

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.921.5-036.88-078-008.83:547.962.4

© П. В. НАРТОВ, Г.І. ГРАДІЛЬ, 2016

П. В. Нартов, Г.І. Граділь

ГРИП А/Н1N1/ pdm09: КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЗНАЧЕНЬ КОНЦЕНТРАЦІЇ ФІБРИНОГЕНУ ТА ІНШИХ ПОКАЗНИКІВ ЗГОРТАННЯ КРОВІ ПРИ ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКАХ

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Вступ. Грип А/Н1N1/ при тяжкому перебігу захворювання супроводжується розвитком фатальних ускладнень. Ураження легень при грипі розглядають як вірусні, вірусно-бактеріальні пневмонії або як гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Причини виникнення ГРДС при грипі не до кінця зрозумілі.

Мета. Вивчити зміни значень концентрації фібриногену та інших показників згортання крові при тяжких формах грипу А/Н1N1/ та бактеріальних пневмоніях у порівняльному аспекті.

Матеріали та методи. Були досліджені клінічні дані і показники згортання крові 54 пацієнтів основної та контрольної групи. При аналізі історій хвороби всіх включених у дослідження пацієнтів звертали увагу на день хвороби від її початку до надходження в стаціонар, тривалість захворювання до летального випадку, ліжко-дні. Були вивчені показники згортання крові при надходженні пацієнтів у стаціонар.

Результати. У плазмі крові визначався рівень фібриногену гравіметричним методом, фібриноген В, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), фібрин. При порівняльному дослідженні концентрації фібриногену в плазмі пацієнтів основної та контрольної групи не виявлено статистично значущої різниці показників ($4,4 \pm 0,48$ г/л та $4,5 \pm 0,42$ г/л відповідно, $p > 0,05$). Протромбіновий індекс в основній групі становив $82,8 \pm 3,1\%$, в контрольній групі - $77,1 \pm 2,87\%$ ($p < 0,05$). Фібрин плазми в основній групі $-20,4 \pm 2,7$ мг, в контрольній - $21,9 \pm 1,9$ мг ($p < 0,05$). Таким чином, спостерігалось підвищення протромбінового індексу та зниження фібрину плазми в групі пацієнтів хворих на грип у порівнянні з контрольною групою.

Ключові слова: грип А/Н1N1/ pdm09, показники згортання крові, оцінка, концентрація фібриногену.

Вступ. Грип А /Н1N1/ pdm09 призводить до важкого перебігу захворювання з розвитком фатальних ускладнень і в період після пандемії [1]. Ураження легень при грипі розглядають як вірусні, вірусно-бактеріальні пневмонії, в тому числі пневмонії перших 2-х днів захворювання, кінця 1-го - початку 2-го тижня, коли повинен переважати вірусно-бактеріальний процес, і пневмонії після 14-го дня від початку захворювання. Дані про частоту розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), як ускладнення грипу, не однозначні. Разом з тим, А. Л. Черняєв і співавт. (2010) при грипі А/Н1N1/ виявили бактеріальну пневмонію тільки в 20% випадках автопсій [2]. Причини виникнення ГРДС при грипі не до кінця зрозумілі, а одна з гіпотез припускає, що головна ланка в його механізмі - це вірусне ураження альвеоло

- капілярної мембрани [3]. При пошкодженні альвеоло - капілярної мембрани, підвищується її проникність, багатий білками і фібрином ексудат проникає в легеневий інтерстицій і альвеоли, що є основою для утворення гіалінових мембран. В подальшому виникають місцеві розлади гемостазу в легенях. Вірусне запалення є специфічним та відмінним як на клітинному рівні, так і на субклітинному, що обумовлено морфологічними і функціональними особливостями вірусних частинок. Запалення і гемостаз тісно пов'язані. Одна з фаз розвитку ГРДС - фібротична. Vincent C. C. et al. (2012) відзначають, що у пацієнтів, які померли в більш пізні терміни від початку розвитку захворювання, переважали як механізми пошкодження тканини легенів, так і репаративні процеси [4]. Розуміння багатофакторного патогенезу ГРДС, вірусних, вірусно-бактеріальних пневмоній, що ускладнюють грип, неможливе без дослідження процесів фібриногенезу - фібринолізу.

Мета роботи. Вивчити зміни значень концентрації фібриногену та інших показників згортання крові при важких формах грипу А /H1N1/ та бактеріальних пневмоніях в порівняльному аспекті.

Матеріал и методи. Дослідження включає клінічні дані, дані інструментального і лабораторного дослідження 54 пацієнтів, які померли у відділеннях інтенсивної терапії. Основну групу склали 24 пацієнти, які перебували у ВІТ КЗОЗ «Обласна клінічна інфекційна лікарня» (n = 15), у ВІТ КЗОЗ «Харківська обласна клінічна лікарня - Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» (n = 2), в центральних районних лікарнях області (n = 7) у 2011-2016 рр. з діагнозом грип, пневмонія. Групу порівняння склали 30 пацієнтів з діагнозом негоспітальна бактеріальна пневмонія (в тому числі бактеріальна пневмонія неуточнена - J15.9, інші бактеріальні пневмонії - J15.8), які померли у ВІТ КЗОЗ «Обласна клінічна інфекційна лікарня» в період до пандемії грипу в 2009- 2010рр. Було проведено ретроспективне дослідження. Критеріями включення пацієнтів дослідження в основній групі були: підтверджений діагноз грип за результатами ПЛР дослідження і при наявності характерних клінічних і патоморфологічних змін; в групі порівняння - доведений діагноз пневмонія відповідно до критеріїв протоколу надання клінічної допомоги. Критеріями виключення були онкологічні захворювання, виражена печінкова недостатність, інші клінічно значущі захворювання внутрішніх органів, відомий ВІЛ статус пацієнта. Вивчалися скарги і анамнез захворювання, проводилося об'єктивне дослідження, яке включало огляд слизової оболонки ротоглотки, перкусію і аускультацию легень, проводилися лабораторні дослідження. Рентгенографічно були обстежені всі пацієнти основної та контрольної групи. Порівнювалися різні клінічні змінні в обох групах. Було проведено аналіз клінічного перебігу захворювання та попередній аналіз даних автопсі. При аналізі історій хвороби всіх включених у дослідження пацієнтів звертали увагу на день хвороби від її початку до надходження в стаціонар, тривалість захворювання до летального випадку, ліжко-дні. Були вивчені показники згортання крові при надходженні пацієнтів у стаціонар. У плазмі крові визначався рівень фібриногену гравіметричним методом, фібриноген В, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), фібрин. Для оцінки статистичної значущості результатів використовували параметричні методи, перевіряли дисперсію розподілу. Перед обчисленням t – критерію Стьюдента

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

перевіряли гіпотезу про те, що розподіл кожної ознаки в порівнюваних групах є нормальним, використовували критерій Колмогорова - Смирнова. У всіх процедурах статистичного аналізу розраховували досягнутий рівень значущості (p), при цьому його критичний рівень приймався рівним 0,05. При обробці матеріалу застосовувалися також методи варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента.

Результати та обговорення. В основній групі було 17 чоловіків і 7 жінок, середній вік пацієнтів склав $48,5 \pm 2,51$ р. Тривалість хвороби становила $9 \pm 0,66$ дня. День хвороби під час госпіталізації - $5,9 \pm 0,2$ дня. Серед основних факторів ризику ожиріння спостерігалось у 10 (41,6%) пацієнтів, цукровий діабет у 1 (4,2%). У більшості пацієнтів рентгенографічно була виявлена двобічна локалізація пневмонічної інфільтрації, субтотальне або тотальне ураження легень. При патологоанатомічному дослідженні переважно була виявлена двобічна субтотальна геморагічна пневмонія. У деяких пацієнтів - двобічна тотальна геморагічна пневмонія, респіраторний дистрес-синдром. При аналізі вікових груп 20-49 років виявлено, що в основній групі померло 14 (43,7%) пацієнти цієї вікової групи. Серед пацієнтів групи порівняння було 16 чоловіків і 14 жінок. Середній вік складав $47,9 \pm 2,3$ років, день хвороби при надходженні $6,6 \pm 0,6$ дня, тривалість хвороби до летального наслідку $12 \pm 0,9$ днів. Більшості пацієнтів в ранні терміни була потрібна респіраторна підтримка, яка виявлялася неефективною.

Таблиця

Показники згортання крові пацієнтів померлих від грипу А (H1N1)

Показник	Основна група (M±m)	Група порівняння (M±m)	p
Фібриноген (норма 2-4 г/л)	$4,4 \pm 0,4$ (n=20)	$4,5 \pm 0,4$ (n=27)	>0,05
Активований частковий тромбoplastиновий час - АЧТЧ (30-42 сек., референсні значення 21,1 -36,5 сек.)	$42,6 \pm 3,9$ (n=14)	-	-
Протромбіновий індекс - ПТІ (норма 80-110%)	$82,8 \pm 3,1$ (n=20)	$77,1 \pm 2,8$ (n=28)	<0,05
Фібриноген В (норма негативн.)		$1,8 \pm 0,1$ (n=22)	-
Фібрин (норма 10-12 мг)	$20,4 \pm 2,7$ (n=14)	$21,9 \pm 1,9$ (n=26)	<0,05

Таким чином, проаналізовані клінічні дані і результати вивчення показників системи згортання крові 24-х пацієнтів основної групи померлих на $9 \pm 0,6$ день після початку захворювання від грипу і його ускладнень. Більшість пацієнтів основної групи були доставлені в стаціонар з дихальною недостатністю, в ранні терміни від початку захворювання їм була потрібна респіраторна підтримка, яка виявлялася неефективною. При порівняльному аналізі тривалість хвороби до настання летального наслідку в основній групі склала $9 \pm 0,66$ дня, в контрольній $12 \pm 0,95$, різниця статистично значуща, p <0,05. Пруткіна Є.В. і співавт. (2011) відзначають, що активація системи гемостазу медіаторами запалення можлива шляхом впливу як на ендотелій (з

продукцією тканинного фактора), так і на тромбоцити, запускаючи зовнішній шлях коагуляції [5]. Відома єдність власне запальної і репаративної ланок в цілісній реакції. Як відзначають Шойхет Я.М., Заремба С.В., Роцнев І.П. (2005) баланс процесів альтеративної і репаративної спрямованості в пошкоджених тканинах неможливий без морфологічної перебудови. Фібрину в цій перебудові відводиться особлива роль [6]. В процесі гемостазу фібриноген володіє поліфункціональністю, що забезпечується мультидоменною структурою його молекул, взаємодіє з фібронектином, тромбоцитами, утворює фібрин. Фібриноген - це також білок гострої фази запалення, концентрація фібриногену збільшується при запальних процесах, які протікають під керуванням фібриногену. При дослідженні концентрація фібриногену в плазмі пацієнтів основної групи становила $4,4 \pm 0,48$ г/л, в контрольній групі - $4,5 \pm 0,42$ г/л. Різниця статистично не значима, $p > 0,05$. (табл.). При гострих запальних та інфекційних захворюваннях, в тому числі при грипі, можливе підвищення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Відомо, що АЧТЧ найбільш чутливий показник згортання крові, який визначається при дослідженні системи гемостазу. Він використовується переважно для оцінки ефективності внутрішнього шляху згортання. У пацієнтів основної групи при надходженні до стаціонару (табл.) показник АЧТЧ становив $42,6 \pm 3,9$ сек. (норма 30-42 сек.). ПТТ - один з найважливіших показників системи гемостазу. Серед пацієнтів основної групи ПТТ дорівнював $82,8 \pm 3,1\%$, в контрольній групі - $77,1 \pm 2,87\%$, (норма 80-110%), $p < 0,05$. Фібрин плазми в основній групі становив $20,4 \pm 2,7$ мг, в контрольній - $21,9 \pm 1,9$ мг (норма 10-12 мг), $p < 0,05$. Обмеження даного дослідження. Тут не наводяться повні гістопатологічні оцінки автопсії, які можливі при більш глибокому вивченні морфологічних даних, не проведеної аналіз антибіотикотерапії, не включені дані аналізу іншої фонової і супутньої патології.

Висновки. При порівняльному аналізі тривалість хвороби до настання летального наслідку в основній групі складала $9 \pm 0,66$ днів, в контрольній - $12 \pm 0,95$, ($p < 0,05$). При порівняльному дослідженні концентрації фібриногену в плазмі пацієнтів основної та контрольної групи не виявлено статистично значущої різниці показників ($4,4 \pm 0,48$ г/л і $4,5 \pm 0,42$ г/л відповідно, $p > 0,05$). Протромбіновий індекс в основній групі становив $82,8 \pm 3,1\%$, в контрольній групі - $77,1 \pm 2,87\%$ ($p < 0,05$). Фібрин плазми в основній групі становив $20,4 \pm 2,7$ мг, в контрольній - $21,9 \pm 1,9$ мг ($p < 0,05$). Таким чином, спостерігалось підвищення протромбінового індексу та зниження фібрину плазми в групі пацієнтів хворих на грип у порівнянні з контрольною групою.

Перспективним напрямком подальших досліджень може бути вивчення процесів вірусного запалення при грипі в залежності від його стадії і вірусного навантаження, вивчення процесів фібриногенезу та фібринолізу, ролі нейтрофілів в процесах утворення активних форм кисню (АФК).

Література

1. Unchanged Severity of Influenza A(H1N1)pdm09 Infection in Children during First Postpandemic Season [Text] / M. Altmann, L. Fiebig, S. Buda, R. von Kries, M. Dehnert, W. Haas // Emerging Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 18, Issue 11. doi: 10.3201/eid1811.120719

2. Патологическая анатомия гриппа А/Н1N1 [Текст] / А. Л. Черняев, О. В. Зайратьянц, Н. И. Полянко и др. // Арх. патол. – 2010. – Т. 72, № 3. – С. 3–6.

3. Рекалова Е.М. Поражения легких в период пандемии свиного гриппа А (H1N1) 2009-2010 гг. / Рекалова Е.М. // Журн. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. - № 3. - С. 42-48.

4. Two Years after Pandemic Influenza A/2009/H1N1: What Have We Learned? / Cheng V. C. C., To K. K. W., Tse H., Hung I. F. N., Yuen K.-Y. // Clinical Microbiology Reviews. - 2012. –Vol. 25 (2). –P. 223–263. doi: 10.1128/cmr.05012-11

5. Изменение концентрации некоторых антикоагулянтов при развитии острого повреждения легких на фоне гриппа А/Н1N1/ [Текст] / Пруткина Е.В. Малярчиков А.В., Цыбиков Н.Н., Шаповалов К.Г., Исакова Н.В.// Сибирский медицинский журнал. – 2011. - № 3.-С.88-90.

6. Шойхет Я.Н. [Текст] / Пневмония и пневмогенный сепсис - новый взгляд на старую проблему / Шойхет Я.Н., Заремба С.В., Рощев И.П. // Проблемы клинической медицины. – 2005. – № 1. - С. 120-126.

П.В. Нартов, Г.И. Градиль

Грипп А/Н1N1/pdm09: клиническая оценка значений концентрации фибриногена и других показателей свертывания крови при летальных исходах

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Вступление. Грипп А/Н1N1/ при тяжелом течении заболевания сопровождается развитием фатальных осложнений. Поражение легких при гриппе рассматривают как вирусные, вирусно-бактериальные пневмонии или острый респираторный дистресс синдром (ОРДС). Причины возникновения ОРДС при гриппе не до конца понятны.

Цель. Изучить изменения значений концентрации фибриногена и других показателей свертывания крови при тяжелых формах гриппа А/Н1N1/ и бактериальных пневмониях в сравнительном аспекте.

Материалы и методы. Были исследованы клинические данные и показатели свертывания крови 54 пациентов основной и контрольной группы. При анализе историй болезни всех включенных в исследование пациентов обращали внимание на день болезни от ее начала до поступления в стационар, продолжительность заболевания до летального исхода, койко-дни.

Результаты. Были изучены показатели свертывания крови при поступлении пациентов в стационар. В плазме крови определялся уровень фибриногена гравиметрическим методом, фибриноген В, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибрин. При сравнительном исследовании концентрации фибриногена в плазме пациенты основной и контрольной группы не выявлено статистически значимой разности показателей (4,4±0,48 г/л, 4,5±0,42 г/л соответственно, p>0,05). Протромбиновый индекс в основной группе составлял 82,8±3,1%, в контрольной группе - 77,1±2,87% (p<0,05). Фибрин плазмы в основной группе - 20,4±2,7мг, в контрольной - 21,9±1,9мг (p<0,05). Таким образом, наблюдалось повышение протромбинового индекса и снижение фибрина плазмы в группе пациентов больных гриппом по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: грипп А/Н1N1/ pdm09, показатели свертывания крови, оценка, концентрация фибриногену.

*G.I. Gradil***Influenza A/H1N1/pdm09: clinical evaluation of the values of concentration of fibrinogen and other blood coagulation parameters in fatal outcomes****Kharkiv National Medical University**

Introduction. The severe form of influenza A/H1N1/ is associated with the development of fatal complications. Pulmonary involvement is considered as viral, viral and bacterial pneumonia or acute respiratory distress syndrome (ARDS). The causes of ARDS are not fully understood.

Aim. To study the changes of fibrinogen concentration values and other blood coagulation parameters in case of severe forms of influenza A / H1N1 / and bacterial pneumonia in a comparative perspective.

Materials and Methods. There were studied clinical data and blood coagulation parameters in 54 patients of the main and control groups. When analyzing the medical records of all patients we paid attention to the day of the disease onset, from its beginning to admission, the disease duration before death and bed-days. Blood coagulation parameters were studied on admission of patients to hospital. Blood plasma fibrinogen level was determined by gravimetric method: fibrinogen B, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin index (PTI) fibrin.

Results. A comparative study of fibrinogen concentration in plasma of patients of the main and control groups showed no significant difference of values ($4,4 \pm 0,48$ g/l, 4.5 ± 0.42 g/l respectively, $p > 0.05$). Prothrombin index in the main group was $82,8 \pm 3,1\%$, in the control group - $77,1 \pm 2,87\%$ ($p < 0.05$). Plasma fibrin in the main group was $20,4 \pm 2,7$ mg, in the control group it was $21,9 \pm 1,9$ mg ($p < 0.05$).

Conclusion. Thus, we observed an increase of prothrombin index and reduced plasma fibrin in patients with influenza compared with the control group.

Key words: influenza A/H1N1/pdm09, coagulation parameters, evaluation, concentration of fibrinogen.

Відомості про автора:

Нартов Павло Вікторович – д. мед. н., проф. кафедри інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти. Адреса: 61000, Харків, вул. Амосова, 58.

Граділь Григорій Іванович – к. мед. наук, доцент, Харківський національний медичний університет. Адреса: 61022, Україна, м. Харків, пр. Науки, 4.

УДК 616.831.9-002.3-07:577.213.3

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2016

*П.В. Нартов, В.А. Якущенко, Н.В. Віннікова***МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ МЕНІНГОКОКОВОГО
ТА ПНЕВМОКОКОВОГО МЕНІНГІТУ У ПРОБАХ
ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНОЇ РІДИНИ ТА СИРОВАТКИ КРОВІ
МЕТОДОМ ПОЛІМЕРАЗНОЇ ЛАНЦЮГОВОЇ РЕАКЦІЇ****Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків**

Вступ. Актуальність проблеми гнійних бактеріальних менінгітів (ГБМ) обумовлена високою частотою тяжких форм, значною летальністю, незадовільними віддаленими наслідками.

Зб. наук. праць співробіт. НМАПО
імені П.Л.Шупика 25/2016