

УДК 616.24-002.1-036.17-085.276.4

*I.O.Савеліхіна, М.М.Островський***РОЗЛАДИ ЛОКАЛЬНОГО ЗАХИСНОГО БАР'ЄРА СЛИЗОВИХ  
ОБОЛОНОК ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПРИ НЕГОСПІТАЛЬНИХ  
ПНЕВМОНІЯХ, СПРИЧИНЕНИХ ВІРУСНОЮ ТА  
ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНОЮ ІНФЕКЦІЯМИ В ЧАС ПАНДЕМІЇ  
ГРИПУ А(Н1N1) В ІВАНО-ФРАНКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ У 2009-2010 РР.**

Івано-Франківський національний медичний університет

**Резюме.** У статті наведені дані щодо оцінки системи інтерферонів та динаміки рівнів лізоциму в бронхоальвеолярному вмісті у хворих на негоспітальні пневмонії, спричинені вірусною інфекцією. Обстежено 46 хворих на негоспітальну пневмонію: група порівняння – 28 осіб, інтактних стосовно вірусної складової етіології, та 18 пацієнтів, у яких пневмонія ускладнювала перебіг грипу в період епідемії у 2009 році. Контрольну групу склали 17 практично здорових осіб (ПЗО) без наявних ознак захворювань респіраторно-вентиляційного тракту та іншої патології внутрішніх органів. Матеріалом дослідження був бронхоальвеолярний змив, який отримували при проведенні фібробронхоскопії (ФБС) за методикою Clements (1967р.) у модифікації Ramires (1980р.). Рівень IFN- $\gamma$  та в бронхоальвеолярній рідині

визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "StatFax 303 Plus". Визначення активності лізоциму бронхоальвеолярного вмісту проводили за методом О.В. Бухаріна. Проведені дослідження показали, що при верифікації вірусної інфекції, у хворих на негоспітальну пневмонію, рівень IFN- $\gamma$  склав  $(0,27 \pm 0,05)$  пг/мл, що було в 1,41 раза меншим від значень групи порівняння ( $p < 0,05$ ) та аж у 4,74 раза меншим від показника в групі контролю ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів, хворих на негоспітальну пневмонію, яка розвинулась як ускладнення вірусної інфекції, рівень лізоциму склав  $(1,27 \pm 0,15)$ , що в 9,5 раза нижче порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** негоспітальна пневмонія, грип А (H1N1), лізоцим, IFN- $\gamma$ .

**Вступ.** Вірусні інфекції дихальних шляхів є серйозною медичною і соціальною проблемою, оскільки для них характерні висока поширеність, відсутність уніфікованих підходів до діагностики і лікування, різке зниження якості життя, а нерідко і загроза для нього, через розвиток тяжких ускладнень, у більшості випадків швидкопрогресуючої вірусно-бактеріальної пневмонії. Найбільш часто в етіології вірусної пневмонії у дорослих наявні: 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. Епідемії грипу істотно впливають на показники загальної смертності населення. Показник смертності на 100 тис. населення під час першої пандемії грипу в 1890-1891 рр. у середньому становив 38,65, під час другої пандемії в 1918-1920 рр. – 29,45, під час третьої в 1957-1959 рр. – 4,13, тобто знизився порівняно з першим у 9,3 раза. Одночасно зменшилася смертність і в міжепідемічні періоди, коли середньорічні показники становили відповідно: 6,35; 2,25 і 1,56 на 100 тис. населення.

Навесні 2009 року увесь світ включився в новий глобальний епідемічний процес – першу пандемію грипу XXI століття, спричинену вірусом А(H1N1) / Каліфорнія. 11 липня 2009 року ВООЗ оголосила про пандемію грипу у фазі 6, після зареєстрованих 257 випадків захворювання і 7 летальних випадків у 11 країнах світу. У листопаді 2009 року пандемія охопила 199 країн світу – захворіло більше 6 млн. людей, зареєстровано 7826 летальних випадків [1]. У дослідженнях американських учених зазначено, що серед індіанців Північної Америки летальність від пандемічного

грипу А(H1N1) з квітня по листопад 2009 р. в чотири рази вища, ніж серед інших верств населення США всіх расових і етнічних груп. Надзвичайно високий відсоток смертей серед цієї етнічної групи населення зумовлений поєднанням вірусу грипу та бактеріальної мікрофлори, що і спричинило пневмонію з летальним виходом [5].

Улітку 2009 р. в Україні зареєстровано епізодичні, асоційовані з міграційними процесами випадки, пов'язані з новим вірусом грипу А(H1N1), однак поширення захворювання не відбулося. Однак вже в жовтні у західних областях країни – Тернопільській, Львівській, Івано-Франківській та Хмельницькій – розпочалося стрімке зростання кількості осіб, які захворіли на грип, що в багатьох випадках швидко ускладнювалося пневмонією [2]. За даними МОЗ України станом на 22.11.2009 (офіційне завершення дії карантину), у державі було 1,6 млн. хворих; від початку епідемії з приводу грипу або його ускладнень госпіталізовано 95 000 осіб, померла 381 особа, з них 44 (11,5 %) – в Івано-Франківській області.

Оскільки пандемія 2009 року вірусу істотно відрізнялася від епідемій сезонного грипу минулих років, нами проведено вивчення ряду клінічно-патогенетичних особливостей перебігу негоспітальних пневмоній, які виникли як ускладнення грипу, зумовленого вірусом А(H1N1).

**Мета дослідження.** Оцінити систему інтерферонів та динаміку рівнів лізоциму бронхоальвеолярного вмісту при негоспітальних пневмоніях, спричинених вірусною інфекцією в час пандемії грипу А(H1N1) в Івано-Франківській області.

**Матеріал і методи.** Обстежено 46 хворих на негоспітальну пневмонію: група порівняння – 28

осіб, інтактних стосовно вірусної складової етіології, та 18 пацієнтів, у яких пневмонія ускладнювала перебіг грипу в період епідемії у 2009 році. Діагноз виставляли згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007р. [4]. Контрольну групу склали 17 практично здорових осіб (ПЗО) без наявних ознак захворювань респіраторно-вентиляційного тракту та іншої патології внутрішніх органів. Матеріалом дослідження був бронхоальвеолярний змив, який отримували при проведенні фібробронхоскопії (ФБС) за методикою Clements (1967р.) у модифікації Ramires (1980р.). Визначення активності лізоциму бронхоальвеолярного вмісту проводили за методом О.В.Бухаріна.

Рівень IFN- $\gamma$  визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "StatFax 303 Plus" за допомогою реагентів "ПроКон" (ТЗОВ "Протеїновий контур", Росія) у 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). Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовуючи метод відмінності, з використанням t-критерію Стьюдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою пакета "STATISTICA for Windows®" (номер ліцензії: 00426-OEM-8992662-00497).

**Результати дослідження та їх обговорення.** 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 по медичну допомогу в середньому через 3-5 днів від маніфестації клінічних ознак хвороби на тлі самолікування; усі пацієнти госпіталізовані в середньому через 4-7 днів від початку захворювання в 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 % осіб у співмешканців також спостерігалися захворювання, ймовірно, вірусної етіології, проте вони проходили без ускладнень; у випадках відсутності захворювань серед співмешканців пацієнтів пневмонія у 78,3 % набувала більш тяжкого перебігу; частіше тяжкі пневмонії розвивалися в молодих осіб; наявність ожиріння чітко корелювала з тяжкістю перебігу патології та розвитком респіраторного дистрес-синдрому; характерною ознакою був малопродуктивний сухий кашель та незначне виділення мокротиння.

Подальша робота дозволила нам виокремити наступні клінічні особливості, що виникали в процесі лікування таких осіб: наявність вираже-

ної загальної слабкості, м'язового болу та болу в 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 часток обидвох легень, швидке зростання площі ураження; 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  $10^9$ /л) та помірного збільшення ШОЕ; частий тяжкий перебіг захворювання, згідно з «малими» та «великими» критеріями тяжкості перебігу пневмоній, які висвітлені в наказі МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.; блискавичне виникнення ускладнень: гострої дихальної недостатності, гострого тяжкого РДС, набряку легень, інфекційно-токсичного шоку.

Дослідження динаміки рівнів IFN- $\gamma$  у бронхоальвеолярному вмісті, як одного із найпотужніших противірусних компонентів захисту організму людини, дало нам змогу виявити, що у хворих на негоспітальну пневмонію, яка виникла як ускладнення грипу в час пандемії, даний показник склав  $(0,27 \pm 0,05)$  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).

Цікавим є і стан динаміки рівнів лізоциму бронхоальвеолярного вмісту у хворих на негоспітальну пневмонію, спричинені вірусною інфекцією в час пандемії грипу А(H1N1). Відомо, що лізоцим – це ферментноактивна сполука, яка бере участь у специфічному та неспецифічному імунному захисті [3]. Важливі властивості лізоциму – спричиняти порушення проникності мембран та метаболізму мікроорганізмів, впливати на процеси клітинного росту та диференціації імунних і неімунних клітин [3]. Аналіз отриманих результатів виявив достовірні зміни рівнів лізоциму бронхоальвеолярного вмісту при негоспітальних пневмоніях порівняно з даними у ПЗО ( $p < 0,05$ ). У цілому, у хворих на негоспітальну пневмонію без ідентифікації вірусу грипу відзначалася тенденція до зниження рівнів лізоциму бронхоальвеолярного вмісту до  $(7,64 \pm 0,42)$  мг/мл ( $p < 0,05$ ). Це в 1,6 рази нижче порівняно з групою ПЗО ( $p < 0,05$ ). У хворих на негоспітальну пневмонію, яка розвинулася як ускладнення вірусної інфекції, спостерігається депресія рівнів лізоциму в бронхоальвеолярному вмісті до  $(1,27 \pm 0,15)$ . Даний показник є нижчим у 9,5 рази порівняно з даними в контрольній групі ( $p < 0,05$ ) та в 6 разів нижчим від показників групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Описана динаміка рівнів лізоциму та IFN- $\gamma$  у бронхоальвеолярному вмісті хворих на негоспітальну пневмонію, яка виникла як ускладнення

Таблиця 1

**Динаміка рівнів лізоциму (мг/мл) та IFN- $\gamma$  (пг/мл) у бронхоальвеолярному вмісті (мг/мл) у хворих на негоспітальну пневмонію**

Показник	ПЗО, n=17	Негоспітальна пневмонія в пацієнтів, інтактних стосовно вірусної складової етіології, n=28	Негоспітальна пневмонія, яка ускладнювала перебіг грипу, n=18
Лізоцим	12,08 $\pm$ 0,76	7,64 $\pm$ 0,42	1,27 $\pm$ 0,15
IFN- $\gamma$	1,28 $\pm$ 0,11	0,38 $\pm$ 0,04	0,27 $\pm$ 0,05

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

грипу в час пандемії у 2009 році, є яскравим свідченням потреби невідкладного медикаментозного впливу на ці ключові ланки захисту органів дихання, з метою запобігання виникненню тяжких, а часто і загрозливих для життя ускладнень.

#### Висновки

1. Вірус грипу А(H1N1) становить особливу загрозу щодо розвитку запалення легень особливо серед молодих людей, осіб із надмірною масою тіла, вагітних і породіль.

2. У пацієнтів, хворих на негоспітальну пневмонію, яка розвинулась як ускладнення вірусної інфекції, спостерігається зниження рівня лізоциму в 9,5 раза ( $p < 0,05$ ) та депресія рівнів IFN- $\gamma$  в 4,74 раза, ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою контролю.

**Перспективи подальших досліджень.** Підбір методів медикаментозної корекції для відновлення рівнів лізоциму та IFN- $\gamma$  у бронхоальвеолярному вмісті у хворих на негоспітальну пневмонію вірусної етіології.

#### Література

1. Дзюблик И.В. Актуальные вопросы этиотропной терапии и специфической профилактики гриппа, вызванного пандемическим вирусом

А/Н1N1 / И.В.Дзюблик // Здоров'я України. – 2009. – № 23/1. – С. 33.

2. Нова пандемія грипу 2009 р.: реалії сьогодення та найближчі перспективи / І.В.Дзюблик, А.П.Міроненко, О.В.Гуцало [та ін.] // Клин. иммунол. Аллергология. Инфектология. – 2009. – № 10. – С. 15-18.

3. Кулинич-Міськів М.О. Стабілізація локального антибактеріального бар'єра слизових оболонок бактеріального дерева в процесі комплексного лікування хронічного обструктивного захворювання легень з використанням тіотропію броміду / М.О.Кулинич-Міськів, М.М.Островський // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 1 (додаток). – С. 158-161.

4. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія».

5. Deaths Related to 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Among American Indian / Alaska Natives – 12 States, 2009 // Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). – 2009. – Vol. 58, № 48. – P. 1341-1344.

### **НАРУШЕНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ЗАЩИТНОГО БАРЬЕРА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ НЕГОСПИТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯХ ВИРУСНОЙ И ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ, В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ ГРИППА ШТАММА А(H1N1) В ИВАНО-ФРАНКОВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2009-2010 ГГ.**

*И.О.Савелихина, М.М.Островский*

**Резюме.** В данной статье приведены данные по оценке системы интерферонов и динамики уровней лизоцима в бронхоальвеолярном лаваже у больных негоспитальной пневмонией, вызванные вирусной инфекцией. Обследовано 46 больных негоспитальной пневмонией: группа сравнения – 28 больных, интактных в отношении вирусной составляющей этиологии и 18 пациентов, пневмония у которых усложняла течение гриппа в период эпидемии в 2009 году. Контрольную группу составили 17 практически здоровых лиц (ПЗЛ) без видимых признаков заболевания респираторно-вентиляционного тракта и другой патологии внутренних органов. Материалом исследования был бронхоальвеолярный смыв, который получали при проведении фибробронхоскопии (ФБС) по методике Clements (1967р.) в модификации Ramires (1980г.). Уровень IFN- $\gamma$  в бронхоальвеолярной жидкости определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе "StatFax 303 Plus". Определение активности лизоцима бронхоальвеолярного содержимого проводили по методу О.В. Бухарина. Проведенные исследования показали, что при верификации вирусной инфекции, у больных негоспитальной пневмонией уровень IFN- $\gamma$  составил (0,27  $\pm$  0,05) пг / мл, что было в 1,41 раза меньше значений группы сравнения ( $p < 0, 05$ ) и в 4,74 раза меньше показателя в группе контроля ( $p < 0,05$ ). У пациентов больных негоспитальной пневмонией, которая развилась как осложнение вирусной инфекции, уровень лизоцима составил (1,27 $\pm$ 0,15), что в 9,5 раза ниже по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

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

**DISORDERS OF THE LOCAL PROTECTIVE BARRIER OF RESPIRATORY TRACT  
MUCOUS MEMBRANES IN PATIENTS WITH VIRAL AND VIRAL-BACTERIAL  
COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIAE DUE TO THE PANDEMIC OF INFLUENZA  
(H1N1) VIRUS INFECTION IN THE IVANO-FRANKIVSK REGION DURING  
THE PERIOD FROM 2009 TO 2010**

*I.O.Savelikhina, M.M.Ostrovskiy*

**Abstract.** The paper presents the data pertaining to an evaluation of the system of interferons and the dynamics of the lysozyme levels in the bronchoalveolar content in patients with community-acquired pneumoniae caused by a viral infection. The authors have examined 46 patients with community-acquired pneumonia: a group of comparison – 28 persons – intact in relation of the viral component of etiology and 18 patients in whom pneumonia complicated the course of influenza during the period of an epidemic in 2009-2010. The control group was made up of apparently healthy persons (AHPs) without evident signs of diseases of the respiratory – ventilating tract and other pathology of the internal organs. Bronchoalveolar lavage served as the research material obtained in the process of carrying out fiber-optic bronchoscopy (FOBS) based on Clements's procedure (1967) in a Ramires's modification (1980). The level of IFN- $\gamma$  and bronchoalveolar fluid was evaluated by means of the method of the immune-enzyme analysis on the "StatFax 303 Plus" analyzer. A determination of the lysozyme activity of the bronchoalveolar content was performed with the aid of O.V.Bukharin's method. The studies carried out by the authors have demonstrated that on verifying a virus infection the level of IFN- $\gamma$  in patients with community – acquired pneumonia made up  $(0,27 \pm 0,05)$  pg/ml that was 1.41 time lower than the values of the group of comparison ( $p < 0,05$ ) and as much as 4.74 times lower than the parameter in the control group ( $p < 0,05$ ). In the patients afflicted with community-acquired pneumonia, that had developed as a complication of the viral infection, the lysozyme level made up  $(1,27 \pm 0,15)$  that was 9.5 times lower as compared with the control group ( $p < 0,05$ ).

**Key words:** community – acquired pneumonia, influenza A(N1N1), lysozyme, IFN- $\gamma$ .

Рецензент – д.мед.н. Л.Д.Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 2 (58). – P. 241-244

Надійшла до редакції 11.04.2011 року