



ГЕМОСТАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ГРИППОМ

Э.И. Насырова¹, Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, Г.Ф. Мингазова²

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

²Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова, Казань, Россия

Hemostasis in patients with influenza

E.I. Nasyrova¹, Kh.S. Khaertynov¹, V.A. Anokhin¹, G.F. Mingazova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after professor A.F. Agafonov, Kazan, Russia

Резюме

Грипп – наиболее актуальная острая респираторная вирусная инфекция, что обуславливается высокой заболеваемостью, развитием тяжелых форм заболевания и осложнений. Хронические сердечно-сосудистые заболевания сопровождаются дисфункцией эндотелия и являются факторами риска развития тяжелых форм гриппа и неблагоприятного прогноза. Учитывая значимую роль нарушений в системе гемостаза в развитии сердечно-сосудистой патологии при тяжелых формах инфекционных заболеваний, представляется актуальным изучение состояния гемостаза при гриппе.

Цель: оценка состояния гемостаза у взрослых пациентов с осложненными и неосложненными формами гриппа.

Материалы и методы: проведен анализ историй болезни 64 пациентов с гриппом в возрасте от 19 до 90 лет, находившихся на стационарном лечении в Республиканской клинической инфекционной больнице им. профессора А.Ф. Агафонова в период с 1.12.2023 по 1.03.2024. Медиана возраста пациентов составила 65 лет. У 61 пациента (95 %) был диагностирован грипп А, в большинстве случаев (50 человек) обусловленный вирусом гриппа A/H1N1, в 11 – вирусом гриппа A/H3N2. У 3 пациентов (5 %) был диагностирован грипп В. У 32 больных (50 %) грипп осложнился пневмонией, диагноз которой был установлен по результатам проведенной компьютерной томографии органов грудной клетки. Хронические сердечно-сосудистые заболевания регистрировались у 45 пациентов (70 %). Оценка системы гемостаза проводилась по количеству в крови тромбоцитов, уровню Д-димера, значениям протромбинового времени, протромбинового индекса, МНО и АЧТВ.

Результаты: было установлено, что острый период гриппа сопровождается повышением в крови уровня Д-димера, значения которого статистически значимо отличались от показателя группы контроля. Медиана Д-димера у пациентов с гриппом была в 4,9 раза выше, чем в контрольной группе ($p=0,000$). Уровень Д-димера у пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, был в 2,5 раза выше по сравнению с больными без указанной патологии ($p=0,02$). У больных гриппом, осложненной пневмонией, медиана Д-димера была в 3,8 раза выше по сравнению с пациентами без пневмонии ($p=0,0009$). Среди умерших пациентов медиана

Abstract

Influenza remains the most significant acute respiratory viral infection due to its high incidence rate, potential for severe disease progression, and complications. Chronic cardiovascular diseases, which are associated with endothelial dysfunction, represent risk factors for severe influenza outcomes and poor prognosis. Given the important role of hemostatic disorders in the development of cardiovascular pathology during severe infectious diseases, studying hemostasis in influenza appears highly relevant.

Research Objective: To evaluate hemostatic parameters in adult patients with complicated and uncomplicated influenza.

Materials and Methods. We analyzed medical records of 64 influenza patients aged 19 to 90 years hospitalized at the Professor A.F. Agafonov Republican Clinical Infectious Diseases Hospital (GAUZ "RKIB") between December 1, 2023, and March 1, 2024. The median patient age was 65 years. Influenza A was diagnosed in 61 patients (95 %), predominantly caused by A/H1N1 (50 cases) and A/H3N2 (11 cases). Three patients (5 %) had influenza B. Pneumonia, confirmed by chest CT, complicated influenza in 32 patients (50 %). Chronic cardiovascular diseases were present in 45 patients (70 %). Hemostasis was assessed through platelet count, D-dimer level, prothrombin time (PT), prothrombin index (PTI), INR, and aPTT.

Results. The acute phase of influenza was associated with elevated D-dimer levels, which were significantly higher than in the control group ($p=0.000$). The median D-dimer in influenza patients was 4.9 times higher than controls. Patients with pre-existing cardiovascular disease had 2.5-fold higher D-dimer levels compared to those without ($p=0.02$). Influenza patients with pneumonia showed 3.8-fold higher median D-dimer levels versus those without pneumonia ($p=0.0009$). Non-survivors had 2.8-fold higher admission D-dimer levels than survivors ($p=0.003$). A D-dimer level >3000 ng/mL in influenza-associated pneumonia correlated with high mortality risk ($p<0.05$).

Conclusion. Patients with influenza complicated by pneumonia exhibit elevated D-dimer levels, creating a prothrombotic state that predisposes to thrombotic complications.

Д-димера при госпитализации была в 2,8 раза выше по сравнению с выжившими ($p=0,003$). Уровень Д-димера выше 3000 нг/мл у пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, ассоциировался с высоким риском летального исхода ($p<0,05$).

Заключение: у пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, отмечается повышение в крови уровня Д-димера, что создает условия для развития тромботических осложнений.

Ключевые слова: грипп, пневмония, гемостаз, Д-димер.

Key words: influenza, pneumonia, hemostasis, D-dimer.

Введение

Среди острых респираторных вирусных инфекций наибольшую актуальность представляет грипп, что обуславливается высокой заболеваемостью, развитием тяжелых форм заболевания и осложнений [1, 2]. Хорошо известно, что вирус гриппа может индуцировать поражение не только клеток эпителия респираторного тракта, но и клеток эндотелия сосудов, кардиомиоцитов [3]. Тропность вирусов гриппа к эндотелиальным клеткам и кардиомиоцитам обуславливает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [3–6]. Известно, что сезонные подъемы заболеваемости гриппом сопровождаются увеличением частоты возникновения инфаркта миокарда, инсульта [7], а также других сердечно-сосудистых осложнений — миокардита, нарушений ритма сердца, обострений хронической сердечной недостаточности [8, 9]. В период пандемии гриппа А 2009/2010 гг. осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы регистрировались у 4,9% госпитализированных пациентов с гриппом и у 46% больных, находившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии [10]. Значимая роль в развитии сердечно-сосудистых событий при гриппе отводится нарушениям в системе гемостаза, развитию которых способствуют активация тромбоцитов, чрезмерный воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция [11]. С другой стороны, хронические сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет также сопровождаются дисфункцией эндотелия и являются факторами риска развития тяжелых форм гриппа [12]. Традиционно вирус-индуцированное повреждение эндотелиальных клеток при гриппе ассоциируется с развитием тромбоцитопении и геморрагического синдрома, проявляющегося в виде носовых кровотечений, геморрагической сыпи на коже и слизистых оболочках и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [3, 11]. В то же время развивающаяся при тяжелых и осложненных формах гриппа гипервоспалительная реакция, а также активация тромбоцитов и эндотелиальная дисфункция могут стать причиной увеличения прокоагулянтного по-

тенциала крови и тромбообразования [11]. В исследовании, проведенном Stals M.A.M. et al., было показано, что частота формирования тромбов при гриппе составляет 11% [13]. Учитывая значимую роль эндотелиальной дисфункции и нарушений в системе гемостаза в развитии сердечно-сосудистой патологии при тяжелых формах инфекционных заболеваниях, представляется актуальным изучение состояния гемостаза при гриппе.

Цель исследования — оценка состояния гемостаза у взрослых пациентов с осложненными и неосложненными формами гриппа.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ историй болезни 64 пациентов с гриппом в возрасте от 19 до 90 лет, находившихся на стационарном лечении в Республиканской клинической инфекционной больнице им. профессора А.Ф. Агафонова (РКИБ) в период с 1.12.2023 по 1.03.2024. Медиана возраста пациентов составила 65 лет. Диагноз грипп был выставлен на основании клинико-анамнестических данных, подтвержден детекцией в смывах из носоглотки РНК вирусов гриппа А и В. У 61 пациента (95%) был диагностирован грипп А, в большинстве случаев (50 человек) обусловленный вирусом гриппа А/H1N1, в 11 — вирусом гриппа А/H3N2. У 3 пациентов (5%) был диагностирован грипп В. В 38 случаях (59%) была диагностирована среднетяжелая форма заболевания, в 26 (41%) — тяжелая. У 32 больных (50%) грипп осложнился пневмонией, диагноз которой был установлен по результатам проведенной компьютерной томографии органов грудной клетки. Все пациенты в стационаре получали противовирусную (осельтамивир), антибактериальную и инфузионную терапию. 6 больных находились на искусственной вентиляции легких. Коморбидные состояния отмечались у 57 (89%) пациентов: наиболее часто — гипертоническая болезнь (54,6%), фибрилляция предсердий (15,6%) и сахарный диабет (19%), реже — гипотиреоз, интерстициальное заболевание легких, бронхэкстatische болезнь и рак молочной железы. Хронические сердечно-сосудистые заболевания регистрировались

у 45 пациентов (70%). Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) выявлена у 11 пациентов (17%), из них в 6 случаях — тяжелая тромбоцитопения (менее $50 \times 10^9/\text{л}$). Повышение уровня Д-димера в крови выше 440 нг/мл отмечалось у 46 больных (72%). У 6 пациентов с пневмонией наступил летальный исход.

Оценка системы гемостаза проводилась по количеству в крови тромбоцитов, показателю уровня Д-димера, значениям протромбинового времени, протромбинового индекса, международного нормализованного отношения (МНО) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Анализ изучаемых параметров проводился в день госпитализации. Оценка уровня в крови Д-димера осуществлялась при госпитализации и перед исходом заболевания.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием статистической программы Statistica for Windows 6,1 (Statsoft, Tulsa, OK, USA). Для определения статистически значимых различий между сравниваемыми группами использовали критерий Манна — Уитни. Для сравнения категориальных данных был применен критерий χ^2 Пирсона. Для оценки связи 2 признаков (r) использовали непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Используя таблицы сопряженности, рассчитывали отношение шансов (OR), чувствительность (Se); специфичность (Sp); прогностическую ценность положительного результата теста (PV+); прогноз-

тическую ценность отрицательного результата теста (PV-); показатели отношения правдоподобия (LR) для положительного и отрицательного результатов; относительный риск.

Результаты исследования

Было установлено, что острый период гриппа сопровождается снижением в периферической крови количества тромбоцитов и повышением уровня Д-димера, значения которого статистически значимо отличались от показателя группы контроля. При этом медиана Д-димера у пациентов с гриппом была в 4,9 раза выше, чем в контрольной группе (табл. 2).

Далее нами был проведен корреляционный анализ между уровнем СРБ и показателями системы гемостаза. Была установлена заметная корреляционная связь между значениями СРБ и Д-димера в крови ($r = 0,52$; $p = 0,000$). Корреляции между уровнем СРБ и другими показателями гемостаза не выявлено.

Учитывая значительное количество пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (70%), возможное их влияние на развитие эндотелиальной дисфункции, был проведен сравнительный анализ показателей гемостаза с учетом сопутствующей патологии. Различия в показателях системы гемостаза были выявлены только со стороны одного показателя — Д-димера, уровень которого у пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, был в 2,5 раза выше по сравнению с больными без указанной патологии ($p = 0,02$) (табл. 3). При этом медиана

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с гриппом

Параметр	Пациенты с гриппом (n=64)	Контрольная группа (n=20)	Значимость
Возраст (лет), Мe [МКР]	65 [55,5–76,5]	63 [59,5–68,5]	0,8
Пол женский, абс. (%)	31 (48)	12 (60)	$\chi^2 = 0,8$; $p = 0,3$
День госпитализации, Мe [МКР]	3 [3–6]	—	
Пневмония, абс. (%)	32 (50)	—	
Сопутствующие заболевания, абс. (%):			
— гипертоническая болезнь	57 (89)	17 (85)	
— фибрилляция предсердий	35 (54,6)	8 (40)	$\chi^2 = 1,31$; $p = 0,25$
— ожирение	10 (15,6)	—	
— гипотиреоз	3 (4,6)	1 (5)	$\chi^2 = 0,0$; $p = 0,95$
— сахарный диабет	8 (12,5)	1 (5)	$\chi^2 = 0,89$; $p = 0,34$
— рак молочной железы	12 (19)	3 (15)	$\chi^2 = 0,14$; $p = 0,7$
— бронхэститическая болезнь	2 (3,1)	—	
— интерстициальное заболевание легких	1 (1,5)	—	
Лейкоциты (абс.), $\times 10^9/\text{л}$, Мe [МКР]	6,7 [4,9–8,05]	5,4 [4,3–6,55]	0,05
Нейтрофилы (абс.), $\times 10^9/\text{л}$, Мe [МКР]	4,95 [3,15–6,5]	2,6 [1,95–3,55]	0,000
C-реактивный белок (абс.), $\times 10^9/\text{л}$, Мe [МКР]	61,15 [13–104,65]	2 [2–2]	$p = 0,000$

χ^2 — хи-квадрат, p — уровень статистической значимости.

Таблица 2

Показатели гемостаза у пациентов с гриппом при госпитализации (Ме, МКР)

Параметры	Пациенты с гриппом (n=64)	Контрольная группа (n=20)	p
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	185,5 [158,5 – 228,5]	240,5 [214,5 – 263]	0,0003
Протромбиновое время, с	11,4 [10,8 – 12,8]	10,85 [10,5 – 13,1]	0,3
ПТИ, %	96,5 [85,3 – 101,9]	101,4 [83,6 – 104,3]	0,3
МНО, ЕД	1,045 [0,9 – 1,1]	0,98 [0,9 – 1,08]	0,04
АЧТВ, с	26,9 [24,9 – 30,1]	27,9 [23,7 – 32,5]	0,8
Д-димер, нг/мл	861,55 [351,5 – 2208]	174 [106,3 – 256]	0,000

ПТИ – протромбиновый индекс, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, p – уровень статистической значимости.

Таблица 3

Показатели гемостаза у пациентов с гриппом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (Ме, МКР)

Параметры	Пациенты с гриппом (n=64)		p
	имевшие сердечно-сосудистые заболевания (n=45)	не имевшие сердечно-сосудистую патологию (n=19)	
Возраст	69 [65 – 82]	43 [34 – 58]	0,000
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	183 [158 – 231]	188 [159 – 211]	0,8
Протромбиновое время, с	11,5 [10,9 – 13,3]	11,3 [10,5 – 11,7]	0,1
ПТИ, %	96,1 [82,4 – 100,9]	97,3 [94 – 104,8]	0,1
МНО, ЕД	1,05 [0,99 – 1,19]	1,03 [0,98 – 1,09]	0,5
АЧТВ, с	26,7 [24,8 – 30,4]	27,4 [25,3 – 29,7]	0,9
Д-димер, нг/мл	1116 [442 – 2907]	442 [280 – 1313]	0,02

Обозначения те же, что и в таблице 2.

возраста пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями была статистически значимо выше, чем у больных без коморбидной патологии ($p=0,000$).

Как известно, с возрастом отмечается повышение уровня Д-димера в крови. Из-за сравнительно небольшой выборки пациентов определение уровня Д-димера в различных возрастных группах нами не проводилось.

Ровно у половины пациентов (32 человека) грипп осложнился пневмонией. Было установлено, что

у больных гриппом, осложненным пневмонией, уровень Д-димера был в 3,8 раза выше по сравнению с пациентами без пневмонии ($p=0,0009$) (табл. 4).

Учитывая статистически значимое повышение уровня Д-димера в крови у пациентов с гриппом в остром периоде заболевания, особенно в случаях развития пневмонии, проведен анализ данного показателя среди выживших и умерших пациентов, у которых грипп осложнился развитием пневмонии. Характеристика выживших и умерших пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 4

Показатели гемостаза у пациентов с гриппом без пневмонии и с пневмонией (Ме, МКР)

Параметры	Грипп, осложненный пневмонией (n=32)	Грипп без пневмонии (n=32)	p
Возраст	66 [61,5 – 79,5]	59 [52 – 74,5]	0,1
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	193,5 [158 – 249]	178 [158,5 – 203,5]	0,1
Протромбиновое время, с	11,45 [10,8 – 13,1]	11,2 [10,8 – 12,4]	0,6
ПТИ, %	96,1 [84 – 101,9]	98,2 [88 – 101,9]	0,6
МНО, ЕД	1,05 [0,99 – 1,2]	1,02 [0,98 – 1,13]	0,5
АЧТВ, с	28,1 [25,3 – 30,1]	25,8 [24,4 – 30,3]	0,5
Д-димер, нг/мл	1768,5 [712 – 3358,5]	467,5 [306 – 937]	0,0009

Обозначения те же, что и в таблицах 2, 3.

Таблица 5

Характеристика выживших и умерших пациентов с гриппом

Параметр	Выжившие пациенты с гриппом, осложнившимся пневмонией (n = 26)	Умершие пациенты (n = 6)	Значимость
Возраст (лет), Ме [МКР]	66 [57–76]	79,5 [65–85]	p = 0,15
Пол женский, абс. (%)	15 (58)	4 (66)	$\chi^2 = 0,16$; p = 1,0
День госпитализации, Ме [МКР]	2 [3–6]	4 [3–5]	p = 0,59
Сопутствующие заболевания, абс. (%):			$\chi^2 = 1,36$; p = 0,34
– гипертоническая болезнь	25 (96)	6 (100)	$\chi^2 = 0,16$; p = 1,0
– фибрилляция предсердий	15 (57)	4 (66)	$\chi^2 = 0,01$; p = 1,0
– ожирение	8 (30)	2 (33)	
– гипотиреоз	1 (3)	—	
– сахарный диабет	5 (19)	—	
– рак молочной железы	2 (7)	2 (33)	$\chi^2 = 2,93$ p = 0,15
– интерстициальное заболевание легких	1 (3)	—	
	1 (3)	—	

Обозначения те же, что и в таблице 1.

Статистически значимых различий в возрасте пациентов, частоте наиболее распространенных коморбидных заболеваний (гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий) между выжившими и умершими пациентами выявлено не было.

Было установлено, что медиана Д-димера в группе умерших пациентов при госпитализации была в 2,8 раза выше по сравнению с выжившими (p = 0,003) (табл. 6). Перед исходом заболевания в группе умерших пациентов уровень Д-димера заметно возрастал по сравнению с показателями при госпитализации, медиана его была выше по сравнению с выжившими в 4,9 раза.

Далее проведена оценка операционных характеристик диагностического теста «Д-димер» в оценке риска летального исхода при госпитализации. Данные представлены в таблице 7.

Как видно из данных таблицы 7, уровень Д-димера выше 3000 нг/мл у пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, ассоциируется с высоким риском летального исхода (p < 0,05). При этом положительный результат теста на Д-димер был максимально правдоподобен (LR+ = 2,5), что позволяет рассматривать его как достаточно надежный.

Обсуждение

Еще в 1930-е гг. было установлено, что во время сезонов гриппа отмечается увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Последующие исследования показали, что сезонные подъемы заболеваемости гриппом сопровождаются увеличением частоты развития инфаркта миокарда (ИМ), инсультов и венозно-тромбоэмболии.

Таблица 6

Показатели Д-димера (нг/мл) в крови у выживших и умерших пациентов с гриппом, осложненным пневмонией (Ме, МКР)

Период заболевания	Выжившие (n = 26)	Умершие (n = 6)	p
При госпитализации	1404 [472–2907]	4041 [2318–4584]	0,01
Перед исходом заболевания	1156 [437–2656]	5655 [4716–10632]	0,01

Таблица 7

Уровень Д-димера и риск летальности при гриппе, осложненном пневмонией, при госпитализации

Д-димер	Se	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	OR 95% ДИ	p
Порог отсечения (> 3000 нг/мл)	66	84	0,33	0,13	2,5	0,7	11 [1,4–81,6]	<0,05

OR – отношение шансов, PPV – прогностическое значение положительного результата теста, NPV – прогностическое значение отрицательного результата теста, Se – чувствительность теста, Sp – специфичность теста, LR+ – отношение правдоподобия положительного результата теста, LR- – отношение правдоподобия отрицательного результата теста, p – уровень статистической значимости.

ческих осложнений (ВТЭО) [7, 15], причем высокий риск развития ИМ отмечается в течение первых 7 дней заболевания [7]. Частота развития ИМ и инсультов при гриппе составляет 12,7% и 13,4% соответственно [7], ВТЭО – 9,37% [15]. Другие регистрируемые сердечно-сосудистые осложнения гриппа – миокардит, нарушения ритма сердца (фибрилляции предсердий, желудочков, атрио-вентрикулярные блокады) [15–18]. Основные причины развития сердечно-сосудистых событий включают: тропность вирусов гриппа к эндотелиальным клеткам [4, 5, 15], кардиомиоцитам, проводящей системе сердца (клетки Пуркинье) [6], избыточную воспалительную реакцию организма и эндотелиальную дисфункцию, способствующие увеличению протромботического потенциала [11].

Как известно, ключевая роль в системе гемостаза отводится тромбоцитам, активация которых сопровождается привлечением в зону повреждения эндотелия клеток врожденного иммунитета (моноцитов, нейтрофилов), синтезом различных провоспалительных цитокинов и повышенной экспрессией тканевого фактора, индуцирующего процесс свертывания крови по внешнему пути [11]. При этом чрезмерно выраженная воспалительная реакция организма является ключевым фактором, способствующим развитию эндотелиальной дисфункции и тромбообразования [19]. В математической модели по оценке риска развития сердечно-сосудистых событий при гриппе, предложенной McCarthy Z. et al., показана связь между воспалительной реакцией и свертыванием крови [20]. Было установлено, что пороговый уровень фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), необходимый для инициации экспрессии ТФ, составляет 27,36 пг/мл [20].

В исследовании Z.F. Wang et al. было показано, что тяжелые формы гриппа сопровождаются повышением в крови уровня Д-димера, значения которого коррелировали с индексом гипоксемии [21]. В проведенном нами исследовании было установлено, что острый период гриппа характеризуется нарушениями в системе гемостаза, проявляющимися снижением в крови количества тромбоцитов у 17% пациентов и повышением уровня Д-димера в 72% случаев. Тромбоцитопения при гриппе ассоциируется с тяжелыми формами заболевания, выраженное снижение числа тромбоцитов в крови может сопровождаться развитием геморрагического синдрома в виде кровоизлияний в кожу, легкие, кишечник, другие органы [11]. В нашем исследовании тяжелая тромбоцитопения (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) отмечалась в 6 случаях, однако клинических проявлений геморрагического синдрома выявлено не было. Основная причина снижения количества тромбоцитов в крови при гриппе – поглощение их макрофагами и гепатоцитами, проис-

ходящее вследствие удаления сиалогликанов с поверхности тромбоцитов нейроминидазами вируса гриппа после интранализации [22].

Как уже было отмечено, нарушения в коагулограмме у больных гриппом проявлялись повышением уровня Д-димера, причем наиболее высокие значения Д-димера отмечались у пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, у которых медиана данного показателя была в 3,8 раза выше по сравнению с больными без пневмонии. Значимую роль в развитии нарушений в системе гемостаза и повышении уровня Д-димера в крови играет воспалительная реакция, с которой ассоциируется развитие эндотелиальной дисфункции и тромбообразование [11, 19]. Наши результаты подтверждают этот вывод: у пациентов с гриппом выявлена прямая корреляционная связь между уровнем в крови С-реактивного белка и Д-димера. Как известно, повышение значений Д-димера в крови – предиктор развития тромботических состояний [23]. Д-димер является продуктом деградации фибрина, определение которого в крови в клинической практике традиционно используется для диагностики тромботических состояний – тромбозов глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и синдрома ДВС [21]. В период пандемии COVID-19 у пациентов с COVID-19 отмечалось значительное повышение в крови этого маркера [24], высокие значения которого ассоциировались с тяжестью заболевания и плохим прогнозом [25]. Возможно ли по аналогии с COVID-19 использовать Д-димер в качестве предиктора неблагоприятного прогноза при гриппе? Учитывая схожесть патофизиологических процессов при гриппе и COVID-19, тропность возбудителей обеих вирусных инфекций к эндотелиальным клеткам с развитием эндотелиальной дисфункции и тромботических осложнений [13], ответ будет утвердительным. В проведенном нами исследовании наиболее высокие значения Д-димера регистрировались именно среди умерших пациентов (медиана при госпитализации была в 2,8 раза выше по сравнению с выжившими пациентами). При этом вероятность летального исхода (OR), оцененная нами при госпитализации, была в 11 раз выше при уровне Д-димера более 3000 нг/мл. Перед исходом заболевания уровень Д-димера еще более возрастал, медиана его превышала аналогичный показатель среди выживших пациентов уже в 4,9 раза! В ретроспективном исследовании, проведенном Bai Y. et al. было показано, что Д-димер является независимым фактором риска смертности от пневмонии, вызванной гриппом A у госпитализированных пациентов, а определение в крови Д-димера с ферритином может повысить прогностическую ценность шкал PSI (от англ. – *pneumonia severity index*), CURB-65 (от англ. – *confusion, creat, respiratory rate, blood*)

и PIRO-CAP (от англ. — *predisposition, infection, response, organ dysfunction – community-acquired pneumonia*), традиционно используемых для определения прогноза у пациентов с внебольничной пневмонией [26].

Значимая роль в развитии эндотелиальной дисфункции и тромботических осложнений отводится хронической сердечно-сосудистой патологии — гипертонической болезни, атеросклерозу, сахарному диабету, нарушениям ритма сердца [27]. Факторами риска развития тромбозов у пациентов с гриппом являются ожирение [14] и мужской пол [28]. В нашем исследовании количество мужчин и женщин в группе больных гриппом было примерно равным, при этом у 89% пациентов регистрировались различные сопутствующие заболевания, большинство из которых составили болезни системы кровообращения. При этом сердечно-сосудистые заболевания регистрировались преимущественно у лиц пожилого возраста. Уровень Д-димера у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией был в 2,5 раза выше по сравнению с больными без указанной патологии, что указывает на необходимость учета коморбидной патологии у пациентов с гриппом и рассмотрения вопроса о проведении им антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. В исследовании Qiu X. et al. было показано, что использование аспирина и статинов снижает риск тромбозов у пациентов с тяжелыми формами гриппа [14]. И последнее. Как известно, с возрастом уровень Д-димера в крови увеличивается [29]. В исследовании Hargre P.L. et al. было показано, что медиана Д-димера в возрасте от 40 до 60 лет составляет 387 нг/мл, а у лиц возрастной группы 60–80 лет — 854 нг/мл [29]. Вследствие сравнительно небольшой выборки пациентов определение уровня Д-димера в различных возрастных группах нами не проводилось. Это будет целью наших дальнейших исследований.

Заключение

Проведенные нами исследования показали, что у пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, отмечается повышение в крови уровня Д-димера, что создает условия для развития тромботических осложнений. Наиболее высокие значения Д-димера регистрировались среди умерших пациентов. Уровень Д-димера выше 3000 нг/мл у пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, ассоциировался с летальным исходом.

Работа выполнена за счет гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым ученым и молодежным научным коллективам на проведение научных исследований в наиболее перспективных и значимых для развития Республики Татарстан областях в 2024 г.

Литература

1. Lemaitre M., Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic //BMC infectious diseases. — 2010. — Т. 10. — С. 1-5. URL: <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.05.016>.
2. Troeger C. E. et al. Mortality, morbidity, and hospitalizations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 //The Lancet respiratory medicine. — 2019. — Т. 7. — №. 1. — С. 69-89. URL: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30496-X](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30496-X).
3. Марченко В. А., Жилинская И. Н. Активация и дисфункция эндотелия кровеносных сосудов при инфекции, вызванной вирусами гриппа типа А (*Alphainfluenzavirus influenzae*) //Вопросы вирусологии. — 2024. — Т. 69. — №. 6. — С. 465-478. URL: <http://doi.org/10.36233/0507-4088-264>.
4. Armstrong S. M., Darwish I., Lee W. L. Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection //Virulence. — 2013. — Т. 4. — №. 6. — С. 537-542. URL: <http://doi.org/10.4161/viru.25779>.
5. Short K. R., Kuiken T., Van Riel D. Role of endothelial cells in the pathogenesis of influenza in humans //The Journal of Infectious Diseases. — 2019. — Т. 220. — №. 11. — С. 1859-1860. URL: <http://doi.org/10.1093/infdis/jiz349>.
6. Filgueiras-Rama D. et al. Human influenza A virus causes myocardial and cardiac-specific conduction system infections associated with early inflammation and premature death //Cardiovascular research. — 2021. — Т. 117. — №. 3. — С. 876-889. URL: <http://doi.org/10.1093/cvr/cvaa117>.
7. Warren-Gash C. et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland //European Respiratory Journal. — 2018. — Т. 51. — №. 3. URL: <http://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017>.
8. Ишмурзин Г.П. и др. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при респираторных вирусных инфекциях // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. — 2022. — Т. 37. — №. 4. — С. 31-37. URL: <http://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-31-37>.
9. Kwong J. C. et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection //New England Journal of Medicine. — 2018. — Т. 378. — №. 4. — С. 345-353. URL: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1702090>.
10. Chacko B. et al. Cardiac manifestations in patients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection needing intensive care //Journal of critical care. — 2012. — Т. 27. — №. 1. — С. 106-116. e6. URL: <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.05.016>.
11. Schrottmaier W. C. et al. Platelets in viral infections—brave soldiers or Trojan horses //Frontiers in Immunology. — 2022. — Т. 13. — С. 856713. URL: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.856713>.
12. Chow E. J., Doyle J. D., Uyeki T. M. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment //Critical Care. — 2019. — Т. 23. — С. 1-11. URL: <http://doi.org/10.1186/s13054-019-2491-9>.
13. Stals M. A. M. et al. Risk of thrombotic complications in influenza versus COVID-19 hospitalized patients //Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. — 2021. — Т. 5. — №. 3. — С. 412-420. URL: <http://doi.org/10.1002/rth2.12496>.
14. Collins S. D. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics //Public Health Reports (1896-1970). — 1932. — С. 2159-2179.
15. Qiu X. et al. Thrombosis in Critically Ill Influenza Patients: Incidence and Risk Factors //Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. — 2024. — Т. 30. — С. 10760296241278615. URL: <http://doi.org/10.1177/10760296241278615>.

16. Chang T. Y. et al. The association between influenza infection, vaccination, and atrial fibrillation: A nationwide case-control study //Heart rhythm. — 2016. — Т. 13. — №. 6. — С. 1189-1194. URL: <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.01.026>.
17. Ukimura A. et al. A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan //Circulation Journal. — 2010. — Т. 74. — №. 10. — С. 2193-2199. URL: <http://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0452>.
18. Ergle K., Gooden J. Y., Ahmed M. M. High-grade atrioventricular block associated with acute influenza //Texas Heart Institute Journal. — 2020. — Т. 47. — №. 3. — С. 220-223. URL: <http://doi.org/10.14503/THIJ-18-6658>.
19. Fodor A. et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19—Mechanisms and Therapeutic Targets //Oxidative medicine and cellular longevity. — 2021. — Т. 2021. — №. 1. — С. 8671713.
20. McCarthy Z. et al. Modelling the linkage between influenza infection and cardiovascular events via thrombosis //Scientific reports. — 2020. — Т. 10. — №. 1. — С. 14264. URL: <http://doi.org/10.1038/s41598-020-70753-0>.
21. Wang Z. F. et al. Serum D-dimer changes and prognostic implication in 2009 novel influenza A (H1N1) //Thrombosis research. — 2011. — Т. 127. — №. 3. — С. 198-201. URL: <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.11.032>.
22. Jansen A. J. G. et al. Influenza-induced thrombocytopenia is dependent on the subtype and sialoglycan receptor and increases with virus pathogenicity //Blood advances. — 2020. — Т. 4. — №. 13. — С. 2967-2978. URL: <http://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001640>.
23. Li Y. et al. Clinical significance of plasma D-dimer in COVID-19 mortality //Frontiers in Medicine. — 2021. — Т. 8. — С. 638097. URL: <http://doi.org/10.3389/fmed.2021.638097>.
24. Goshua G. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study //The Lancet Haematology. — 2020. — Т. 7. — №. 8. — С. e575-e582. URL: [http://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](http://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7).
25. Fenyves B. G. et al. Plasma P-selectin is an early marker of thromboembolism in COVID-19 //American journal of hematology. — 2021. — Т. 96. — №. 12. — С. 468-471. URL: <http://doi.org/10.1002/ajh.26372>.
26. Bai Y., Guo Y., Gu L. Additional risk factors improve mortality prediction for patients hospitalized with influenza pneumonia: a retrospective, single-center case-control study //BMC Pulmonary Medicine. — 2023. — Т. 23. — №. 1. — С. 19. URL: <http://doi.org/10.1186/s12890-022-02283-6>.
27. Yamaoka-Tojo M. Vascular endothelial glycocalyx damage in COVID-19 //International journal of molecular sciences. — 2020. — Т. 21. — №. 24. — С. 9712. URL: <http://doi.org/10.3390/ijms21249712>.
28. Rubino R. et al. Thromboembolic events in patients with influenza: a scoping review //Viruses. — 2022. — Т. 14. — №. 12. — С. 2817. URL: <http://doi.org/10.3390/v14122817>.
29. Harper P. L. et al. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly //Intern Med J. — 2007. — Т. 37. — №. 9. — С. 607-13. URL: <http://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2007.01388.x>.

References

- Lemaitre M., Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic //BMC infectious diseases. — 2010. — Т. 10. — С. 1-5. URL: <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.05.016>.
- Troeger C. E. et al. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 //The Lancet respiratory medicine. — 2019. — Т. 7. — №. 1. — С. 69-89. URL: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30496-X](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30496-X).
- Marchenko V.A., Zhilinskaya I.N. Endothelial activation and dysfunction caused by influenza A virus (Alphainfluenzavirus influenzae). Problems of Virology (Voprosy Virusologii). — 2024; 69(6): 465 – 478 (in Russian). URL: <http://doi.org/10.36233/0507-4088-264>.
- Armstrong S. M., Darwish I., Lee W. L. Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection //Virulence. — 2013. — Т. 4. — №. 6. — С. 537-542. URL: <http://doi.org/10.4161/viru.25779>.
- Short K. R., Kuiken T., Van Riel D. Role of endothelial cells in the pathogenesis of influenza in humans //The Journal of Infectious Diseases. — 2019. — Т. 220. — №. 11. — С. 1859-1860. URL: <http://doi.org/10.1093/infdis/jiz349>.
- Filgueiras-Rama D. et al. Human influenza A virus causes myocardial and cardiac-specific conduction system infections associated with early inflammation and premature death //Cardiovascular research. — 2021. — Т. 117. — №. 3. — С. 876-889. URL: <http://doi.org/10.1093/cvr/cvaa117>.
- Warren-Gash C. et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland //European Respiratory Journal. — 2018. — Т. 51. — №. 3. URL: <http://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017>.
- Ishmurzin G.P., Serebryakova O.A., Syuzev K.N., Dolganova D.A., Gainullina A.Kh. Cardiovascular complications of respiratory viral infections. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2022;37(4):31–37 (in Russian). URL: <http://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-31-37>.
- Kwong J. C. et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection //New England Journal of Medicine. — 2018. — Т. 378. — №. 4. — С. 345-353. URL: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1702090>.
- Chacko B. et al. Cardiac manifestations in patients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection needing intensive care //Journal of critical care. — 2012. — Т. 27. — №. 1. — С. 106. e1-106. e6. URL: <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.05.016>.
- Schrottmaier W. C. et al. Platelets in viral infections—brave soldiers or Trojan horses //Frontiers in Immunology. — 2022. — Т. 13. — С. 856713. URL: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.856713>.
- Chow E. J., Doyle J. D., Uyeki T. M. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment //Critical Care. — 2019. — Т. 23. — С. 1-11. URL: <http://doi.org/10.1186/s13054-019-2491-9>.
- Stals M. A. M. et al. Risk of thrombotic complications in influenza versus COVID-19 hospitalized patients //Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. — 2021. — Т. 5. — №. 3. — С. 412-420. URL: <http://doi.org/10.1002/rth2.12496>.
- Collins S. D. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics //Public Health Reports (1896-1970). — 1932. — С. 2159-2179.
- Qiu X. et al. Thrombosis in Critically Ill Influenza Patients: Incidence and Risk Factors //Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. — 2024. — Т. 30. — С. 10760296241278615. URL: <http://doi.org/10.1177/10760296241278615>.
- Chang T. Y. et al. The association between influenza infection, vaccination, and atrial fibrillation: A nationwide case-control study //Heart rhythm. — 2016. — Т. 13. — №. 6. — С. 1189-1194. URL: <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.01.026>.
- Ukimura A. et al. A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan //Circulation Journal. — 2010. — Т. 74. — №. 10. — С. 2193-2199. URL: <http://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0452>.
- Ergle K., Gooden J. Y., Ahmed M. M. High-grade atrioventricular block associated with acute influenza //Texas Heart Institute Journal. — 2020. — Т. 47. — №. 3. — С. 220-223. URL: <http://doi.org/10.14503/THIJ-18-6658>.
- Fodor A. et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19—Mechanisms and Therapeutic Targets //Oxidative medicine and cellular longevity. — 2021. — Т. 2021. — №. 1. — С. 8671713.
- McCarthy Z. et al. Modelling the linkage between influenza infection and cardiovascular events via thrombosis //Scientific reports. — 2020. — Т. 10. — №. 1. — С. 14264. URL: <http://doi.org/10.1038/s41598-020-70753-0>.

21. Wang Z. F. et al. Serum D-dimer changes and prognostic implication in 2009 novel influenza A (H1N1) //Thrombosis research. — 2011. — Т. 127. — №. 3. — С. 198-201. URL: <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.11.032>.
22. Jansen A. J. G. et al. Influenza-induced thrombocytopenia is dependent on the subtype and sialoglycan receptor and increases with virus pathogenicity //Blood advances. — 2020. — Т. 4. — №. 13. — С. 2967-2978. URL: <http://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001640>
23. Li Y. et al. Clinical significance of plasma D-dimer in COVID-19 mortality //Frontiers in Medicine. — 2021. — Т. 8. — С. 638097. URL: <http://doi.org/10.3389/fmed.2021.638097>.
24. Goshua G. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study //The Lancet Haematology. — 2020. — Т. 7. — №. 8. — С. e575-e582. URL: [http://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](http://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7).
25. Fenyves B. G. et al. Plasma P-selectin is an early marker of thromboembolism in COVID-19 //American journal of hematology. — 2021. — Т. 96. — № 12. — С. 468-471. URL: <http://doi.org/10.1002/ajh.26372>.
26. Bai Y., Guo Y., Gu L. Additional risk factors improve mortality prediction for patients hospitalized with influenza pneumonia: a retrospective, single-center case – control study //BMC Pulmonary Medicine. — 2023. — Т. 23. — №. 1. — С. 19. URL: <http://doi.org/10.1186/s12890-022-02283-6>.
27. Yamaoka-Tojo M. Vascular endothelial glycocalyx damage in COVID-19 //International journal of molecular sciences. — 2020. — Т. 21. — №. 24. — С. 9712. URL: <http://doi.org/10.3390/ijms21249712>.
28. Rubino R. et al. Thromboembolic events in patients with influenza: a scoping review //Viruses. — 2022. — Т. 14. — №. 12. — С. 2817. URL: <http://doi.org/10.3390/v14122817>.
29. Harper P. L. et al. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly //Intern Med J. — 2007. — Т. 37. — №. 9. — С. 607-13. URL: <http://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2007.01388.x>

Авторский коллектив:

Насырова Эльмира Ильдаровна — аспирант кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета; тел.: + 7-953-497-67-98, e-mail: luxan7@mail.ru

Хаертынов Халил Саубанович — доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: + 7-903-342-96-27, e-mail: khalit65@yandex.ru

Анохин Владимир Алексеевич — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: + 7-903-306-33-70, e-mail: anokhin56@mail.ru

Мингазова Гюзаль Фоатовна — заведующая отделением № 12 Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова; тел.: + 7-917-293-21-11, e-mail: guzelsaleeva68@mail.ru