более выражено различие в частоте специфических осложнений. При сравнении осложнения течения гриппа А(Н3N2) у мужчин достоверно чаще (χ^2 при $p < 0.05$ составляет 7.280).

Похожая картина наблюдалась при гриппе, вызванном вирусом А(Н1N1).

Выводы

1. В исследуемый период, с января по май 2015 года, среди случаев заболевания гриппом основным этиологическим возбудителем был вирус гриппа В.
2. В целом период подъема заболеваемости с января по май 2015 год характеризовался «мягким» течением (отсутствие смертельных исходов, малое количество тяжелых форм – 2,4%)
3. В исследуемый период женщины болели достоверно чаще. Однако в целом осложнения чаще возникали у мужчин. Количество тяжелых случаев также отмечалось чаще у мужчин.
4. Случаи тяжелого течения в большем проценте отмечались у пациентов вне групп риска: моложе 65 лет, без сопутствующей патологии.

5. Выявлена зависимость частоты возникновения пневмонии и наличие сопутствующей патологии ССС у женщин.
6. Не выявлено достоверно сильной связи между данными клинического анализа и частотой возникновения осложнений или наличием.

Список литературы

1. Найхин А.Н., Баранцева И.Б. Локальный иммунный ответ к вирусам гриппа в назоассоциированной лимфоидной ткани // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6. – № 6. – с. 487-492.
2. Biswas S.K., Nayak D.P. Mutational analysis of the conserved motifs of influenza A virus polymerase basic protein 1 // J Virol. – 1994. – V. 68. – № 3. – p. 1819-1826.
3. Li M.L., Rao P., Krug R.M. The active sites of the influenza cap-dependent endonuclease are on different polymerase subunits // EMBO J. – 2001. – V. 20. – № 8. – p. 2078-2086.
4. Lamb R.A., Zebedee S.L., Richardson C.D. Influenza virus M2 protein is an integral membrane protein expressed on the infected-cell surface // Cell. – 1985. – V. 40. – № 3. – p. 627-633.

5. Wu Y., Tefsen B., Shi Y., Gao G.F. Bat-derived influenza-like viruses H17N10 and H18N11 // *Trends Microbiol.* – 2014. – V. 22. – № 4. – p. 183-191
6. Skehel J.J., Wiley D.C. Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin // *Annu Rev Biochem.* – 2000. – V. 69. – p. 531-69.
7. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza // *N Engl J Med.* – 2005. – V. 353. – № 13. – p. 1363-1373
8. Whittaker G., Bui M., Helenius A. 1996
9. Zhang J., Pekosz A., Lamb R.A. Influenza virus assembly and lipid raft microdomains: a role for the cytoplasmic tails of the spike glycoproteins // *J Virol.* – 2000. – V. 74. – № 10. – p. 4634-4644.
10. Найхин А.Н., Баранцева И.Б. Локальный иммунный ответ к вирусам гриппа в назоассоциированной лимфоидной ткани // *Медицинская иммунология.* – 2004. – Т. 6. – № 6. – с. 487-492.
11. Cox R.J., Brokstad K.A., Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines // *Scand J Immunol.* – 2004. – V. 59. – № 1. – p. 1-15.
12. Найхин А.Н., Дони́на С.А., Кустикова Ю.Г., Каторгина Л.Г., Ким Т.Н., Руденко Л.Г. Изучение в иммуноферментном анализе поствакцинального секреторного иммунитета к вирусам гриппа А и В с помощью разработанной моноклональной иммуноферментной тест-системы // *Вопросы вирусологии.* – 1997. – № 6. – с. 271-275.
13. Biswas S.K., Nayak D.P. Mutational analysis of the conserved motifs of influenza A virus polymerase basic protein 1 // *J Virol.* – 1994. – V. 68. – № 3. – p. 1819-1826.
14. Колобухина Л. В. Вирусные инфекции дыхательных путей. В кн.: *Респираторная медицина: руководство.* Ред.: академик РАМН А. Г. Чучалин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. 1. С. 449–474.

15. Колобухина Л. В., Львов Д. К., Бурцева Е. И. Грипп. В кн.: Медицинская вирусология. Рук-во. Ред.: академик РАМН Д. К. Львов. М.: МИА, 2008. С. 382–393.
16. Каверин Н.В. Руднева И.А., Тимофеева Т.А., Антигенная структура гемагглютинаина вируса гриппа А.// Вопросы статья прил. 1: 148-158 (2012).
17. www.influenza.spb.ru
18. www.ictvonline.org/virustaxonomy.asp
19. Creighton C (1965) A history of the epidemics in Britain, vols 1, 2. Barnes and Noble, New York
20. Patterson KD (1986) Pandemic influenza 1700–1900. Rowman and Littlefield, Totowa, NJ
21. Iezzoni L (1999) Influenza 1918. The worst epidemic in American history. TV Books, New York
22. Taubenberger JK (2003) Genetic characterization of the 1918 “Spanish” influenza virus. In: Phillips H, Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG (1997) Initial genetic characterization of the 1918 “Spanish” influenza virus. Science 275:1793–1796
23. Soper GA (1918) The pandemic in army camps. JAMA 71:1899–1909
24. М.Ю. Щелканов, А.Ф. Попов, А.И. Симакова, И.В. Зенин, Е.С. Прошина, И.М. Кириллов 3, К.А. Дмитриенко, Д.В. Шевчук Журнал инфектологии: Патогенез гриппа: механизмы модуляции белками возбудителя, 2012
25. Flu. Introduction. London, National Health Service, 2009
26. Чучалин А. Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты) // Пульмонология. 2010. Приложение 1. С. 3–8.
27. Колобухина Л. В., Щелканов М. Ю., Меркулова Л. Н. и др. Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии // Вестник РАМН. 2011. № 5. С. 35–40.
28. Whittaker G, Bui M, Helenius A. The role of nuclear import and export in influenza virus infection. Trends Cell Biol. 1996 Feb;6(2):67–71.

