

Сучасні клініко-лабораторні особливості перебігу грипу в дорослих

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2017;5(5):239-242. doi: 10.22141/2312-413x.5.5.2017.121637

Резюме. *Обстежені та проліковані 472 хворі на грип, із них у 72 пацієнтів рентгенологічно діагностовано пневмонію, 69 з яких були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії київської міської клінічної лікарні № 4. Проведений аналіз клініко-лабораторних даних хворих на грип, спричинений вірусом грипу А (H1N1). Пневмонія — одне з найчастіших ускладнень грипу, що суттєво впливає на прогноз. Показано, що прогностично несприятливими критеріями є: пізні звернення за медичною допомогою (5–6-та доба захворювання), розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому, підвищення чи зниження лейкоцитів у крові та наявність тяжкої супутньої патології.*

Ключові слова: *грип А (H1N1); клінічний аналіз; пневмонія; гострий респіраторний дистрес-синдром; дорослі; діагностика; лікування; летальність*

Актуальність

Поява у XXI столітті вірусних інфекцій респіраторного тракту, що набули ознак емерджентних (SARS, грип А (H5N1, H1N1), MERS-CoV), обумовлює достатньо високий показник смертності [3]. Непередбачуваність еволюції вірусів грипу А викликає неспокій у спеціалістів всього світу [5].

Перші повідомлення щодо інфікування людини вірусом грипу А (H1N1) зафіксовані у квітні 2009 року. Поява вірусу грипу А, що мав нові антигенні властивості, та масове інфікування ним людей на всій земній кулі змусили Всесвітню організацію охорони здоров'я 11 червня 2009 року оголосити про початок першої пандемії грипу у XXI столітті [2].

Найважливішою особливістю нового штаму вірусу грипу А (H1N1) стала здатність уражувати нижні дихальні шляхи (НДШ), що призводить до швидкого розвитку пневмонії з тяжким перебігом та гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [6]. Бактеріальні коінфекції при грипі суттєво погіршують перебіг захворювання та призводять до летальності. Вибір антибактеріальних препаратів при негоспітальній пневмонії в дорослих базується на рекомендаціях національних клінічних протоколів [7]. У 2012 році в

Україні був опублікований проект наказу, де враховані особливості ураження респіраторної системи при грипі [8, 9]. Роль вірусів грипу в розвитку тяжкої гострої респіраторної інфекції з подальшими госпіталізацією та лікуванням у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) недостатньо обговорена [1]. За даними літератури, у 49–72 % хворих на грип А (H1N1), які перебували у ВРІТ, було діагностовано ГРДС, летальність при якому становила від 17 до 46 % [4].

Мега дослідження — порівняльний аналіз клініко-лабораторних особливостей грипу А (H1N1) у дорослих із розвитком ускладнень, а також оцінка ефективності призначеної стартової терапії при пневмоніях.

Матеріали та методи

Обстежені 472 хворі з діагнозом грипу середньотяжкого та тяжкого ступеня, які перебували на лікуванні в київській міській клінічній лікарні (КМКЛ) № 4, із них 351 — в інфекційному відділенні в період із 09.2015 по 03.2016 р. Розподіл хворих за віком подано в табл. 1.

У 132 хворих (28 %) діагноз «грип А (H1N1)» був верифікований при житті методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі у змивах із носоглотки. Усім пацієнтам проводилися загальноклінічні

лабораторні та інструментальні дослідження: загальний аналіз крові та сечі, бакпосів із ротоглотки та харкотиння на мікрофлору, біохімічні дослідження крові. За наявності кашлю та/або лихоманки хворим проводилися рентгенологічні дослідження органів грудної клітки або комп'ютерна томографія.

Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні й отримували етіотропну та патогенетичну терапію. Згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної медичної допомоги дорослим. Гострі респіраторні інфекції (ГРІ). Наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 16 липня 2014 р. № 499» [10] хворі, які надійшли до стаціонару в епідсезон 2015–2016 рр. із клінічною картиною грипу середньої тяжкості, отримували одну із схем противірусної терапії (монотерапія озельтамівіром (таміфлю), занамівіром (реленза), ремантадином) чи комбіновану терапію при тяжкому ступені захворювання (противірусні препарати прямої дії в поєднанні з індукторами інтерферону (нуклекс, новірин, інгавірин)) з урахуванням інструкції щодо їх застосування, а також двокомпонентну антибактеріальну терапію (переважно з β-лактамазною активністю + макролід/респіраторні фторхінолони III–IV покоління). Усім пацієнтам із тяжкими пневмоніями проводилися інсуфляція зволоженим киснем (головним чином через маску Вентури), респіраторна підтримка: неінвазивна вентиляція легень у режимах BiPAP (вентиляція дворівневим позитивним тиском) та CPAP (постійний позитивний тиск у дихальних шляхах); за потреби — інтубація трахеї зі штучною вентиляцією легень.

Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою пакета програм Statistica 6.0.

Результати та обговорення

Діагноз «грип А (H1N1)» методом ПЛР було підтверджено у 28 % випадків. Серед пацієнтів переважала частка чоловіків — 57 %, жінки становили 43 %. За віковим розподілом переважали хворі віком 21–50 років (молоді, працюючі). Пацієнти надходили в стаціонар в середньому на 5,6 ± 0,5 добу захворювання (з 1-ї по 10-ту), при цьому надходження до 3-ї доби захворювання відмічалася у 22,3 % випадків. Проведених ліжко-днів на одного пацієнта було в середньому 9,7 ± 1,3. У ВРІТ хворі надходили з 1-ї по 10-ту добу хвороби. Здебільшого (84,5 %) було пізнє призначення етіотропної терапії (з 4-ї доби хвороби і пізніше).

Таким чином, хворі з різним ступенем тяжкості захворювання та летальними наслідками за віковими та статевими ознаками, термінами надходження до стаціонару та призначенням противірусної терапії вірогідно не відрізнялися між собою.

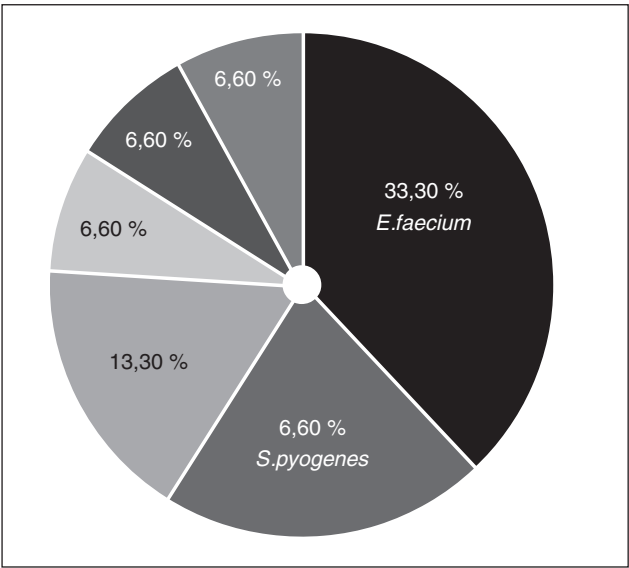


Рисунок 1. Частота поєднання бактеріальних збудників у хворих на грип

Загалом серед хворих із тяжким перебігом грипу порівняно з пацієнтами із середньотяжкою формою коінфекція з іншими збудниками ГРІ відмічалася вірогідно частіше (47,2 та 6,72 % відповідно, $p < 0,05$).

Отже, можна вважати, що наявність мікст-інфекції з іншими збудниками ГРІ є фактором ризику тяжкого перебігу грипу А (H1N1) у дорослих (рис. 1).

Супутні захворювання реєструвалися в більшій кількості хворих на грип А (H1N1) із тяжким ступенем — 87,5 % випадків. При цьому захворювання серцево-судинної (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, порушення серцевої провідності), ендокринної системи (цукровий діабет 1-го та 2-го типів, метаболічний синдром, недостатність наднирників, захворювання щитоподібної залози) та хвороби крові з неопластичними процесами зустрічалися частіше у хворих із тяжким перебігом та летальними наслідками.

Результати аналізу супутньої патології різних систем та органів у хворих на грип А (H1N1) показують, що захворювання серцево-судинної, ендокринної системи та системи крові є фактором ризику не лише тяжкого перебігу, але й летального наслідку захворювання в молодому віці.

Безпосередньою причиною смерті хворих на грип А (H1N1) у 25 % випадків була гостра дихальна недостатність (ДН), у 15 % — набряк-набухання головного мозку, а в 60 % пацієнтів — декомпенсація супутньої патології, серед якої переважали захворювання серцево-судинної системи та метаболічний синдром.

Таблиця 1. Розподіл хворих на грип за віком, які перебували на лікуванні в КМКЛ № 4

Вікова група, роки	< 20		21–30		31–40		41–50		51–60		> 60	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кількість хворих	29	6	139	29	99	21	102	22	41	9	62	13

З 472 хворих у 72 (15,6 %) була діагностована та рентгенологічно підтверджена пневмонія. У 25 пацієнтів (34,7 %) вона підтверджена з 3-ї доби хвороби, а в 47 хворих (65,3 %) — в період з 6-ї по 10-ту добу хвороби. Іншими частими ускладненнями при грипі А (H1N1) серед пацієнтів групи дослідження були: гострий синусит (18 %), гострий бронхіт (10 %), інфекція сечовивідних шляхів (5,7 % випадків). Отже, тяжкість стану хворих на грип А (H1N1) в основному була обумовлена пізньою госпіталізацією, швидким розвитком та тяжкістю пневмонії з проявами ДН II–III ступеня.

Було проаналізовано прогностичне значення основних клінічних симптомів грипу А (H1N1). У клінічній картині у хворих із різним ступенем тяжкості хвороби переважали ознаки загальноінтоксикаційного (лихоманка, слабкість, міалгії, артралгії, головний біль) та респіраторного синдрому (кашель, задишка). Ознаки катарального синдрому (першіння та біль у горлі, нежить, закладеність носового дихання, біль в очних яблуках, світлобоязнь, склерит, гіперемія обличчя та слизової ротоглотки) відмічалися лише в 45,8 % випадків. Симптоми ураження легень реєструвалися частіше у хворих зі сприятливими наслідками на відміну від хворих із тяжким перебігом та летальними наслідками. Результати отриманих даних ще раз підтверджують, що лікар далеко не завжди може оцінити вірогідність тяжкого перебігу хвороби та передбачити розвиток ускладнень, опираючись лише на клінічні симптоми, та не може використовувати їх як прогностичні і діагностичні критерії.

Проаналізовано показники основних лабораторних досліджень у хворих на грип А (H1N1), як ускладнений, так і не ускладнений пневмонією. Середні показники загального аналізу крові в різних вікових групах знаходилися в межах норми, у 24 % хворих із пневмонією реєструвався лейкоцитоз (від $9,3$ до $32 \cdot 10^9/\text{мл}$); лейкопенія (від $2,7$ до $3,8 \cdot 10^9/\text{мл}$) — 44 % хворих; тромбоцитопенія (від 95 до $178 \cdot 10^9/\text{мл}$) — 35 % пацієнтів. Лімфоцитоз як основна ознака вірусної інфекції не відмічався в жодного пацієнта при госпіталізації, а при призначенні хворим рибонуклеїнової кислоти (нуклекс) по 500 мг 3 рази на добу на 3-тю добу хвороби ознаки лейкопенії та лімфопенії вже не реєструвалися. Аналіз лабораторних показників свідчить, що перебіг грипу А (H1N1) практично неможливо відрізнити від захворювань, спричинених іншими респіраторними вірусами, а особливо коронавірусами, які теж первинно уражують нижні дихальні шляхи. Крім того, такий важливий симптом пневмонії, як кашель, поступово втрачає свою діагностичну цінність при грипі А (H1N1), оскільки відмічався в 100 % хворих незалежно від наявності чи відсутності пневмонії в поєднанні з температурною реакцією організму.

Висновки

1. Грип А (H1N1) в умовах сьогодення обумовлює тяжкий перебіг захворювання з розвитком фатального пошкодження респіраторної системи у хворих.

2. Діагноз «грип А (H1N1)» методом ПЛР було підтверджено у 28 % випадків. За віковим розподілом переважали хворі віком 21–50 років (молоді, працюючі).

3. На основі клінічних даних підтверджено, що наявність мікст-інфекції з іншими збудниками ГРІ є фактором ризику тяжкого перебігу грипу А (H1N1) у дорослих.

4. Результати аналізу супутньої патології різних систем та органів у хворих із грипом А (H1N1) показують, що захворювання серцево-судинної, ендокринної системи та системи крові є фактором ризику не лише тяжкого перебігу, але й летального наслідку захворювання в молодому віці.

5. Критеріями високого ризику летального наслідку при грипі А (H1N1) є наявність ГРДС, лейкоцитозу та/або лейкопенії, декомпенсація супутньої патології та пізня госпіталізація.

6. Із лікарських засобів на прогноз та ступінь тяжкості перебігу суттєво впливає раннє призначення етіотропної терапії, а призначення нуклексу в рекомендованих дозах значно зменшує розвиток інших ускладнень та скорочує терміни перебування в стаціонарі.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Pérez-Carrasco M, Lagunes L, Antón A, et al. Influenza infection in the intensive care unit: Four years after the 2009 pandemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Mar;34(3):177-83. doi: 10.1016/j.eimc.2015.04.004.
2. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from a school associated outbreak in Kobe, Japan, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009 Jun 12;84(24):237-44. PMID: 19522091.
3. Piralla A, Moreno A, Orlandi M, et al. Swine Influenza A(H3N2) Virus Infection in Immunocompromised Man, Italy, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015 Jul;21(7):1189-91. doi: 10.3201/eid2107.140981.
4. Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med*. 2010 Apr;38(4 Suppl):e43-51. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c85229.
5. Taubenberger JK, Morens DM. Influenza viruses: breaking all the rules. *MBio*. 2013 Jul 16;4(4). pii: e00365-13. doi: 10.1128/mBio.00365-13.
6. Duda OK, Bojko VO, Kocjubajlo LP. Clinical and laboratory features of influenza in adult patients in the epidemic season 2015-2016. *Zdorov'a suspil'stva*. 2016;5(3-4):20-24. (in Ukrainian).
7. Kramariv SO, Yevtushenko VV. Approaches to Antibiotic Therapy of Acute Respiratory Infections in Children. *Aktual'naya Infektologiya*. 2015;1(6):7-12. (in Ukrainian).
8. Feshchenko YuI, Golubovska OA, Goncharov KA, et al. Community-acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy (draft clinical guidelines). Part I. *Ukrain's'kyj pul'monologichnyj zhurnal* Український пульмонологічний журн. 2012;4:5-17. (in Ukrainian). Аналогічно п.6

9. Ministry of health of Ukraine. Order № 128 dated March 19, 2007. On the approval of clinical protocols for the provision of medical care in the specialty "Pulmonology". Available from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.html. Accessed: March 19, 2007. (in Ukrainian).

10. Unified clinical protocol of primary health care for adults and children. Acute respiratory infections (ARVI). In: Ministry of health of

Ukraine. Order № 499 dated July 16, 2014. On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for influenza and acute respiratory infections. Available from: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140716_0499.html. Accessed: July 16, 2014. (in Ukrainian).

Отримано 02.11.2017 ■

Дуда А.К., Бойко В.А., Коцюбайло Л.П., Вега А.Р.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Современные клиничко-лабораторные особенности течения гриппа у взрослых

Резюме. Обследованы и пролечены 472 больных гриппом, из них у 72 пациентов рентгенологически диагностирована пневмония, 69 из которых были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии киевской городской клинической больницы № 4. Проведен анализ клиничко-лабораторных данных больных гриппом, вызванным вирусом гриппа А (H1N1). Пневмония — одно из самых частых осложнений гриппа, которое существенно влияет на прогноз.

Показано, что прогностически неблагоприятными критериями являются: позднее обращение за медицинской помощью (5–6-е сутки заболевания), развитие острого респираторного дистресс-синдрома, повышение или снижение лейкоцитов в крови и наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Ключевые слова: грипп А (H1N1); клинический анализ; пневмония; острый респираторный дистресс-синдром; взрослые; диагностика; лечение; летальность

O.K. Duda, V.O. Boyko, L.P. Kotsyubaylo, A.R. Vega

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Modern clinical and laboratory features of influenza in adults

Abstract. We examined and treated 472 patients with influenza, 72 of them had radiologically confirmed pneumonia, and 69 were hospitalized in the intensive care unit of Kyiv Municipal Clinical Hospital N 4. We analyzed clinical and laboratory pattern of flu in adults caused by influenza A virus (H1N1). Pneumonia is one of the most frequent complications of influenza, which significantly affects the prognosis. It was shown that un-

favorable prognostic criteria are: late medical help (day 5–6 of the disease), the development of acute respiratory distress syndrome, increased white blood cell count and the presence of severe comorbidity.

Keywords: influenza A (H1N1); clinical analysis; pneumonia; acute respiratory distress syndrome; adults; diagnosis; treatment, mortality