

УДК: 616.921.5-036.1-076/.078-053.8-036.22

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГРИПУ У ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ В ЕПІДСЕЗОН 2015-2016 рр.

Дуда О. К., доктор медичних наук, професор

Бойко В. О., кандидат медичних наук, доцент

Коцюбайло Л. П., асистент

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (Україна)

Резюме: Поява в ХХІ столітті вірусних інфекцій респіраторного тракту, що набули ознак емерджентних (SARS, грип А (H5N1, H1N1), MERS-CoV) обумовлюють достатньо високий показник смертності. Непередбачуваність еволюції вірусів грипу А викликає неспокій у спеціалістів всього світу. **Мета.** Провести порівняльний аналіз клініко-лабораторних особливостей при грипі А (H1N1) у дорослих з розвитком ускладнень, а також оцінка ефективності призначеної стартової терапії при пневмоніях. **Матеріали і методи.** Обстежено та проліковано 472 хворих на грип, з них у 72 пацієнтів рентгенологічно діагностовано пневмонію, 69 з яких були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії КМКЛ № 4. Проведено аналіз клініко-лабораторної картини грипу у дорослих, спричиненого вірусом грипу А (H1N1). **Результати і обговорення.** Пневмонія – одне з найчастіших ускладнень грипу, що суттєво впливає на прогноз. Показано, що прогностично несприятливими критеріями є: пізні звернення за медичною допомогою (5 – 6 доба захворювання), розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), підвищення чи зниження лейкоцитів у крові та наявність тяжкої супутньої патології. **Висновки.** Результати аналізу супутньої патології різних систем та органів у хворих з грипом А (H1N1) показують, що захворювання серцево-судинної, ендокринної та системи крові є фактором ризику не лише тяжкого перебігу, але й летального наслідку захворювання в молодому віці. З 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.

Ключові слова: грип А (H1N1), клінічний аналіз, пневмонія, ГРДС, дорослі, діагностика, лікування, летальність.

Резюме: Появление в ХХІ веке вирусных инфекций респираторного тракта, которые приобрели признаки эмерджентных (SARS, грипп А (H5N1, H1N1), MERS-CoV) обуславливают достаточно высокий показатель смертности. Непредсказуемость эволюции вирусов гриппа А вызывает беспокойство у специалистов всего мира. **Цель.** Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных особенностей при гриппе А (H1N1) у взрослых с развитием осложнений, а также оценка эффективности назначенной стартовой терапии при пневмониях. **Материалы и методы.** Обследовано и пролечено 472 больных гриппом, из них в 72 пациентов рентгенологически диагностирована пневмония, 69 из которых были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии КГКБ № 4. Проведено анализ клинико-лабораторной картины гриппа у взрослых, вызванного вирусом гриппа А (H1N1). **Результаты и обсуждение.** Пневмония - одно из самых частых осложнений гриппа, существенно влияет на прогноз. Показано, что прогностически неблагоприятными критериями являются: позднее обращение за медицинской помощью (5 - 6 сутки заболевания), развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), повышение или снижение лейкоцитов в крови и наличие тяжелой сопутствующей патологии. **Выводы.** Результаты анализа сопутствующей патологии различных систем и органов у больных с гриппом А (H1N1) показывают, что заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной и системы крови является фактором риска не только тяжелого течения, но и летального исхода заболевания в молодом возрасте. Из лекарственных средств на прогноз и степень тяжести существенно влияет - раннее назначение этиотропной терапии, а назначение Нуклексу в рекомендованных дозах значительно уменьшает развитие других осложнений и сокращает сроки пребывания в стационаре.

Ключевые слова: грипп А (H1N1), клинический анализ, пневмония, ОРДС, взрослые, диагностика, лечение, летальность.

Summary: The appearance in the ХХІ century the respiratory tract viral infections, which acquired emergent signs (of SARS, influenza А (H5N1, H1N1), MERS-CoV) cause a rather high mortality rate. The unpredictability of the influenza viruses evolution cause concern among experts around the world. **Goal.** To conduct a comparative analysis of the clinical and laboratory features with influenza А (H1N1) in adults with the development of complications, as well as the evaluation of the assigned initial therapy with pneumonia. **Materials and methods.** We examined and treated 472 cases of influenza, in 72 patients of them were radiologically confirmed pneumonia, 69 of them were hospitalized in the intensive care unit (ICU) of КМКЛ № 4. We analyzed clinical and laboratory picture flu in adults caused by influenza А virus (H1N1). **Results and discussion.** Pneumonia - one of the most frequent complications of influenza, which significantly affects the prognosis. Results: unfavorable prognostic criteria are: later seeking medical help (5 - 6 day of illness), the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS), increased white blood cell count and the presence of severe comorbidity. **Conclusions.** The results of the analysis of comorbidity of different systems and organs

in patients with influenza A (H1N1) show that cardiovascular diseases, endocrine system and the blood is a risk factor not only serious current, but also fatal disease at a young age. The prognosis and severity significantly influences - Early assignment of causal treatment and the Nukleksu in recommended doses appointment significantly reduce the development of other complications and cut the length of patients' residence in hospital.

Keywords: influenza A (H1N1), clinical analysis, pneumonia, ARDS, adult, diagnosis, treatment and mortality.

Актуальність. Поява в XXI столітті вірусних інфекцій респіраторного тракту, що набули ознак емерджентних (SARS, грип А (H5N1, H1N1), MERS-CoV) обумовлюють 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 в квітні 2009 р. Поява вірусу грипу А, що мав нові антигенні властивості та масове інфікування людей на всій земній кулі змусило Всесвітню організацію охорони здоров'я (ВООЗ) 11 червня 2009 р. оголосити про початок першої пандемії грипу в XXI столітті [2].

Найважливішою особливістю нового штаму вірусу грипу А (H1N1) стала здібність уражувати нижні дихальні шляхи (НДШ), що призводить до швидкого розвитку пневмонії з тяжким перебігом та ГРДС [6]. Бактеріальні ко-інфекції при грипі суттєво погіршують перебіг захворювання та призводять до летальності. Вибір антибактеріальних препаратів при негоспітальній пневмонії у дорослих базується на рекомендаціях національних клінічних протоколів [7]. В 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 подальшою госпіталізацією та лікування у ВРІТ недостатньо обговорена [1]. За даними літератури у 49 – 72 % хворих грипом А (H1N1), що перебували у ВРІТ було діагностовано ГРДС, летальність при якому становила від 17% до 46% [4].

Мета роботи – порівняльний аналіз клініко-лабораторних особливостей при грипі А (H1N1) у дорослих з розвитком ускладнень, а також оцінка ефективності призначеної стартової терапії при пневмоніях.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 472 хворих з діагнозом грип, середньотяжким та тяжким ступенем захворювання, що перебували на лікуванні в КМКЛІ №4, з них 351 перебував в інфекційному відділенні за період з 09.2015 р. по 03.2016 року. Розподіл хворих за статтю (див. рис.1) та віком (рис.2).

У 132 хворих (28 %) діагноз грип А (H1N1) був верифікований при житті методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі у змивах з носоглотки. Всім пацієнтам проводилися загальноклінічні лабораторні та інструментальні дослідження: загальний аналіз крові та сечі, бакпосів з ротоглотки та харкотиння на мікрофлору, біохімічні дослідження крові. При наявності кашлю чи/або лихоманки хворим проводилися рентгенологічні дослідження органів грудної клітки або комп'ютерна томографія.

Всі хворі перебували на стаціонарному лікуванні і отримували етіотропну та патогенетичну терапію. Згідно «Уніфікованого клінічного протоколу первинної медичної допомоги дорослим. Гострі респіраторні інфекції (ГРІ). Наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 16 липня 2014 р. №499» [10] хворі, що поступили в стаціонар в епідсезон 2015-2016 рр. з клінічною картиною грипу середньої тяжкості отримували одну із схем противірусної терапії (монотерапія озельтамівіром (Таміфлю), занамівіром (Реленза), ремантадином) чи комбіновану терапію з тяжким ступенем (противірусні препарати прямої дії в поєднанні з індукторами інтерферону (Нуклекс, новірин, інгавірин,) згідно інструкції щодо їх застосування; двохкомпонентну антибактеріальну терапію (переважно β-лактамазною активністю+макролід/респіраторні фторхінолони III-IV покоління). Всім пацієнтам з тяжкими пневмоніями проводилася інсуфляція зволоженим киснем (головним чином, через маску Вентурі), респіраторна підтримка: неінвазивна вентиляція легень в режимах BiPAP (вентиляція дворівневим позитивним тиском) та CPAP (постійний позитивний тиск в дихальних шляхах); при необхідності – інтубація трахеї з штучною вентиляцією легень (ШВЛ). Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакета програм Statistica 6.0.

Рис. 1 Розподіл хворих на грип за віком

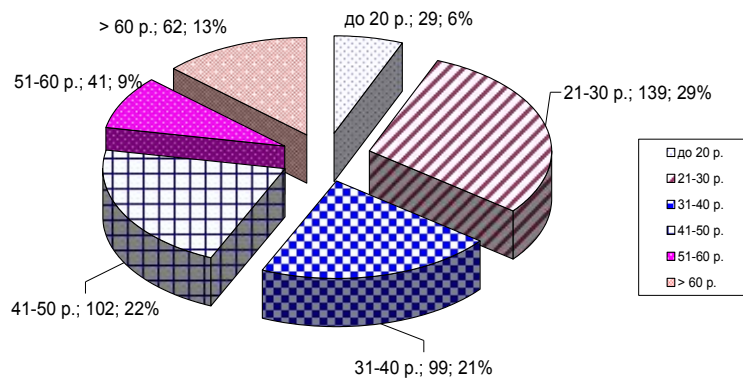
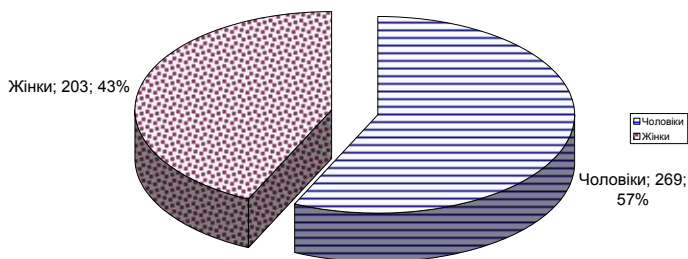


Рис. 2 Розподіл хворих на грип за статтю



Результати дослідження та їх обговорення. Діагноз грип А (H1N1) методом ПЛР було підтверджено у 28% випадків. Серед пацієнтів переважала частка чоловіків – 57%, жінки – 43%. За віковим розподілом переважали хворі з 21 року до 50 років (молоді, працюючі). Пацієнти поступали в стаціонар в середньому на $5,6 \pm 0,5$ добу захворювання (з 1 по 10), при цьому поступлення до 3 доби захворювання відмічалось в 22,3% випадків. Проведених ліжко-днів на одного пацієнта в середньому $9,7 \pm 1,3$ днів. У ВРІТ хворі поступали з 1-ої по 10-ту добу хвороби. В більшості випадків (84,5%) було пізнє призначення етіотропної терапії (з 4-ої доби хвороби і пізніше).

Таким чином, хворі з різним ступенем тяжкості захворювання та летальними наслідками за віковими та статевими ознаками, термінами поступлення в стаціонар та призначення противірусної терапії достовірно не відрізнялися між собою.

В цілому, серед хворих з тяжким перебігом грипу в порівнянні з середньотяжкою формою, ко-інфекція з іншими збудниками гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) зустрічалася достеменно частіше (47,2% та 6,72% відповідно, $p < 0,05$).

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

Супутні захворювання реєструвалися в більшій кількості хворих на грип А (H1N1) з тяжким ступенем – 87,5% випадків. При цьому захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, порушення серцевої провідності), ендокринної (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 з тяжким перебігом та летальними наслідками.

Результати аналізу супутньої патології різних систем та органів у хворих з грипом А (H1N1) показують, що захворювання серцево-судинної, ендокринної 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) в 25% випадків була гостра дихальна недостатність (ДН), 15% – набряк-набухання головного мозку, а у 60% пацієнтів – декомпенсація супутньої патології, серед якої переважали захворювання серцево-судинної системи та метаболічний синдром.

З 472 хворих у 72 (15,6%) була діагностована та рентгенологічно підтверджена пневмонія. У 25 пацієнтів (34,7%) підтверджено з 3-ої доби хвороби, а у 47 хворих (65,3%) – в період з 6-ої по 10-ту добу хвороби. Інші часті ускладнення при грипі А (H1N1) серед групи дослідження були: гострий синусит (18%), гострий бронхіт (10%), інфекція сечовивідних шляхів (5,7%) випадків. Отже, тяжкість стану хворих на грип А (H1N1) основним чином, 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). В клінічній картині у хворих з різним ступенем тяжкості хвороби переважали ознаки: загально-інтоксикаційного синдрому (лихоманка, слабкість, міальгії, артралгії, головний біль) та респіраторного синдрому (кашель, задишка). Ознаки катарального синдрому (першіння та болі в горлі, нежить, закладеність носового дихання, болі в очних яблуках, світлобоязнь, склерит, гіперемія обличчя та слизової ротоглотки) відмічалися лише в 45,8% випадків. Симптоми ураження легенів реєструвалися частіше у хворих зі сприятливими наслідками на відміну від хворих з 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 в якості прогностичних і діагностичних критеріїв.

Проаналізувавши показники основних лабораторних досліджень у хворих на грип А (H1N1), як ускладненого так і не ускладненого пневмонією. Середні показники загального аналізу крові в різних вікових групах знаходилися в межах норми, у 24% хворих з пневмонією реєструвався лейкоцитоз від $9,3$ до $32 \times 10^9/\text{мл}$; лейкопенія від $2,7$ до $3,8 \times 10^9/\text{мл}$ – 44% хворих; тромбоцитопенія від 95 до $178 \times 10^9/\text{мл}$ – 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 не можливо відрізнити від захворювань спричинених іншими респіраторними вірусами, а особливо коронавірусами, які теж первинно уражують НДШ. Крім того, такий важливий симптом пневмонії, як кашель, поступово втрачає свою діагностичну цінність при грипі А (H1N1), оскільки відмічався у 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 з 21 року до 50 років (молоді, працюючі).
3. На основі клінічних даних, підтверджено, що наявність мікст-інфекції з іншими збудниками ГРЗ є фактором ризику тяжкого перебігу грипу А (H1N1) у дорослих.
4. Результати аналізу супутньої патології різних систем та органів у хворих з грипом А (H1N1) показують, що захворювання серцево-судинної, ендокринної 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 чи/або лейкопенії, декомпенсація супутньої патології та пізня госпіталізація.
6. 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 в якості прогностичних і діагностичних критеріїв.
7. 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.

Література

1. Influenza infection in the intensive care unit: Four years after the 2009 pandemic [Електронний ресурс] // M. Perez-Carrasco, L. Lagunes, A. Anton [et al.] // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2015. – May 26. – pii SO213-005X (15)00151 8-2. – doi: 10.1016/j.eims. 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; 84: 227-248.
3. Pirall A., Moreno A., Orlandi M. et al. Swine influenza A (H3N2) virus infection in immunocompromised man, Italy, 2014 // *Emerging Infect. Dis.* 2015. Vol. 21. № 7. P. 1898 – 1991.
4. Smith J. R., Ariano R. E., Toovey S. J. The use of antiviral agents for the management of severe influenza // *Crit. Care Med.* 2010. Vol. 3. № 38. P. 31 -39.
5. Taubenberger J. K. Influenza viruses: breaking all the rules Jeffery [Електронний ресурс] / J. K. Taubenberger, D. M. Morens // *MBio.* – 2013. – Vol. 4, № 4. – doi: 10.1128/mBio.00365-13.
6. Кареткина Г. Н. Грипп и ОРВИ: лечение и профилактика в наступившем эпидсезоне 2015-2016 гг. // *Лечащий Врач.* 2015, № 11.
7. Крамарьов С. О., Євтушенко В. В. Підходи до антибактеріальної терапії гострих респіраторних інфекцій у дітей // *Актуальная инфектология.* – 2015. - № 1 (6). – С. 7 – 12.
8. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров [та ін.]. Ч. I // *Український пульмонологічний журн.* – 2012. - № 4. – С. 5-17.
9. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмунологія»: наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 [Електронний ресурс]. – К., 2007. – Режим доступу: https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128. Html.
10. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям. Гострі респіраторні інфекції (ГРІ). Наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України 16 липня 2014 р. № 499.