

УДК: 616.24-002.1-036.17-085.276.4

## Динаміка колагену - IV та інтерферону- Іу при негоспітальних пневмоніях спричинених вірусною та вірусно-бактеріальною інфекціями в час пандемії грипу а Н1N1 в івано-франківській області

І.О. Савеліхіна, М.М. Островський

*Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ.***Ключові слова:** негоспітальна пневмонія, грип А (Н1N1), колаген-IV, IFN-γ.

**В**ірусні інфекції дихальних шляхів є найбільш поширеним захворюванням як серед дітей, так і дорослих, що можуть викликати різні захворювання та ускладнившись призводити до летальних наслідків. Найбільш часто в етіології вірусної пневмонії у дорослих присутні: вірус грипу, респіраторний синцитіальний вірус (RSV) і вірус парагрипу (PIV). Вірус грипу типу А і В є причиною більш ніж половини позалікарняних вірусних пневмоній, особливо під час епідемічних спалахів. RSV та PIV займають друге місце серед найбільш поширених причин вірусної пневмонії у дорослих.

Навесні 2009 медики всього світу зіштовхнулися з пандемічною вірусною інфекцією А (Н1N1). За даними ВООЗ (2009) епідеміологія пандемічної вірусної інфекції А (Н1N1) на сьогоднішній день показує, що найвищі показники захворюваності спостерігають серед дітей та молоді, і проявляються широким спектром клінічних симптомів, починаючи від безтемпературних легких захворювань верхніх дихальних шляхів, включаючи субфебрильні гриппоподібні стани, закінчуючи тяжкими або навіть фатальними ускладненнями, у більшості випадків швидкопрогресуючою вірусно-бактеріальною пневмонією.

Під час епідемії грипу в жовтні-листопаді 2009 р. на Україні, було чітко ідентифіковано, що медики мали справу зі спалахом сезонного грипу в поєднанні з грипом А Н1N1 [3]. Ситуація виявилася складною, особливо на Західній Україні, де у ці місяці спостерігали найвищу захворюваність та летальність від пневмоній.

За даними МОЗ України станом на 22.11.2009 (офіційне завершення дії карантину), в державі було 1,6 млн хворих; від початку епідемії з приводу грипу або його ускладнень госпіталізовано 95 тисяч осіб, написано зі стаціонарів 20147 пацієнтів, котрі були госпіталізовані з приводу пневмоній, померла 381 особа, з них 44 (11,5%) – у Івано-Франківській області.

Багато наших колег-медиків зазначає, що ця епідемія значно різнилася від попередніх епідемій сезонного грипу. Дана ситуація спонукала нас до аналізу ряду клініко-патогенетичних особливостей перебігу ускладнень грипу зумовленого вірусом А Н1N1.

Метою даного дослідження є оцінка системи інтерферонів та колагену-IV типу в бронхоальвеолярному вмісті при негоспітальних пневмоніях спричинених вірусною інфекцією в час пандемії грипу А Н1N1 в Івано-Франківській області.

### **Матеріал і методи**

Обстежено 45 хворих на негоспітальну пневмонію: група порівняння – 28 хворих на негоспітальну пневмонію, інтактних стосовно вірусної складової етіології та 17 пацієнтів із негоспітальними пневмоніями, які ускладнювали перебіг грипу в період епідемії грипу в 2009 році. Діагноз виставляли згідно чинного державного інструктивного документу – наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007р. [1-2]. Контрольну групу склали 17 практично здорових осіб (ПЗО) без наявних ознак захворювань респіраторно-вен-

тиляційного тракту та іншої патології внутрішніх органів.

Рівень IFN-γ визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "StatFax 303 Plus" за допомогою реагентів "ПроКон" (ТЗОВ "Протеїновий контур", Росія) в бронхоальвеолярній рідині, яку отримували на рівні бронхів другої генерації, з урахуванням локалізації запального ураження легень, при проведенні фібробронхоскопії за методикою Clements S. (1967) у модифікації Ramirez H. (1980). Вміст колагену-IV досліджували в бронхоальвеолярній рідині методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "StatFax 303 Plus" за допомогою реагентів «Biotrin Collagen IV EIA». Усі дослідження проводилися нами за єдиною схемою: на час поступлення хворого у клініку. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовуючи метод відмінності, з використанням t-критерію Ст'юдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою пакету "statistica for Windows®".

### Результати і обговорення.

Негоспітальні пневмонії, які ускладнювали перебіг грипу в період епідемії грипу в 2009 році, мали наступні промінені особливості: розвивалися блискавично; здебільшого мали тяжкий і дуже тяжкий перебіг; виникали в осіб молодих вікових груп та у вагітних і породіль; часто ускладнювалися розвитком гострого тяжкого РДС, ознаками якого були інтерстиційне запалення, резистентна дихальна недостатність і висока летальність. Труднощі під час ідентифікації збудників основного захворювання та його ускладнень, залишають можливим для нас лише аналіз клінічних проявів.

Проведений нами аналіз 154 випадків захворювання на негоспітальну пневмонію, яка виникла як ускладнення грипу в час пандемії 2009 року на території Івано-Франківської області і потребувала госпіталізації у ВІТ дає змогу встановити наступні закономірності на етапі первинного огляду та госпіталізації таких пацієнтів:

- усі хворі звернулися за медичною допомогою в середньому через 3-5 діб від маніфестації клінічних ознак хвороби на тлі самолікування;
- усі хворі були госпіталізовані в середньому через 4-7 діб від початку захворювання у тяжкому стані;
- у всіх пацієнтів під час госпіталізації спостерігалися ознаки дихальної недостатності різного ступеня тяжкості, які швидко наростали та проявлялися зростанням частоти дихання, задишкою та неефективністю самостійного дихання на тлі падіння сатурації кисню, яке залежало від терміну виникнення патології
- у 85,1% хворих у співмешканців також спостерігалися захворювання імовірно вірусної етіології, проте вони перебігали без ускладнень;
- у випадках відсутності захворювань серед співмешканців пацієнтів, пневмонія у 78,3% набувала більшої тяжкості перебігу;
- частіше тяжкі пневмонії розвивалися у молодих осіб;
- наявність ожиріння чітко корелювала із тяжкістю перебігу патології та розвитком РДС;
- характерною ознакою був малопродуктивний сухий кашель та незначне виділення мокротиння;

Подальша робота дозволила нам виокремити наступні клінічні особливості, що виникали в процесі лікування таких хворих:

- наявність вираженої загальної слабкості, м'язових болей та болей у суглобах/кістках, стійке підвищення температури тіла до 38-39 градусів Цельсія;
- відсутність характерних класичних ознак аускультативної картини пневмонії; часта ідентифікація на початкових етапах розвитку патології лише жорсткого везикулярного дихання без наявності вологих хрипів на тлі рентгенологічних ознак запалення легень;
- виражені рентгенологічні зміни з масивним зливним характером ураження, залученням у процес переважно нижніх долей обидвох легень, швидке зростання площі ураження;
- у всіх пацієнтів під час госпіталізації спостерігалися ознаки дихальної недостатності різного ступеня тяжкості, які швидко наростали та проявлялися зростанням частоти дихання, задишкою та неефективністю самостійного дихання на тлі падіння сатурації кисню, яке залежало від терміну виникнення патології
- виражений зсув лейкоцитарної формули вліво зі зростанням паличкоядерних нейтрофілів до 20-30% на тлі нормальних величин лейкоцитів чи, інколи, незначної лейкопенії (3,0 – 4,0 на  $10^9/\text{л}$ ) та помірного збільшення ШОЕ;
- частий тяжкий перебіг захворювання, згідно з «малими» та «великими» критеріями тяжкості перебігу пневмоній, які висвітлені у наказі МОЗ України №128 від 19.03.2007р.
- незначна ефективність монотерапії антибактеріальними препаратами цефалоспоринового та амінопеніцилінового рядів, особливо при пероральному та дом'язовому шляхах введення; ефект досягався при комбінації сучасних антибіотиків (респіраторних фторхінолонів, макролідів, захищених амінопеніцилінів та захищених цефалоспоринів) та їх стартовому доведеному введенні;

- блискавичне виникнення ускладнень: гострої дихальної недостатності, гострого тяжкого РДС, набряку легень, інфекційно-токсичного шоку.

Підсумовуючи аналіз спектру хворих на грип А Н1N1 у 2009 році можна зробити висновок, що хвороба уражає перш за все молодих осіб. Лихоманка та респіраторні симптоми були присутні у більшості хворих. Відносно тривалий період часу відмічався від появи перших симптомів до госпіталізації, проте потім стан хворих швидко погіршувався, що проявлялось перш за все дихальною недостатністю. Рання діагностика захворювання й інтенсивна терапія у випадку дихальної недостатності, дозволять підвищити виживання хворих в ході епідемії пандемічного грипу.

Проведені дослідження показали, що у здорових осіб рівень у бронхоальвеолярному вмісті колагену-IV становив:  $(9,51 \pm 0,42)$  нг/мл, а IFN- $\gamma$   $(1,31 \pm 0,08)$  пг/мл. Негоспітальна пневмонія в пацієнтів, інтактних стосовно вірусної складової етіології, характеризувалася значним достовірним підвищенням у бронхоальвеолярній рідині рівня колагену-IV – до  $(83,21 \pm 1,14)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), а рівень IFN- $\gamma$  був зниженим порівняно з групою контролю і склав  $(0,53 \pm 0,07)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Негоспітальні пневмонії, які ускладнювали перебіг грипу в період епідемії грипу в 2009 році, характеризувалися наступними проміненними особливостями динаміки рівнів у бронхоальвеолярному вмісті колагену-IV, котрий достовірно зріс в 1,75 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою порівняння, що було аж в 14,70 рази більше ( $p < 0,05$ ) значень у ПЗО. На нашу думку, підвищення вмісту колагену-IV у бронхоальвеолярній рідині при негоспітальних пневмоніях, а особливо за умови ідентифікації вірусу грипу, є свідченням збільшення активності фібробластів (на тлі порушень мікроциркуляції, активації перекисного окислення ліпідів та явищ гіпоксії), а значить й демонструє вираженість явищ склерозування й потовщення базальних мембран, а відтак і порушення процесів обміну у власних біологічних системах.

Особливу цікавість викликає й динаміка рівня IFN- $\gamma$ , який при вірусній етіології процесу характеризувався значним зниженням до  $(0,27 \pm 0,05)$  пг/мл, що було в 1,41 рази менше від значень групи порівняння ( $p < 0,05$ ) та аж в 4,74 рази меншим від показника в групі контролю ( $p < 0,05$ ) (Табл. 1).

Табл. 1

**Показники колагену-IV типу та IFN- $\gamma$  у бронхоальвеолярному вмісті хворих на негоспітальну пневмонію.**

| Показник                 | ПЗО,<br>n=17    | Негоспітальна пневмонія в пацієнтів, інтактних<br>стосовно вірусної складової етіології, n=28 | Негоспітальна пневмонія, яка<br>ускладнювала перебіг грипу,<br>n=17 |
|--------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Колаген-IV,<br>нг/мл     | $9,87 \pm 0,52$ | $83,21 \pm 0,11$                                                                              | $145,13 \pm 5,86$                                                   |
| IFN- $\gamma$ ,<br>пг/мл | $1,28 \pm 0,11$ | $0,38 \pm 0,04$                                                                               | $0,27 \pm 0,05$                                                     |

Примітка. Вірогідність різниці показників між групами й контролем -  $p < 0,05$ .

Описана динаміка рівнів IFN- $\gamma$  в бронхоальвеолярному вмісті хворих на негоспітальну пневмонію, яка виникла як ускладнення грипу в час пандемії, є яскравим свідченням виснаження одного із найпотужніших противірусних компонентів захисту організму людини, що потребує прискіпливої уваги під час проведення лікування.

## Висновки

1. Верифікація негоспітальної пневмонії, порівняно із практично здоровими особами, супроводжується депресією рівнів IFN- $\gamma$  (в 3,37 рази,  $p < 0,05$ ) при збільшенні показників колагену-IV (в 8,05 рази,  $p < 0,05$ ) в бронхоальвеолярному вмісті.

2. Негоспітальні пневмонії, які ускладнювали перебіг грипу в період епідемії грипу в 2009 році характеризувалися подальшим достовірним зростанням рівнів колагену IV в 1,75 рази ( $p < 0,05$ ) та депресією рівнів IFN- $\gamma$  в 1,41 рази ( $p < 0,05$ ), порівняно з пацієнтами у яких не було ідентифіковано вірусної складової етіології запалення легень.

## Література

1. Діагностика, клінічна класифікація та лікування бронхіальної астми / Ю.І.Фещенко., А.О.Яшина., А.М.Туманова [et al] // Методичні рекомендації. – Київ. – 2007.
2. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія"
3. Каліфорнія у світі (станом на 20.00 14.12.2009 р. Доступно на <http://www.moz.gov.ua/ua/main/press/?docID=14407>

## Динамика коллагена – IV и интерферона- I $\gamma$ , при негоспитальных пневмониях вирусной и вирусно-бактериальной этиологии, в условиях пандемии гриппа штамма H1N1 в ивано-франковской области

*И.А. Савелихина, М.М. Островский*

В данной статье приведены данные по оценке системы интерферона- I $\gamma$ , коллагена-IV в бронхоальвеолярной жидкости при негоспитальных пневмониях вызванных вирусной инфекцией.

Обследовано 45 больных негоспитальной пневмонией. Уровень IFN- $\gamma$  и коллагена-IV в бронхоальвеолярной жидкости определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе «StatFax 303 Plus».

Таким образом, проведенные исследования показали, что при верификации вирусной инфекции у больных негоспитальной пневмонией уровень коллагена IV характеризовался достоверным ростом в 1,75 раз ( $p < 0,05$ ), и депрессией уровней IFN- $\gamma$  в 1,41 раз ( $p < 0,05$ ).

Ключевые слова: негоспитальная пневмония, грипп А (H1N1), коллаген-IV, IFN- $\gamma$ .

## Dynamic of the interferon- I $\gamma$ and collagen – IV in patients with viral and viral-bacterial community-acquired pneumonias under the condition of the flu pandemics H1N1 in ivano-frankivsk region

*I. O. Savelikhina, M.M. Ostrovsky*

This article presents the data on valuation of the content of collagen-IV and interferon systems in the bronchoalveolar fluid in patients with community - acquired pneumonia caused by viral infection. We examined 45 patients with community acquired pneumonia. The level of IFN- $\gamma$  and-IV collagen in bronchoalveolar fluid was determined by ELISA on the STATFax 303 Plus device.

Thus, the studies have shown that in patients with viral community - acquired pneumonia, the level of collagen - IV was characterized by certain growth of 1.75 times ( $p < 0.05$ ) and by depression levels of IFN- $\gamma$  at 1.41 times ( $p < 0.05$ ).

Key words: community acquired pneumonia, influenza A (H1N1), collagen-IV, IFN- $\gamma$ .