

УДК 579.61:616.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГРИППА И ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

© 2012 А.С. Паньков

Оренбургская государственная медицинская академия

Поступила в редакцию 29.09.2012

Рассмотрены бактериальные осложнения при гриппе, их структура, этиология, особенности микробиоценоза дыхательных путей, вирусобактериальные взаимодействия. Показано прогнозирование развития бактериальных осложнений после гриппа с учетом изменения свойств симбионтов в вирусобактериальной ассоциации.

Ключевые слова: *грипп, бактериальные осложнения, вирусобактериальные взаимодействия*

Верхние дыхательные пути являются важнейшими входными воротами для патогенных микроорганизмов. Роль патогенной микрофлоры при гриппе является вопросом сложным и недостаточно изученным. Многие авторы считают, что микрофлора оказывает существенное влияние на течение гриппозной инфекции и, особенно, ее осложнений [4, 6]. Развитие бактериальных осложнений после гриппа недостаточно выяснено [1, 2]. Частым осложнением гриппа является пневмония [2]. Другие вторичные бактериальные инфекции, часто возникающие после гриппа – ринит, синусит, бронхит, отит. После гриппа часто наблюдаются обострения хронических заболеваний, таких как: бронхиальная астма и хронический бронхит, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения обмена веществ, заболевания почек и др.

По материалам проведенного исследования была проанализирована структура заболеваемости гриппом в г. Оренбурге среди госпитализированных больных гриппом, за период 2007-2009 гг. Общее количество больных с осложнениями 117 чел. ($42,1 \pm 3,0\%$). У обследованных больных среди осложнений основного заболевания были отмечены: бронхит – $27,0 \pm 2,7\%$, пневмония – $9,0 \pm 1,9\%$, синусит – $3,2 \pm 1,0\%$, и меньше 1%: отит, астенический синдром, стоматит, геморрагический синдром, носовое кровотечение, пиелонефрит. Основную долю бактериальных осложнений гриппа составляют бронхиты и пневмонии, что соответствует данным литературы.

Возбудителями пневмонии после гриппа являются: *S. pneumoniae* [8], *S. aureus* – второй по частоте встречаемости микроорганизм [9]; *H.*

influenzae также может осложнять грипп. Частота выделения *H. influenzae* при пневмонии может достигать от $12,3 \pm 2,4\%$ до $25,0 \pm 4,8\%$ [7]. По результатам проведенного исследования из мокроты больных гриппом с бактериальными осложнениями были выделены *S. pyogenes* ($24,5 \pm 4,7\%$), *A. viridans* ($15,5 \pm 4,0\%$), *S. aureus* ($18,0 \pm 2,3\%$), в единичных случаях выделялся *S. agalactiae* ($1,2 \pm 1,2\%$). В $40,3 \pm 5,4\%$ выделить из мокроты бактерии не удалось. Частота выделения *S. aureus* со слизистых оболочек верхних дыхательных путей при гриппе составила $28,8 \pm 2,1\%$ ($n=129$ штаммов). Частота выделения *S. aureus* при гриппе с бактериальными осложнениями – $26 \pm 3,2\%$ ($n=50$ штаммов). Частота выделения *S. aureus* при гриппе без бактериальных осложнений – $30,9 \pm 2,9\%$ ($n=79$ штаммов).

Для прогнозирования осложнений от больного выделяли штамм *S. aureus*, так как он является наиболее частым возбудителем постгриппозных пневмоний и бронхитов (до 30%) [14]. Известно взаимное влияние вируса гриппа и *S. aureus*, что приводит к повышению риска инфекций вызванных стафилококками [5]. В экспериментальной модели вирусобактериальной ассоциации был использован вирус гриппа В, так как во-первых он более стабилен в эксперименте чем вирус гриппа А, а во-вторых за последние 3 года в г. Оренбурге эпидемический подъем заболевания был обусловлен именно этим типом вируса гриппа. Если у штамма *S. aureus*, выделенного от больного гриппом, после соинкубирования с вирусом гриппа В, гемолитическая активность (ГА) повышается на 1 мм и более и/или антилизосимная активность (АЛА) на 1 мкг/мл и более можно прогнозировать развитие бактериального осложнения стафилококковой этиологии.

Было обследовано 85 человек больных гриппом, у которых выделялся *S. aureus* –

Паньков Александр Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней. E-mail: aspankov@km.ru

30,6±2,8%. Из них у 50 человек развилось бактериальное осложнение после гриппа (18,0±2,3%), у 35 бактериальное осложнение не развилось (12,6±1,9%). Была определена частота развития осложнений в зависимости от повышения экспрессии ГА и АЛА у *S. aureus* после сокультивирования с вирусом гриппа. При повышении значений ГА < 1 мм и АЛА < 1 мкг/мл у штамма *S. aureus* бактериальных осложнений при гриппе не развивалось. При повышении значений ГА ≥ 1 мм у штамма *S. aureus* бактериальные осложнения при гриппе развивались в 56,5±5,4 % случаев (у 48 из 85 обследованных больных), а при повышении значений АЛА ≥ 1 мкг/мл у *S. aureus* бактериальные осложнения при гриппе развивались в 58,8±5,3 % (у 50 из 85 обследованных больных). Так как среди обследованных больных гриппом бактериальные осложнения были представлены преимущественно бронхитами и пневмониями, было определено соотношение усиления ГА и АЛА у *S. aureus* с развитием того или иного осложнения. При повышении экспрессии гемолитической активности у *S. aureus* увеличивается частота развития, как пневмоний, так и бронхитов при гриппе, при этом тенденция общей частоты развития бактериальных осложнений увеличивается пропорционально увеличению уровня экспрессии гемолитической активности (рис. 1). Следовательно, чем больше увеличивается гемолитическая активность у *S. aureus* после соинкубирования с вирусом гриппа, тем выше частота развития бактериальных осложнений при гриппе. Аналогичные результаты получены при анализе зависимости повышения уровня экспрессии антилизозимной активности и частоты развития бактериальных осложнений.

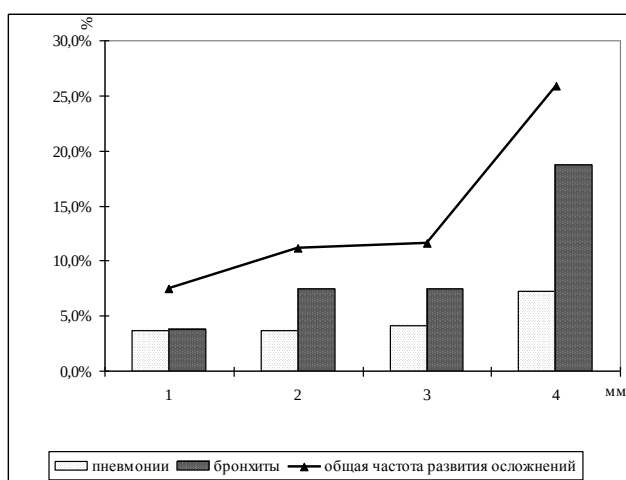


Рис. 1. Связь между повышением экспрессии ГА *S. aureus* и частотой развития бронхита и пневмонии

Таким образом, разработанный способ позволяет прогнозировать развитие бактериального осложнения стафилококковой этиологии у больных гриппом, что дает возможность планировать и реализовывать целенаправленные превентивные лечебные мероприятия, сокращающие сроки пребывания больного в стационаре. Предложенный способ прогнозирования постгриппозных осложнений запатентован (патент № 2452960). Результаты проведенных исследований дают возможность прогнозировать развитие бактериальных осложнений после гриппа и заранее обеспечить адекватную тактику ведения больных. Применение данного способа прогнозирования позволит сократить пребывание больного гриппом в стационаре на 1-2 койко-дня, что экономит затраты на лечение одного больного гриппом с бактериальным осложнением от 1694,2 рублей до 3388,4 рублей.

Для доказательства работы предложенного способа прогнозирования бактериальных осложнений после гриппа была изучена микрофлора верхних дыхательных путей и мокроты, выделенная от больных пневмонией осложнившей грипп, и проведен сравнительный анализ с микрофлорой верхних дыхательных путей больных гриппом без бактериальных осложнений. Было исследовано 12 больных пневмонией. Забор материала со слизистой ротоглотки проводился с помощью стерильного тампона на 1-2 день заболевания. Мокроту у больных собирали с момента ее появления (на 4-5 день болезни) согласно методическим рекомендациям [4]. Пневмония подтверждалась рентгенологически. Из мокроты больных пневмонией были выделены: *S. pyogenes* – 50,0±4,4%, *A. viridans* – 25,0±2,5%, *S. aureus* – 16,7±1,8%. У выделенных микроорганизмов была определена частота выделения, показатель микробной обсемененности. Среди факторов патогенности гемолитическая и антилизозимная активности.

У больных пневмонией частота выделения *S. aureus* была одинаковой, однако она сохранилась такой же высокой и на 4-5 день болезни, что подтвердилось выделением его из мокроты. *S. pyogenes* выделялся у больных пневмонией со слизистой ротоглотки в 2,3 раза чаще, чем со слизистой ротоглотки больных без осложнений (31,6±5,0% против 13,8±2,6%, $p < 0,05$), а из мокроты в 3,6 раза чаще (50,0±4,4% против 13,8±2,6%, $p < 0,05$). *A. viridans* выделялся у больных пневмонией со слизистой ротоглотки в 2,2 раза чаще, чем со слизистой ротоглотки больных без осложнений (26,3±4,9% против 12,1±1,9%, $p < 0,05$), а из мокроты в 3,6 раза чаще (25,0±12,5% против 12,1±1,9%, $p < 0,05$). Показатель микробной обсемененности имел наибольшие различия

у *S. pyogenes*. Он был выше у микроорганизмов, выделенных со слизистой ротоглотки от больных пневмонией ($\lg 7,3 \pm 0,3$ против $\lg 6,7 \pm 0,1$, $p < 0,05$). При этом в мокроте сохраняется высокий показатель микробной обсемененности.

При изучении факторов патогенности выделенной микрофлоры были выявлены достоверно более высокие показатели ГА и АЛА у микроорганизмов выделенных от больных пневмонией.

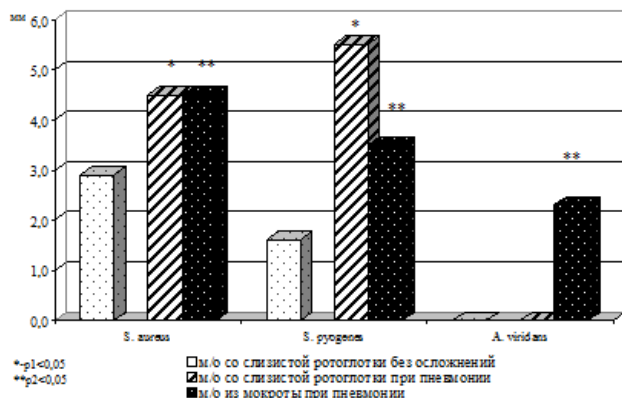


Рис. 2. ГА микроорганизмов со слизистой оболочки ротоглотки и из мокроты больных гриппом, осложненным пневмонией

У *S. aureus*, выделенных от больных пневмонией, как со слизистой ротоглотки, так и из мокроты, экспрессия гемолитической активности была в 1,6 раза выше, чем у *S. aureus*, выделенных со слизистой ротоглотки больных без осложнений ($4,5 \pm 0,3$ мм против $2,9 \pm 0,5$ мм, $p < 0,05$) и ($4,5 \pm 0,5$ мм против $2,9 \pm 0,5$ мм, $p < 0,05$). У *S. pyogenes*, выделенных от больных пневмонией со слизистой ротоглотки, экспрессия гемолитической активности была в 3,4 раза выше, чем у *S. pyogenes*, выделенных со слизистой ротоглотки больных без осложнений ($5,5 \pm 0,9$ мм против $1,6 \pm 0,3$ мм, $p < 0,05$), а у *S. pyogenes*, выделенных из мокроты экспрессия ГА была в 2,2 раза выше ($3,5 \pm 0,9$ мм против $1,6 \pm 0,3$ мм, $p < 0,05$). У *A. viridans* ГА выявлена только у микроорганизмов выделенных из мокроты больных пневмонией. Микроорганизмы, выделенные со слизистой ротоглотки как от больных с пневмонией, так и без пневмонии ГА не обладали (рис. 2). Аналогичные изменения выявлены и в выраженности антилизотимной активности изученных микроорганизмов.

У *S. aureus*, выделенных от больных пневмонией, как со слизистой ротоглотки, так и из мокроты, экспрессия гемолитической активности была более высокой, чем у *S. aureus*, выделенных со слизистой ротоглотки больных без осложнений, однако различия были не достоверными ($4,7 \pm 0,3$ мм против $4,0 \pm 1,0$ мм) и ($5,0 \pm 1,0$

мм против $4,0 \pm 1,0$ мм, $p < 0,05$). У *S. pyogenes*, выделенных со слизистой ротоглотки как от больных от больных пневмонией так и без осложнений, экспрессия гемолитической активности была одинаковой ($4,0 \pm 0,8$ мкг/мл против $4,0 \pm 0,3$ мкг/мл), а у *S. pyogenes*, выделенных из мокроты экспрессия АЛА выше в 1,4 раза ($5,5 \pm 0,1$ мкг/мл против $4,0 \pm 0,3$ мкг/мл). У *A. viridans* АЛА выявлена только у микроорганизмов, выделенных из мокроты больных пневмонией. Микроорганизмы, выделенные со слизистой ротоглотки как от больных с пневмонией, так и без пневмонии АЛА не обладали (рис. 3).

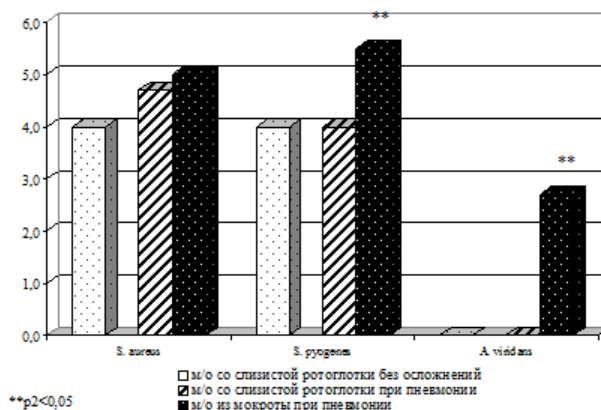


Рис. 3. АЛА микроорганизмов со слизистой оболочки ротоглотки и из мокроты больных гриппом, осложненным пневмонией

Микрофлора, выделенная из мокроты больных пневмониями, характеризовалась более высокой частотой и показателем микробной обсемененности, по сравнению с микрофлорой, выделенной со слизистой ротоглотки больных не осложненным гриппом. При этом при продвижении в нижние дыхательные пути у них сохраняются высокие количественные характеристики, а у *S. pyogenes* даже повышается частота выделения. Гемолитическая и антилизотимная активности микроорганизмов, выделенных от больных пневмониями была достоверно выше по сравнению с аналогичными микроорганизмами, выделенными со слизистой ротоглотки больных не осложненным гриппом. При этом АЛА у *S. pyogenes*, выделенного из мокроты достоверно повышается в процессе продвижения в нижние дыхательные пути. А у *A. viridans*, выделенных из мокроты, ГА и АЛА появляются.

Выводы: полученные результаты показали, что основными возбудителями возбудителями пневмоний при гриппе являются: *S. pyogenes*, *S. aureus* и *A. viridans*. У больных гриппом с развитием пневмоний повышаются как количественные, так и качественные характеристики выделенной микрофлоры. Такое влияние обусловлено действием вируса гриппа,

который повышает активность микроорганизмов верхних дыхательных путей и способствует их продвижению в нижние дыхательные пути. Такое действие вируса гриппа подтверждено *in vitro* и закреплено патентом, и подтверждается данными *in vivo*. Проведенные исследования открывают одну из сторон патогенеза развития бактериальных осложнений после гриппа, обращая внимание на прямую роль вирусобактериальных взаимодействий в их развитии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Александрова, М.А.* Пневмония как осложнение гриппа / *М.А. Александрова, С.В. Яковлев* // Русский медицинский журнал. 2006. № 14. С. 90-94.
2. *Колобухина, Л.В.* Клиника и лечение гриппа // Русский медицинский журнал. 2001. № 9. С. 16-17.
3. Методические указания 4.2.2039-05 «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2006. 76 с.
4. *Учайкин, В.Ф.* Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. Пособие для врачей. – М., 2001. 15 с.
5. *Nickerson, C.L.* Pulmonary antibacterial defenses during mild and severe influenza virus infection / *C.L. Nickerson, G.J. Jakab* // *Infect. Immun.* 1990. Vol. 58. P. 2809-2814.
6. *Scheiblaue, H.* Interactions between bacteria and influenza A virus in the development of influenza pneumonia / *H. Scheiblaue, M. Reinacher, M. Tashiro, R. Rott* // *J. Infect. Dis.* 1992. Vol. 166. P. 783-791.
7. *Simonsen, L.* The global impact of influenza on morbidity and mortality // *Vaccine.* 1999. Vol. 17 (Suppl 1). P. 3-10.
8. *Treanor, J.J.* Influenza virus. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6 th ed. *Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R.* // Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005. P. 2060.
9. *Warr, G.A.* Pulmonary inflammatory responses during viral pneumonia and secondary bacterial infection / *G.A. Warr, G.J. Jakab* // *Inflammation.* 1983. Vol. 7(2). P. 93-104.

BACTERIAL COMPLICATIONS OF FLU AND THEIR FORECASTING

© 2012 A.S. Pankov

Orenburg State Medical Academy

Bacterial complications are considered at flu, their structure, etiology, features of microbiocenosis of respiratory ways, virus-bacteria interactions. Forecasting the development of bacterial complications after flu taking into account change of simbiotic properties in virus-bacteria association is shown.

Key words: *flu, bacterial complications, virus-bacteria interactions*