

Тяжкий перебіг грипу А/Каліфорнія/04/2009(Н1N1), ускладненого негоспітальною пневмонією з фульмінантним перебігом

І.С. Садовий, В.І. Вдовиченко, М.А. Бичков, Б.Б. Бодревич, А.І. Садовий, О.І. Садова-Кудиба, Т.І. Маркова, О.П. Подорожний, О.В. Войтович, Б.Й. Рібун, А.В. Канарейкін, Е.В. Панасюк, П.В. Кузик

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. У статті проаналізовано результати лікування 29 хворих на грип А/Каліфорнія/04/2009(Н1N1), які перебували у відділенні інтенсивної терапії та реанімації. Виявлено, що перебіг вірусно-бактеріальної пневмонії, викликаної вірусом грипу А(Н1N1), більш тяжкий у чоловіків віком 25–32 роки, які страждали ожирінням. Погіршення стану наростало дуже швидко і зумовлене збільшенням об'єму ураження легень запальним процесом. Застосування антибактеріальної терапії згідно з протоколом, обумовленим у наказах № 128 та № 813 МОЗ України, дало позитивні результати лише у 65,5% пацієнтів із фульмінантним перебігом захворювання. Решта (34,5%) хворих померли, незважаючи на лікування. Результати автопсії свідчать про наявність у цієї групи хворих таких ускладнень, як ДВЗ-синдром, респіраторний дистрес-синдром.

Ключові слова: грип, вірусно-бактеріальна пневмонія, фульмінантний перебіг.

Вступ

У другій половині XIX ст. діагноз «пневмонія» встановлювали лише посмертно, коли лікарі навчилися трактувати дані автопсії. Після відкриття у 1895 р. рентгєнівських променів радіологічне дослідження грудної клітки стало рутинним обстеженням у хворих на пневмонію. Були сформульовані рентгєнологічні ознаки і симптоми хвороби (Осипова Л.С. і соавт., 2008; Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., 2009).

В Україні, за даними офіційної статистики, захворюваність на пневмонію серед дорослих становить 4,2 на 1 тис. населення, смертність — 13,5 на 100 тис. населення. У 30% випадків навіть типова клінічна пневмонія має затяжний характер, а у 20% — її перебіг атипичний (Осипова Л.С. і соавт., 2008; Синопальников А.И., Воробьев А.В., 2009).

Більшість мікроорганізмів, які є причиною негоспітальної пневмонії, досягає легень після первинної колонізації в ротоглотці. До мікроорганізмів, що досягають легень без колонізації в ротоглотці, відносять лише *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella spp.* і частину вірусів, в тому числі вірус грипу А (Смирнов В.С., 2008; Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., 2009; Синопальников А.И., Воробьев А.В., 2009).

У березні 2009 р. в Мексиці був зареєстрований неприродний для цієї пори року ріст захворюваності на грип. Це був перший насторожуючий «дзвінок», тому що більша частина пандемії минулих століть зароджувалася влітку, тоді як звичайне підвищення захворюваності на грип частіше виникає взимку. Іншим фактором для хвилювання став факт, що найбільша кількість смертей припала на осіб середнього

віку, в той час як сезонний грип несе найбільшу небезпеку для осіб похилого віку та дітей (El-Sahly H.M. et al., 2000; Centers for Disease Control and Prevention, 2010).

У квітні 2009 р. аналогічний спалах стався в Каліфорнії (США). Саме тоді і був виділений новий штам вірусу грипу А, який отримав назву «Каліфорнія/04/2009 (Н1N1)». Виявилось, що новий вірус грипу А(Н1N1) раніше ніколи не циркулював серед людей і є комбінацією генів декількох вірусів (Masiá M., et al., 2005; So L.K. et al., 2005; Centers for Disease Control and Prevention, 2010).

Більшість хворих на грип А(Н1N1) мають легкі симптоми і швидко без ускладнень повністю видужують, часто і без будь-якого медикаментозного лікування. У середньому в 5% хворих розвивається тяжка форма грипу А(Н1N1), яка дуже швидко (протягом 2–3 днів) прогресує в пневмонію, що несе загрозу для життя.

Мета роботи — вивчити клінічні, лабораторні та інструментальні особливості тяжкого перебігу грипу А(Н1N1), ускладненого негоспітальною пневмонією з фульмінантним перебігом.

Об'єкт і методи дослідження

Проаналізовано клінічні, лабораторні та рентгєнологічні особливості тяжкого перебігу грипу А(Н1N1), ускладненого негоспітальною пневмонією з фульмінантним перебігом у пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Комунальній міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги (КМК ЛШМД) м. Львова в листопаді — грудні 2009 р.

Діагноз «пневмонія» встановлювали на підставі епідеміологічного анамнезу, вірусологічного, бактеріологічного, клініч-

ного, лабораторного та інструментального обстежень. Ступінь тяжкості перебігу та фактори ризику летального кінця оцінювали за критеріями PORT (Pneumonia Patient Outcomes Research Team) та PSI (Pneumonia Severity Index) (МОЗ України, 2003; 2009a; Masiá M. et al., 2005). Підтвердження інфікування вірусом грипу А(Н1N1) отримували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією. Проведено статистичну обробку отриманих результатів. Вірогідність різниці між групами оцінювали за допомогою непарного критерію t Студента або критерію Манна — Уїтні. Вірогідними вважали відмінності при рівні значимості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У КМК ЛШМД м. Львова за час епідемії грипу А(Н1N1) у листопаді — грудні 2009 р. було госпіталізовано 300 хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію. Серед них 139 (46,3%) чоловіків і 161 (53,7%) жінка віком 21–51 рік (середній вік — $30 \pm 0,5$ року).

29 (9,7%) пацієнтів (20 чоловіків та 9 жінок) віком 25–32 роки, всі — з ожирінням, лікувалися у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) у зв'язку із вкрай тяжким, фульмінантним перебігом. Період між початком грипу А(Н1N1) та появою тяжких респіраторних симптомів становив 5–7 діб. Початок захворювання у цих осіб був типовим: підвищення температури тіла до 39,4–39,8 °С, біль голови, у горлі, м'язах, кашель, затруднене дихання.

Усіх хворих доставлено в лікарню машинами швидкої медичної допомоги у зв'язку з тривогою і страхом, пов'язаними із затрудненим диханням та панічними настро-

ями серед населення міста. Від початку хвороби пацієнти здебільшого приймали амбулаторно протизапальні нестероїдні препарати, а з протівірусних — амізон або арбідол. При госпіталізації стан цих хворих був загрозливим для життя, внаслідок чого їх відразу направили на лікування у ВРІТ. При обстеженні загальну слабкість, зниження апетиту, підвищену стомлюваність виявили у всіх 29 осіб. Головний біль був у 78% випадків, міалгії — у 95,2%, кашель з виділенням слизового мокротиння — у 58,2%, гнійного — у 48%, а у 21% хворих були кров'янисті виділення. Через короткий час (6–12 год) у всіх хворих виділення слизового чи гнійного характеру мало геморагічне забарвлення. У частини (78%) пацієнтів на 4–5-й день від початку захворювання з'явилися диспептичні явища. Діарея була у 17,2% хворих, мала водянистий характер, а у 2% — з домішками крові.

Усі хворі в перші години перебування у стаціонарі мали задишку. При пульсоксиметрії визначалися різні рівні сатурації O_2 (SpO_2), але у всіх пацієнтів — $<90\%$. Протягом короткого часу (6–24 год) SpO_2 прогресивно знижувалася (незважаючи на оксигенотерапію 100% киснем) до 80–60%, що згідно з протоколами надання невідкладної допомоги є показанням для переведення хворих на штучну вентиляцію легень (ШВЛ) (МОЗ України, 2003; 2007; 2009а, б). Проаналізовано основні дані щодо стану хворих (таблиця).

У 51,7% хворих стан після застосування лікування покращився, SpO_2 підвищилася до рівня 95–97%. Однак у 48,3% пацієнтів, незважаючи на оксигенацію та інші методи лікування, стан різко погіршувався, знижувалася SpO_2 до <80 –60%.

У 6 (20,7%) хворих специфічна протівірусна терапія озельтамівіром не була застосована у зв'язку з його відсутністю на цей час в Україні.

Схеми антибактеріальної терапії у цієї групи хворих були різні. Антибіотики застосовували відповідно до протоколу надання медичної допомоги, викладеному в наказі МОЗ України від 11.11.2009 р. № 813 (МОЗ України, 2009б). Антибактеріальну терапію призначали після діагностики протягом перших 4 год від моменту госпіталізації. Окрім цього, у хворих застосовували ін-

Таблиця Об'єктивна клінічна симптоматика у 29 хворих на грип А(Н1N1), що ускладнився пневмонією з фульмінантним перебігом

Симптом	При госпіталізації		Під час лікування	
	п	%	п	%
Синусова тахікардія	27	93,1	14	48,3*
Синусова аритмія	2	6,9	1	3,4
Артеріальний тиск (АТ) 140/80 мм рт. ст.	7	24,1	3	10,3
АТ 120/80 мм рт. ст.	16	55,2	12	41,4
АТ 90/60 мм рт. ст.	3	10,3	12	41,4*
ЧД >30 на 1 хв	12	41,4	4	13,8*
ЧД <12 на 1 хв	4	13,8	0	0
Хрипи сухі	6	20,7	17	58,6*
Хрипи вологі	2	6,9	5	17,2
Крепітація	3	10,3	7	24,1
Наявність ексудату	1	3,4	1	3,4
Менінгеальні ознаки	1	3,4	1	3,4
$SpO_2 <90\%$	14	48,3	19	65,5
$SpO_2 <85\%$	2	6,9	10	34,5*
$SpO_2 <60$ –40%	3	10,3	6	20,7
Температура тіла 39–40 °С	27	93,1	8	27,6*
Ціаноз носогубного трикутника	12	41,4	22	75,9*
Ціаноз верхньої половини тіла	3	10,3	6	20,7

* $p < 0,05$.

дуктори Інтерферону (тилорон, Інозин пранобекс), що приводило до покращання стану.

У 15 хворих лікування зумовило до покращання стану, і вони були переведені до терапевтичного відділення, де продовжили лікування, що закінчилось успішно.

Хворі, які продовжили лікування у ВРІТ і знаходилися на ШВЛ, були у вкрай тяжкому стані. Площа патологічних тіней у легенях впродовж 24 год при рентгенографії зростала, незважаючи на антибактеріальну та антивірусну терапію (рис. 1–3).

Рентгенологічні й патологічні зміни в легенях були однотипними і не залежали від статі чи віку хворих.

У 10 (34,5%) пацієнтів дихальна недостатність розвинулась протягом 4–5 год, а у 6 (20,7%) — протягом 1–2 год. У цей же термін різко збільшилися тахіпноє та тахікардія. Шкіра була волога і ціанотична. В акті дихання брали участь міжреберні та допоміжні дихальні м'язи. Над легенями з'явилися в кінці видиху високотональні хрипи. З боку центральної нервової системи спочатку хворі були збуджені, потім загальмовані. Рентгенологічна картина прогресувала: панацинарні інфільтрати об'єднувалися і утворювалися вогнищеві та вузлові тіні. Ці явища відповідали картині гострого респіраторного дистрес-синдрому

(Осипова Л.С. и соавт., 2008; Gooskens J. et al., 2009).

Надалі кашель у хворих посилювався, з'являлося мокротиння з домішками крові, дрібноміхурцеві вологі хрипи в легенях. Ціаноз не зникав навіть при оксигенотерапії. Рентгенологічно виявлялася дифузна двобічна інфільтрація. Аускультативна картина була непостійною: у 31,5% хворих ослаблене дихання переходило у жорстке, а у 12,5% — у бронхальне. Давінкі вологі хрипи у 28,4% хворих змінювалися крепітацією і у 19,3% знову переходили в дрібноміхурцеві хрипи протягом 1–2 доби захворювання. Тони серця у 39,7% хворих були ослаблені, у 14,8% з них вислуховувався систолічний шум на верхівці.

У 12 (41,4%) пацієнтів проведено лікування не дало позитивного ефекту і вони померли. Якщо порівняти між собою отримані результати аналізу історій хвороби залежно від варіанта лікування, то не можна стверджувати, що озельтамівір (Таміфлю) в дозуванні 150 чи 300 мг/добу перорально знизив ризик смерті у крайньо тяжких хворих порівняно з тими пацієнтами, які його не отримували взагалі. Результати патологоанатомічних досліджень свідчили про наявність у цієї групи хворих геморагічного некротичного трахеобронхіту, гастриту, коліту. Можливо, тому пер-

Рис. 1



Рис. 2



Рис. 3



Рис. 4



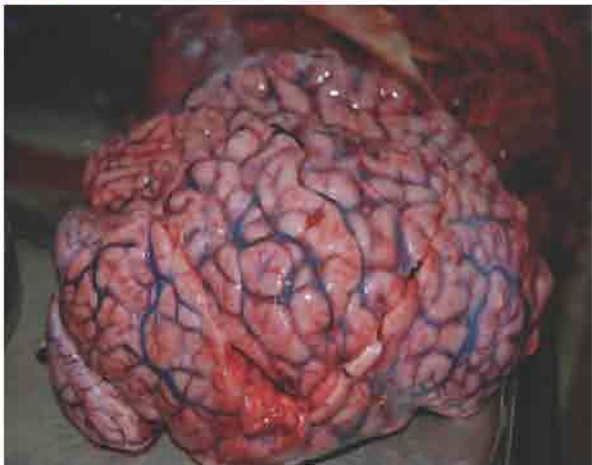
Слизова оболонка трахеї та великих бронхів яскраво рожева з точковими крововиливами, вкрита рожевим слизом (препарат померлого Б., 26 років)

Рис. 5



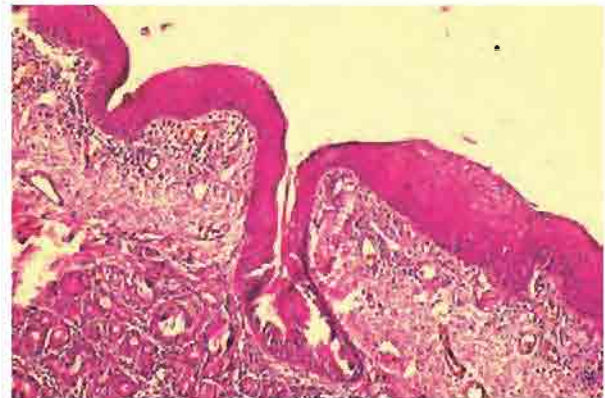
Препарат легені пацієнта Ш., 27 років, померлого від вірусно-бактеріальної пневмонії

Рис. 6



Препарат головного мозку померлої Х.

Рис. 7



Респіраторні відділи: інтраальвеолярний набряк, нагромадження еритроцитів, лімфоцитів, макрофагів, коагулятів фібрину. Формування «гіалінових мембран» у альвеолярних ходах та порожнинах альвеол. Фарбування гематоксилін-еозином, $\times 100$

оральне введення протівірусних препаратів за погіршення їх всмоктування у цих хворих не давало належних результатів. Виявлено зміни трахеї та великих бронхів (рис. 4).

За даними патологоанатомічних досліджень (рис. 5) вочевидна картина вірусного ураження легені. Як видно на рисунку, легені збільшені в розмірах, дифуз-

но ущільнені, червоно-бордового кольору. Плевра гладка та блискуча, у більшості випадків із субплевральними крововиливами. Тканина легень на розрізі була однорідна, темно-червона, мало- або безповітряна, надмірно гідратована.

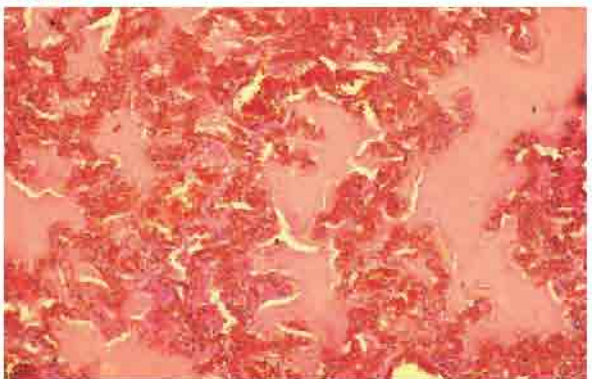
На рис. 6 наведено головний мозок хворої, яка померла від вірусної пневмонії, викликаной вірусом грипу А(H1N1/).

На рис. 7 — мікроскопічна картина вірусного ураження легені хворого С.

На рис. 8 представлена мікроскопічна картина вірусного ураження легені хворого К.

Дані автопсії свідчать, що у 9,7% хворих відбувалось і бактеріологічне поширення процесу в органах дихання з їх нагноєнням (рис. 9).

Рис. 8



Інтерстицій потовщений за рахунок набряку, гіперемії капілярів та лімфоцитарної інфільтрації. Фарбування гематоксилін-еозином, $\times 300$

Рис. 9



Препарат трахеї померлого хворого М. від вірусно-бактеріальної пневмонії

У хворих із менінгеальними ознаками виявляли домішки крові в лікворі у 11,7% випадків. У 50,9% випадків із летальним кінцем отримано підтверджені дані лабораторного типування вірусу А(Н1N1). Забір матеріалу проводився помертло, після 5–7 днів амбулаторного та 1–4 днів стаціонарного лікування, що загалом становило 10–11 днів захворювання. При життєвому заборі матеріалу не отримано жодного підтвердження вірусного ураження.

Летальні випадки можна пояснити особливим варіантом імунної відповіді залежно від конкретних адаптаційно-приспосовувальних можливостей організму в умовах тривалої суперінфекції в епідеміологічній ситуації, прогресування запального процесу, незважаючи на противірусну та антибактеріальну терапію.

Висновки

1. Оцінювання стану хворих під час епідемії грипу потребує корекції не лише в розділі PSI, а й відповідно до епідеміологічної ситуації. Саме ураження вірусом спричиняє тяжкий перебіг хвороби. Вирішальна роль у діагностиці належить вірусологічним, бактеріологічним та рентгенологічним дослідженням.

2. Застосування противірусних препаратів у терапії вірусно-бактеріальної пневмонії є обов'язковим. Використання індукторів інтерферону покращує прогноз перебігу хвороби.

3. Вибір антибактеріального препарату має відповідати бактеріальному спектру, наявному в окремого хворого. Емпіричність призначення антибіотика не має бути бездумною.

4. Визначення SaO_2 — діагностичний маркер при вирішенні питання переводу хворих на ШВЛ. Якщо стан хворого прогресивно погіршується протягом короткого часу, не можна відкладати переведення на ШВЛ.

5. У лікуванні грипу А(Н1N1) потрібно застосовувати антикоагулянтну терапію з приводу наявного сладж-компонента в судинах паренхіми та альвеолярних ходах, що було виявлено у всіх померлих хворих на автопсії.

Література

- МОЗ України** (2003) Наказ № 499 від 28.10.2003 р «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень». Київ, 99 с.
- МОЗ України** (2007) Наказ № 128 від 19.03.2007 р «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пulьмонологія». Київ, 36с.
- МОЗ України** (2009а) Наказ МОЗ України №189-адм від 20.05.2009 р. «Про затвердження «Протоколу діагностики та лікування нового грипу А(Н1N1) — Каліфорнія у дорослих» (<http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=13921>).
- МОЗ України** (2009б) Наказ № 813 від 07.11.2009 р «Про затвердження Алгоритму

надання медичної допомоги хворим на пандемічний грип, викликаний вірусом А(Н1N1)/Каліфорнія» (<http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=14069>).

Осипова Л.С., Кузнецова Л.В., Плахотник С.В. (2008) Особенности острых респираторных вирусных инфекций в современных условиях. Здоров'я України, 7(18): 82–84.

Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г. (2009) Внебольничные инфекции дыхательных путей. Глава 12. Грипп. Здоров'я України, 1–2: 40–44.

Синопальников А.И., Воробьев А.В. (2009) Внебольничные инфекции дыхательных путей. Глава 13. Тяжелый острый респираторный синдром. Здоров'я України, 5: 27–32.

Смирнов В.С. (2008) Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. ФАР-Миндекс, Санкт-Петербург, 48 с.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010) Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1) — New York City, May 2009. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep., 58(51): 1436–1440.

Dharan N.J., Gubareva L.V., Meyer J.J. et al. (2009) Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. JAMA, 301(10): 1034–1041.

Ei-Sahly H.M., Atmar R.L., Glezen W.P., Greenberg S.B. (2000) Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with «common cold» virus infections. Clin. Infect. Dis., 31(1): 96–100.

Gooskens J., Jonges M., Claas E.C. et al. (2009) Morbidity and mortality associated with nosocomial transmission of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus. JAMA, 301(10): 1042–1046.

Masiá M., Gutiérrez F., Shum C. et al. (2005) Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. Chest, 128(4): 2223–2229.

So L.K., Lau A.C., Yam L.Y. et al. (2003) Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. Lancet, 361(9369): 1615–1617.

Тяжелый вариант гриппа А/Калифорния/04/2009(Н1N1), осложненного негоспитальной пневмонией с фульминантным течением

И.С. Садовый, В.И. Вдовиченко, Н.А. Бычков, Б.Б. Бодревич, А.И. Садовый, Е.И. Садова-Кудыба, Т.И. Маркова, А.П. Подорожный, О.В. Войтович, Б.И. Рибун, А.В. Канарейкин, Е.В. Панасюк, П.В. Кузык

Резюме. Проанализировано результаты лечения 29 больных гриппом А/Калифорния/04/2009(Н1N1), находившихся в отделении интенсивной терапии и реанимации. Выявлено, что течение вирусно-бактериальной пневмонии, вызванной вирусом гриппа А(Н1N1), более тяжелое у мужчин в возрасте 25–32 лет, страдавших ожирением. Ухудшение состояния

нарастало очень быстро и обусловлено увеличением объема поражения легких воспалительным процессом. Применение антибактериальной терапии согласно протоколу, указанному в приказах № 128 и № 813 МЗ Украины, дало положительные результаты лишь у 65,5% пациентов с фульминантным течением болезни. Остальные (34,5%) больные погибли, несмотря на лечение. Результаты аутопсии указывают на наличие в этой группы пациентов таких осложнений, как ДВС-синдром, респираторный дистресс-синдром.

Ключевые слова: грипп, вирусно-бактериальная пневмония, фульминантное течение.

The severe clinical course of influenza A/California/04/2009(H1N1), complicated with fulminant form of community-acquired pneumonia

I.S. Sadovyi, V.I. Vdovychenko, M.A. Bychkov, B.B. Bodrevych, A.I. Sadovyi, O.I. Sadova-Kudyba, T.I. Markova, O.P. Podorozhnyi, O.V. Vojtovych, B.Y. Ribun, A.V. Kanarejkin, E.V. Panasyuk, P.V. Kuzyk

Summary. Results of treatment of 29 patients with influenza A/California/04/2009(H1N1) in intensive care unit were analyzed. It was revealed that the course of mixed viral-bacterial pneumonia caused by influenza A(H1N1) virus was more severe in male patients aged 25–32 years suffering from obesity. Patients' condition was worsening very rapidly due to spread of the inflammatory affection in the pulmonary tissue. Antibacterial therapy according to the Ministry of Health of Ukraine guidelines (orders No128 and No813) was effective in 65.5% of patients with fulminant disease course. In 35.5% patients of that group beneficial treatment results were not reached. Autopsy reports showed that patients of that group had disease complications, such as disseminated intravascular coagulation, respiratory distress syndrome. Those conditions were especially marked in patients with worsening of condition in the first hours after hospitalization.

Key words: influenza, viral-bacterial pneumonia, fulminant disease course.

Адреса для листування:

Бичков Микола Анатолійович
79059, Львів, вул. Миколайчука, 9
Міська клінічна лікарня швидкої
медичної допомоги
Кафедра терапії №1 ФПДО ЛНМУ