

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-70-77>

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И СТРУКТУРА ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ГРИППА А/Н1N1

МАЛЯРЧИКОВ А.В.^{1*}, ШАПОВАЛОВ К.Г.¹, МОРОЗОВА Е.И.¹, ЛУКЬЯНОВ С.А.², КАЗАНЦЕВА Л.С.²

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

²ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Забайкальского края, г. Чита, Россия

Резюме

Цель. Оценить динамику лабораторных маркеров воспаления, структуру и частоту органной дисфункции у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1.

Материалы и методы. В исследование включено 50 больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Для ретроспективного анализа использовалась первичная медицинская документация. Возраст пациентов составил 47 [38; 62] лет. Мужчины - 47,8%, женщины – 52,2% соответственно. Анализировали гематологические и биохимические лабораторные показатели крови в динамике заболевания. Для оценки степени органной дисфункции использовали шкалу qSOFA и шкалу SOFA.

Результаты. У больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 частота развития полиорганной дисфункции составила 23 случая (46%). Наибольшая частота развития недостаточности по органной системе выявлена в блоках параметров оксигенации, коагуляции, гемодинамики и функции ЦНС. Сочетание нарушений гемостаза и оксигенации отмечено в 10 случаях (43,5%), а сочетание нарушений оксигенации, гемостаза, гемодинамики и функции ЦНС – в 6 случаях (26%). При анализе воспалительных маркеров отмечено нарастание уровня лейкоцитов к 7–8-м суткам заболевания, выявлена тромбоцитопения

с 1–2-х суток заболевания, выявлено увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в динамике с 1–2 суток до 7–8 суток заболевания. Зафиксировано увеличение концентрации С-реактивного белка с 5–6-х суток заболевания, отмечено увеличение концентрации фибриногена на 5–6-е сутки.

Заключение. У больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 динамика воспалительных маркеров отражает развитие системного воспалительного ответа в провоспалительную фазу ранней стадии тяжелой пневмонии с переходом к гипervоспалительной системной реакции к 7–8-м суткам, что ассоциировано с высокой частотой развития органной дисфункции. При анализе структуры органной дисфункции наибольшая частота развития недостаточности по системе выявлена в блоках параметров оксигенации, коагуляции, функции ЦНС и гемодинамики.

Ключевые слова: грипп А/Н1N1, пневмония, системное воспаление, полиорганная недостаточность.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Исследования не имело спонсорской поддержки

Для цитирования:

Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г., Морозова Е.И., Лукьянов С.А., Казанцева Л.С. Динамика параметров воспаления и структура органной дисфункции у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 70-77. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-70-77>

*Корреспонденцию адресовать:

Малярчиков Андрей Викторович, 672000, Россия, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, 39а, E-mail: malyarchikov@bk.ru
© Малярчиков А.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

INFLAMMATORY MARKERS AND ORGAN DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SEVERE INFLUENZA A (H1N1) VIRUS-ASSOCIATED PNEUMONIA

ANDREY V. MALYARCHIKOV ¹*, KONSTANTIN G. SHAPOVALOV ¹, EVGENIA I. MOROZOVA ¹, SERGEY A. LUKYANOV ², LUDMILA S. KAZANTSEVA ²

¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

² Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Chita, Russian Federation

Abstract

Aim. To assess inflammatory markers and organ dysfunction in patients with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia.

Materials and Methods. The study included 50 patients (median age 47 (38-62) years, 24 males and 26 females) with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. We analysed the clinicopathological data as well as complete blood count and biochemical profile. Organ dysfunction was assessed using SOFA and qSOFA scales.

Results. The prevalence of multiple organ dysfunction syndrome in patients with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia was 46% (23/50 patients). Patients frequently suffered from insufficient oxygenation, impaired coagulation, altered haemodynamics, and central nervous system dysfunction. Out of 23 patients with multiple organ dysfunction syndrome, 10 (43.5%) suffered from reduced oxygenation and excessive co-

agulation, while 6 (26.0%) had all mentioned syndromes combined. Thrombocytopenia was detected as early as at day 1-2 of the disease and was further accompanied by an increase in the erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count from day 2 to day 8. An increase in acute-phase proteins (C-reactive protein and fibrinogen) was noted at the day 5-6 of the disease.

Conclusion. In patients with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia, an early systemic inflammatory response evolves into an uncontrolled multiple organ dysfunction syndrome by day 7-8 of infection.

Keywords: influenza A (H1N1), pneumonia, systemic inflammation, multiple organ dysfunction syndrome.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

◀ English

For citation:

Andrey V. Malyarchikov, Konstantin G. Shapovalov, Evgenia I. Morozova, Sergey A. Lukyanov, Lyudmila S. Kazantseva. Inflammatory markers and organ dysfunction in patients with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(1): 70-77. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-70-77>

**Corresponding author:

Dr. Andrey V. Malyarchikov, 39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation, E-mail: malyarchikov@bk.ru

© Andrey V. Malyarchikov, et al.

Введение

Инфекционные болезни остаются в современном мире одной из главных причин смертности, на их долю приходится до 30% ежегодно регистрируемых летальных исходов на планете, что составляет 14–17 млн случаев [1,2]. Грипп является до настоящего времени малоуправляемой инфекцией, наносящей существенный ущерб здоровью населения и экономике стран во всем мире [2]. Тяжелое течение гриппа сопровождается развитием органной

дисфункции и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а также синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВСК). По современным представлениям, на неблагоприятное течение пневмонии указывает появление признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Как ключевое патогенетическое звено сепсиса и других критических состояний, ассоциированных с развитием полиорганной недостаточности (ПОН) – основной причины летально-

го исхода, рассматривают синдром системной воспалительной реакции (CCBP) [3, 4]. Патогенетическим ядром системного воспаления является «воспалительная» микроциркуляция, а клиническим проявлением – ПОН [3, 4]. При этом критические значения цитокинемии, патологическая активация эндотелия и сосудистых макрофагов, продукты внутрисосудистого кининогенеза, внутрисосудистой активации лейкоцитов и системной активации тучных клеток способствуют развитию гипервоспаления [5, 6, 7]. Неспособность регулирующих систем к поддержанию гомеостаза, доминирование деструктивных эффектов цитокинов и других медиаторов приводят к системной структурно-функциональной перестройке эндотелиоцитов посткапиллярных венул и расстройству микроциркуляторной гемодинамики за пределами первичного очага, запуску синдрома ДВСК, развитию полиорганной дисфункции [8, 9, 10].

Цель исследования

Оценить динамику лабораторных маркеров воспаления, структуру и частоту органной дисфункции у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1.

Материалы и методы

В исследование включено 50 больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, госпитализированных в отделения реанимации/интенсивной терапии ГУЗ «Городская клиническая больница №1», ГУЗ «Краевая клиническая больница», ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» Забайкальского края в период подъема заболеваемости в 2009 и в 2019 годах. Для ретроспективного анализа использовалась первичная медицинская документация. Критерии включения: пневмония тяжелого течения, наличие консолидации/синдрома «матового стекла» по данным рентгенографии/КТ органов грудной клетки. Верификация возбудителя в респираторном мазке выполнялась при помощи метода ПЦР (идентифицирована РНК вируса гриппа А/Н1N1. Возраст пациентов составил 47 [38; 62] лет. Мужчины – 47,8%, женщины – 52,2% соответственно. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ > 30, сахарный диабет, ВИЧ, туберкулез, онкопатология. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ

«Внебольничная пневмония у взрослых» и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»). Анализировали гематологические и биохимические лабораторные показатели крови: количество лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), концентрация общего белка, уровень С-реактивного белка (СРБ), концентрация фибриногена, билирубина, креатинина, мочевины. Для оценки степени органной дисфункции использовались шкала qSOFA (частота дыхательных движений ≥ 22 в минуту; систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.; снижение уровня сознания < 15 баллов по шкале Глазго) по 1 баллу за каждый блок и шкала SOFA, которая включала в себя оценку сознания по Шкале ком Глазго в баллах; модифицированный респираторный коэффициент как отношение оксиметрии в процентах к содержанию кислорода во вдыхаемом воздухе в единицах ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$); уровень билирубина и креатинина в сыворотке крови в мкмоль/л, количество тромбоцитов крови $10^9/\text{л}$, уровень среднего артериального давления с наличием или отсутствием инотропной и (или) вазопрессорной поддержки в баллах. Стандартная схема терапии включала: озельтамивир 75 мг 1 таблетка 2 раза в сутки; антибактериальную терапию: при нетяжелом течении – цефалоспорины III поколения (цефтриаксон/цефотоксим) 2,0-3,0 гр./сутки; при тяжелом течении – комбинацию ингибитор-защищенного пенициллина/цефалоспорины (амоксциллин/клавуланат 3,6 гр./сутки либо цефоперазон/сульбактам 4,0-6,0 гр./сутки) с респираторным фторхинолоном (левофлоксацин 0,5-1,0 гр. в сутки/моксифлоксацин 0,4 гр./сутки); инфузионная терапия сбалансированными изотоническими кристаллоидными растворами, антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами в профилактической дозе, при тяжелом течении – контролируемая оксигенотерапия/респираторная поддержка с подбором режима и параметров вентилиции. Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Microsoft Excel for Windows и Statistica 10. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (1-й и 3-й квартили). Для сравнения исследуемых групп применяли непараметрический критерий Вилкоксона. Уровень статистической значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

У больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 частота развития полиорганной дисфункции ($qSOFA \geq 2$ баллов) составила 23 случая (46%), среди них преобладали мужчины – в 17 случаях (73,9%). Структура сопутствующей патологии среди $qSOFA \geq 2$ -пациентов следующая: чаще всего встречались хроническая обструктивная болезнь легких – 7 случаев (30,4%), сахарный диабет 2-го типа – 6 случаев (26,0%), алкоголизм – 4 случая (17,3%). Кроме того, в 16 случаях (70%) в качестве фоновой патологии выявлено алиментарно-конституциональное ожирение. У группы пациентов с $qSOFA (-)$ чаще встречалась ишемическая болезнь сердца – 9 случаев (33,3%). В ходе оценки основных витальных показателей установлено, что в группе пациентов $qSOFA \geq 2$ баллов чаще встречалась острая дыхательная недостаточность (ОДН): 91,3%. Выраженность ОДН в группе $qSOFA \geq 2$ варьировала от I до III степени в равных соотношениях среди 21 пациента, и только в 2 случаях (8,7%) ОДН отсутствовала. В группе $qSOFA (-)$ преобладали пациенты с ОДН I ст. – 18 случаев (66,6 %), без ОДН – 5 случаев (18,5%). В исследуемой группе $qSOFA \geq 2$ 5 пациентов (21,7%) находились на ИВЛ, в группе $qSOFA (-)$ на ИВЛ находилось также 5 пациентов (18,5%), статистически значимых различий по этому блоку данных не выявлено. Синдром системного воспалительного ответа (SIRS) выявлен в 50 случаях (100%). При анализе структуры органной дисфункции по шкале SOFA наибольшая частота развития недостаточности по органной системе выявлена в блоках параметров оксигенации, коагуляции, функции ЦНС и гемодинамики (таблица 1). Кроме того, обращает на себя внимание частая комбинация органных расстройств среди больных тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1: так, сочетание нарушений гемостаза и оксигенации отмечено в 10 случаях (43,5%), а сочетание нарушений оксигенации, гемостаза, гемодинамики и функции ЦНС – в 6 случаях (26%).

При исследовании лабораторных показателей в динамике установлено, что у больных тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1 отмечается лейкопения до уровня $3,25 (3,05; 3,82) \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,001$) на 1–2-е сутки заболевания с нарастанием уровня лейкоцитов к 5–6-м суткам заболевания и продолжающимся лейкоцитозом до значений $13,85 (11,25; 17,75) \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,001$) к 7–8-м суткам заболевания (табл.

Оцениваемые параметры <i>Parameters</i>	Частота выявления нарушений <i>Prevalence of organ dysfunction n (%)</i>
Оксигенация <i>Oxygenation</i>	15 (65,2%)
Коагуляция <i>Coagulation</i>	17 (73,9%)
Гемодинамика <i>Haemodynamics</i>	8 (34,7%)
Функция печени <i>Liver function</i>	7 (30,4%)
Функция ЦНС <i>Central nervous system function</i>	12 (52,1%)
Почечная функция <i>Renal function</i>	2 (8,6%)

Таблица 1.

Структура органной дисфункции по блокам шкалы SOFA у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1.

Table 1.

Organ dysfunction, assessed by SOFA score, in the patients with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia.

2). При исследовании абсолютного количества лимфоцитов отмечена лимфопения с 1–2-х суток заболевания до уровня $0,56 (0,37; 0,61) \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,002$), сохраняющаяся в динамике, при этом процентное содержание лимфоцитов прогрессивно уменьшается к 7–8-м суткам заболевания (таблица 2). При исследовании количества тромбоцитов отмечена тромбоцитопения с 1–2-х суток заболевания до уровня $74,40 (72,55; 131,00) \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,002$) с нормализацией количества кровяных пластинок к 7–8-м суткам заболевания (таблица 2). При исследовании значений скорости оседания эритроцитов (СОЭ) выявлено возрастание до $18,00 (12,25; 23,00)$ мм/час ($p = 0,021$) на 1–2-е сутки заболевания с последующим увеличением до $32,00 (24,25; 38,00)$ мм/час ($p = 0,008$) на 7–8-е сутки заболевания (таблица 2).

При исследовании сывороточного количества общего белка у больных тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1 не установлено статистически значимых различий в концентрации, как в начале заболевания на 1–2-е сутки, так и в динамике (таблица 3). При исследовании значений сывороточной концентрации С-реактивного белка зафиксировано увеличение уровня с 5–6-х суток заболевания в 3,4 раза ($p = 0,021$) до $13 (10,25; 18,25)$ мг/л ($p = 0,009$), что в 4,5 раза выше относительно референсного диапазона (таблица 3). Отмечено увеличение концентрации фибриногена в 1,4 раза на 5–6-е сутки ($p = 0,020$) с дальнейшим двукратным увеличением до уровня $5,55 (5,15; 5,75)$ г/л ($p = 0,008$) относительно референсного диапазона (таблица 3). Выявлено увеличение концентрации билирубина в динамике, начиная с 1–2-х суток заболевания, до значения $22,25 (11,25; 27,75)$ мкмоль/л

Таблица 2.

Показатели общего анализа крови у больных тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1 Me (Q1; Q3)).

Table 2.

Complete blood count in the patients with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia.

Параметры <i>Parameters</i>	Референсные значения <i>Reference values</i>	1-2 сут. Day 1-2	3-4 сут. Day 3-4	5-6 сут. Day 5-6	7-8 сут. Day 7-8
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$) <i>White blood cells</i> ($\times 10^9/\text{L}$)	5,75 (4,12; 8,75)	3,25 (3,05; 3,82) P = 0,001	5,45 (5,07; 6,02) P = 0,011	11,65 (9,45; 13,55) P = 0,006	13,85 (11,25; 17,75) P = 0,001
Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$) <i>Lymphocytes</i> ($\times 10^9/\text{L}$)	2,25 (1,05; 3,75)	0,56 (0,37; 0,61) P = 0,002	0,62 (0,60; 0,74) P = 0,003	0,55 (0,25; 0,60) P = 0,001	0,65 (0,27; 0,88) P = 0,005
Лимфоциты (%) <i>Lymphocytes</i> (%)	29,25(20,00; 38,75)	14,50 (11,75; 15,75) P = 0,015	12,25 (7,25; 15,25) P = 0,002	4,00 (1,25; 4,75) p<0,001	5,55 (2,25; 6,75) p<0,001
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$) <i>Platelets</i> ($\times 10^9/\text{L}$)	198,75(152,25; 288,00)	74,40 (72,55; 131,00) P = 0,002	98,22 (84,22; 110,50) P = 0,007	87,50 (72,25; 118,80) P = 0,006	173,00 (128,25; 189,75) P = 0,432
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (мм/час) <i>Erythrocyte sedimentation rate, mm/h</i>	7,00 (2,25; 14,75)	18,00 (12,25; 23,00) P = 0,021	23,00 (17,75; 25,00) P = 0,017	25,00 (19,25; 28,75) P = 0,010	32,00 (24,25; 38,00) P = 0,008

Примечание:

p – статистическая значимость относительно референсных значений

p – statistical significance as compared with the reference values

(p = 0,006) на 7–8-е сутки (таблица 3). При исследовании концентрации мочевины и креатинина не выявлено статистически значимых изменений указанных параметров (таблица 3).

Обсуждение

Системный воспалительный каскад – один из ведущих патофизиологических механизмов развития критических состояний и органной дисфункции. Само по себе системное воспаление, являясь универсальным патофизиологическим процессом, не всегда приводит к развитию полиорганной недостаточности, однако дисрегуляция молекулярно-клеточных иммунологических взаимодействий защитного геноза в ответ на инфекцию или повреждение может способствовать развитию неконтролируемого системного воспалительного ответа с последующей активацией эндотелия, развитием ДВС-синдрома, микрососудистого тромбоза и органной недостаточности [8, 10, 11, 12]. Полиорганная недостаточность является одной веду-

щих причин высокой летальности среди пациентов в критическом состоянии различного генеза [8]. Нами отмечена высокая частота развития органной дисфункции у больных тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1, наиболее частыми проявлениями которой явились нарушения оксигенации, гемостаза и функции ЦНС, что соответствует литературным данным [13]. Обладая эпителиотропностью, вирус гриппа А/Н1N1 оказывает прямое повреждающее действие на альвеолоциты II типа, что приводит к нарушению выработки сурфактанта и может predispose к развитию дыхательной недостаточности и легочного повреждения. Кроме того, развитию ОРДС способствуют провоспалительные условия в ответ на вирусную инвазию, что в конечном счете усугубляет течение дыхательной недостаточности и ухудшает оксигенацию, как мы можем наблюдать по изменению респираторного коэффициента у данной категории пациентов [7, 13].

На фоне развития системного воспалитель-

Параметры Parameters	Референсные значения Reference values	1-2 сут. Day 1-2	3-4 сут. Day 3-4	5-6 сут. Day 5-6	7-8 сут. Day 7-8
Общий белок (г/л) Total protein (g/L)	70,00 (61,25; 78,00)	68,00 (62,25; 69,00) P = 0,280	72,00 (68,25; 76,50) P = 0,240	74,00 (66,50; 78,00) P = 0,220	66,00 (60,50; 74,00) P = 0,310
С-реактивный белок (СРБ) (мг/л) C-reactive protein (mg/L)	2,90 (0,75; 4,50)	2,10 (1,25; 4,75) P = 0,400	5,25 (3,25; 7,12) P = 0,072	10 (7,12; 12,25) P = 0,021	13 (10,25; 18,25) P = 0,009
Фибриноген (г/л) Fibrinogen (g/L)	2,75 (2,25; 3,80)	2,60 (2,45; 3,25) P = 0,750	2,75 (1,55; 3,25) P = 0,710	3,75 (3,15; 4,75) P = 0,020	5,55 (5,15; 5,75) P = 0,008
Билирубин (мкмоль/л) Bilirubin (μmol/L)	9,75 (2,75; 19,25)	15,50 (5,75; 22,25) P = 0,030	17,75 (10,25; 25,25) P = 0,010	20,50 (9,75; 25,25) P = 0,009	22,25 (11,25; 27,75) P = 0,006
Креатинин (мкмоль/л) Creatinine (μmol/L)	79,00 (62,25; 78,25)	72,00 (64,25; 88,25) P = 0,340	78,00 (69,50; 81,25) P = 0,400	88,00 (76,50; 94,50) P = 0,320	86,00 (74,25; 91,75) P = 0,382
Мочевина (ммоль/л) Urea (μmol/L)	4,85 (3,25; 6,75)	4,20 (3,25; 7,25) P = 0,322	5,10 (3,75; 5,75) P = 0,380	4,90 (3,50; 6,75) P = 0,360	6,75 (4,12; 9,25) P = 0,071

Примечание:

p – статистическая значимость относительно референсных значений

p – statistical significance as compared with the reference values

Таблица 3.

Показатели биохимического анализа крови у больных тяжелой пневмонией при гриппе A/H1N1 Me (Q1; Q3)).

Table 3.

Biochemical profile in the patients with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia.

ного ответа создаются условия для активации и повреждения эндотелия с вовлечением в динамический реактивный каскад системы гемостаза. В ряде исследований показана роль цитокинов, участвующих в регуляции гемостазиологических взаимодействий при инфекции и воспалении: TNFα, IL-1, IL-6 и IL-10 [8,11]. Многофункциональный провоспалительный цитокин TNFα выделяется преимущественно моноцитами – макрофагами, влияет на липидный обмен, иммунитет, кроветворение, гемокоагуляцию и эндотелиальную функцию [12,13]. Увеличение в кровотоке уровня TNFα и IL-1 становится тем механизмом, который запускает каскад основных звеньев у септических пациентов, находящихся в критическом состоянии: увеличение синтеза эндогенного вазодилатора – оксида азота, активация коагуляционного каскада, угнетение фибринолиза, повреждение коллагеновой матрицы легких и повреждение эндотелия сосудов [13]. TNFα и IL-1 приводят к миграции лейкоцитов к очагу воспаления, синтезу ими факторов адгезии (интегрины, селектины), секреции про-

теаз, лейкотриенов, свободных радикалов, эндотелинов. Все это вызывает повреждение эндотелия сосудов и увеличение их проницаемости [14]. Естественные антикоагулянты (протеин С, антитромбин III) угнетаются TNFα. Поскольку цитокины обладают прокоагулянтной активностью, их действие приводит к развитию гиперкоагуляции и ДВС-синдрома, а впоследствии – к полиорганной недостаточности, что, вероятно, мы наблюдаем у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 [13,14]. Наблюдаемое нами нарушение функции ЦНС, вероятно, связано как с развитием острой дыхательной недостаточности и нарушением оксигенации, так и с повреждением эндотелия и развитием микрососудистых тромбозов. Совокупность указанных патогенетических процессов может приводить к острой церебральной недостаточности, как в виде функционального расстройства на фоне отека головного мозга, что может способствовать прогрессированию дыхательной недостаточности, усугубляя состояние, так и к непосредственному повреждению нейронов серого

вещества коры больших полушарий и базальных ядер [13]. Наблюдаемая нами динамика лабораторных параметров воспаления, вероятно, отражает развитие системного воспалительного ответа в провоспалительную фазу ранней стадии тяжелой пневмонии при гриппе А/Н1N1 с переходом к гиперовспалительной системной реакции к 7–8-м суткам заболевания, что вписывается в концепцию синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) и характерно для тяжелого течения вирусных пневмоний [15,16].

Заключение

У больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 динамика воспалительных маркеров отражает развитие системного воспалительного ответа в провоспалительную фазу ранней стадии тяжелой пневмонии с переходом к гиперовспалительной системной реакции к 7–8 суткам, что ассоциировано с высокой частотой развития органной дисфункции. При анализе структуры органной дисфункции наибольшая частота развития недостаточности по системе выявлена в блоках параметров оксигенации, коагуляции, функции ЦНС и гемодинамики.

Литература:

1. Ларина В.Н., Захарова М.И., Бенеvская В.Ф., Голоvко М.Г., Соловьев С.С. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп: этиология, диагностика и алгоритм лечения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(9-1):18-23.
2. Jester B, Uyeki TM, Jernigan DB, Tumpey TM. Historical and clinical aspects of the 1918 H1N1 pandemic in the United States. *Virology*. 2019;15(527):32-37. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.10.019>
3. Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Шукевич Д.Л., Радивилко А.С., Великанова Е.А., Ханова М.Ю. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(1):18-29. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29>
4. Власенко А.В., Евдокимов Е.А., Родионов Е.П. Современные принципы коррекции гипоксии при ОРДС различного генеза. Часть 1. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(3):61-78. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-61-78>
5. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
6. Hsieh MJ, Lee WC, Cho HY, Wu MF, Hu HC, Kao KC, Chen NH, Tsai YH, Huang CC. Recovery of pulmonary functions, exercise capacity, and quality of life after pulmonary rehabilitation in survivors of ARDS due to severe influenza A (H1N1) pneumonitis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(5):643-648. <https://doi.org/10.1111/irv.12566>
7. Hariri LP, North CM, Shih AR, Israel RA, Maley JH, Villalba JA, Vinarsky V, Rubin J, Okin DA, Sclafani A, Alladina JW, Griffith JW, Gillette M, Raz Y, Richards CJ, Wong AK, Ly A, Hung YP, Chivukula RR, Petri CR, Calhoun TF, Brenner LN, Hibbert KA, Medoff BD, Hardin CC, Stone JR, Mino-Kenudson M. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review. *Chest*. 2021;159(1):73-84. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.259>
8. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Черешнев В.А. Сепсис-3: новая редакция – старые проблемы. Анализ с позиции общей патологии. *Инфекция и иммунитет*. 2020;11(4):649-662. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-SAN-1629>
9. Григорьев Е.В., Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Понасенко А.В., Шукевич Д.Л., Матвеева В.Г., Радивилко А.С., Цепокина А.В., Великанова Е.А., Корнелюк Р.А., Ивкин А.А. Митохондриальная ДНК как кандидатный DAMP при критических состояниях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(3):134-143. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-134-143>
10. Рубцов М.С., Шукевич Д.Л. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология*. 2019;4:20-30. <https://doi.org/anaesthesiology201904120>
11. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Лазарева М.А. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе. *Медицинская иммунология*. 2014;16(2):173-182.
12. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. *Сеченовский вестник*. 2020;11(2):50-61. [https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020;11\(2\):50-61](https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020;11(2):50-61)
13. Романова Е.Н., Серебрякова О.М., Говорин А.В., Филев А.П. Полиорганная дисфункция у больных гриппом H1N1/09, осложненным пневмонией. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017;1:107-116.
14. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., Власенко А.В., Еременко А.А., Заболотских И.Б., Зильбер А.П., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Лейдерман И.Н., Мазурок В.А., Николаенко Э.М., Проценко Д.Н., Солодов А.А. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;2:5-39. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>
15. Клинические рекомендации Групп у взрослых. 2019. Ссылка активна на 27.02.2022 https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=604_
16. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.2021) Ссылка активна 27.02.2022. https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/049/629/original/Временные_MP_COVID-19_03.03.2020_%28версия_3%29_6-6.pdf?1583255386

References:

1. Larina VN, Zakharova MI, Benevskaya VF, Golovko MG, Soloviev SS. Acute respiratory viral infections and influenza: etiology, diagnosis and treatment algorithm. *RMJ. Russian Medical Journal*. 2019;9(1):P18-23. (In Russ.)
2. Jester B, Uyeki TM, Jernigan DB, Tumpey TM. Historical and clinical aspects of the 1918 H1N1 pandemic in the United States. *Virology*. 2019;15(527):32-37. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.10.019>
3. Grigoryev EV, Matveeva VG, Shukevich DL, Radivilko AS, Velikanova EA, Khanova MYu. Induced immunosuppression in critical care: diagnostic opportunities in clinical practice. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1):18-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29>
4. Vlasenko AV, Evdokimov EA, Rodionov EP. Contemporary principles of hypoxia management in case of ARDS of various origin. Part 1. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(3):61-78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-61-78>
5. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
6. Hsieh MJ, Lee WC, Cho HY, Wu MF, Hu HC, Kao KC, Chen NH, Tsai

- YH, Huang CC. Recovery of pulmonary functions, exercise capacity, and quality of life after pulmonary rehabilitation in survivors of ARDS due to severe influenza A (H1N1) pneumonitis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(5):643-648. <https://doi.org/10.1111/irv.12566>
7. Hariri LP, North CM, Shih AR, Israel RA, Maley JH, Villalba JA, Vinarsky V, Rubin J, Okin DA, Sclafani A, Alladina JW, Griffith JW, Gillette MA, Raz Y, Richards CJ, Wong AK, Ly A, Hung YP, Chivukula RR, Petri CR, Calhoun TF, Brenner LN, Hibbert KA, Medoff BD, Hardin CC, Stone JR, Mino-Kenudson M. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review. *Chest*. 2021;159(1):73-84. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.259>
 8. Gusev EYU, Zotova NV, Chereshevnev VA. Sepsis-3: New edition - old problems. analysis from the perspective of general pathology. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;11(4):649-662. (In Russ). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-SAN-1629>
 9. Grigoriev EV, Salakhov RR, Golubenkov MV, Ponasenkov AV, Shukevich DL, Matveeva VG, Radivilko AS, Tsepokina AV, Velikanova EA, Kornelyuk RS, Ivkin AS. Mitochondrial DNA as DAMP in critical conditions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(3):134-143. (In Russ). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-134-143>
 10. Rubtsov MS, Shukevich DL. Modern extracorporeal methods for critical conditions caused by systemic inflammatory response (review). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019;4:20-30. (In Russ). <https://doi.org/anaesthesiology201904120>
 11. Gusev EYu, Zotova NV, Lazareva MA. Cytokine response and other differences between critical phases of sepsis-associated systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia)*. 2014;16(2):173-182. (In Russ).
 12. Bolevich SB, Bolevich SS. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov Medical Journal*. 2020;11(2):50-61. (In Russ). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>
 13. Romanova E.N., Serebrjakova O.M., Govorin A.V., Filev A.P. Multiple organ dysfunction in patients with influenza h1n1 / 09, complicated by pneumonia. *Transbaikalian medical bulletin*. 2017;1:107-116. (In Russ).
 14. Yaroshetskiy AI, Gritsan AI, Avdeev SN, Vlasenko AV, Eremenko AA, Zabolotskikh IB, Zilber AP, Kirov MYu, Lebedinsky KM, Leiderman IN, Mazurok VA, Nikolaenko EM, Protchenko DN, Solodov AA. Diagnostics and intensive care of acute respiratory distress syndrome. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2020;2:5-39. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>
 15. Klinicheskie rekomendatsii Gripp u vzroslykh. Minzdrav RF. 2019. (In Russ). Available at: https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=604_1 Accessed: 22 February 2022.
 16. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 11 (07.05.2021). (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/669/original/%D0%98%D0%B D%D1%84%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0_COVID-19_v10.pdf. Accessed: 22 February 2022.

Сведения об авторах

Малыарчиков Андрей Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой симуляционно-тренингового обучения ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: сбор и анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-0559-797X

Шаповалов Константин Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: дизайн исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-3485-5176

Морозова Евгения Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры симуляционно-тренингового обучения ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-2481-5189

Лукьянов Сергей Анатольевич, кандидат медицинских наук, главный врач ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Забайкальского края (672042, Россия, г. Чита, ул. Труда, д. 21).

Вклад в статью: сбор данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-7997-9116

Казанцева Людмила Сергеевна, заведующая ОРИТ ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Забайкальского края (672042, Россия, г. Чита, ул. Труда, д. 21).

Вклад в статью: сбор данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-9816-9714

Authors

Dr. Andrey V. Malyarchikov, MD, PhD, Head of Simulation Training Department, Chita State Medical Academy (39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-0559-797X

Prof. Konstantin G. Shapovalov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy (39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3485-5176

Dr. Evgenia I. Morozova, MD, PhD, Assistant Professor, Simulation Training Department, Chita State Medical Academy (39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2481-5189

Dr. Sergey A. Lukyanov, MD, PhD, Head of Regional Clinical Infectious Diseases Hospital (21, Truda Street, Chita, 672042, Russian Federation).

Contribution: collected the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7997-9116

Dr. Lyudmila S. Kazantseva, MD, Head of the Intensive Care Unit, Clinical Infectious Diseases Hospital (21, Truda Street, Chita, 672042, Russian Federation).

Contribution: collected the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9816-9714

Статья поступила: 22.02.2022 г.

Принята в печать: 10.03.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 22.02.2022

Accepted: 10.03.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.