

Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева  
ЕТИОЛОГІЧНІ, КЛІНІЧНІ ТА ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ  
ПНЕВМОНІЇ В ЕПІДЕМІЧНИЙ ПЕРІОД

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И  
ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ В ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, К. О. Белослудцева

Резюме

С начала нынешнего эпидсезона, с конца сентября 2015 года, в Украине зарегистрировано 375 вирусологически подтвержденных летальных случаев гриппа, из них в 81,6 % определен вирус гриппа типа А(H1N1)pdm09. Несмотря на то, что в литературе встречаются результаты клинического наблюдения больных тяжелой НП во время эпидемии гриппа 2009, в 2015–2016 гг. врачи вновь столкнулись с проблемами диагностики и лечения данной патологии.

*Цель исследования* — изучение особенностей клинического течения, выраженности системного воспаления и патологоанатомических изменений у больных тяжелой вирус-ассоциированной НП в период эпидемии гриппа 2015–2016 путем сравнения этих показателей с данными больных тяжелой НП бактериальной этиологии в неэпидемический период.

*Материал и методы.* Обследовано 86 больных НП IV клинической группы без ВИЧ-инфекции, которые составили 2 группы наблюдения: в группу 1 вошли больные тяжелой вирус-ассоциированной НП, которые проходили лечение в отделениях интенсивной терапии в период эпидемии гриппа 2015–2016 гг.; группу 2 составили больные тяжелой НП бактериальной этиологии, которые проходили лечение в отделениях интенсивной терапии в неэпидемический период в течение 2013–2015 гг.

*Результаты.* К особенностям тяжелой НП на фоне вируса гриппа А(H1N1)-калифорнийский относятся: поражение социально благополучных лиц преимущественно молодого и среднего возраста, страдающих ожирением или метаболическим синдромом; преобладание в клинике синдрома острой дыхательной недостаточности, почти рефрактерной к кислородной терапии, на фоне высокой устойчивой лихорадки и лейкопении; рентгенологические данные в пользу двусторонних фрагментарных участков консолидации; признаки диффузного альвеолярного поражения на микроскопическом уровне.

Это означает, что летальность больных тяжелой пневмонией напрямую зависит от слишком позднего обращения, отсутствия профилактических прививок. Независимо от возраста, пола, наличия сопутствующей патологии во время эпидемии гриппа следует с особой осторожностью относиться к больным пневмонией, уделяя особое внимание ранней и адекватной кислородной терапии. АБТ у больных тяжелой НП должна назначаться с учетом возможности мультирезистентной и микст-инфекции.

**Ключевые слова:** негоспитальная пневмония, тяжелая пневмония, летальность, вирус-ассоциированная пневмония, вирус гриппа.

Укр. пульмонолог. журнал. 2016, № 3, С. 15–20.

Перцева Татьяна Алексеевна

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

Зав. кафедрой факультетской терапии и эндокринологии

Член-корр. НАМН Украины,

д. мед. н., профессор

9, ул. Дзержинского, г. Днепропетровск, 49044

Тел.: 380567135257, dsma@dsma.dp.ua

ETIOLOGY, CLINICAL SIGNS AND PATHOANATOMY FEATURES  
OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA  
IN THE EPIDEMIC SEASON

T. O. Pertseva, T. V. Kireyeva, K. O. Bielosludtseva

Abstract

Since the beginning of this epidemic season in Ukraine from the end of September 2015, there were registered 375 deaths of confirmed influenza etiology. In 81,6 % of cases an influenza type A virus (H1N1) pdm09 was identified. Despite the experience with the management of severe community-acquired pneumonia (CAP), caused by H1N1 influenza virus in 2009, widely reflected in the literature, this year physicians faced with problems of diagnosis and treatment of this disease again.

*Aim of this study* was to analyze the clinical course, severity of systemic inflammation and pathological changes in patients with severe virus-associated CAP during 2015–2016 flu epidemic by comparing these indicators with those from severe bacterial non-epidemic CAP patients.

*Material and methods.* 86 patients with severe CAP without HIV infection were examined and divided into 2 groups. Group 1 included patients with severe virus-associated CAP, which were treated in the intensive care unit (ICU) during the influenza epidemic season of 2015–2016. Group 2 consisted of patients with severe bacterial CAP, which were treated in ICU in non-epidemic period in 2013–2015.

*Results.* It was found that the features of severe CAP on a background of viral infection, such as influenza virus A(H1N1)-California include the following: socially active people, mostly of younger and middle age with obese or metabolic syndrome were affected. Acute respiratory failure, almost refractory to oxygen, was the leading clinical sign, accompanied by sustained high fever and leukopenia. Radiological evidence of bilateral fragmented consolidation and diffuse alveolar lesions, were revealed at autopsy.

This means that the mortality of patients with severe pneumonia depends on late detection and lack of preventive immunization. Patients with pneumonia require more cautious management in epidemic season regardless of their age, sex and presence of comorbidity, focusing on early and adequate oxygen therapy. Antibacterial therapy in patients with severe CAP should consider the possible role of multi- and mixed infection.

**Key words:** community acquired pneumonia, severe pneumonia, mortality, virus-associated pneumonia, influenza virus, leukopenia.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 3:15–20.

Tatyana A. Pertseva

Dnepropetrovsk State Medical Academy

Head of the department of faculty therapy end endocrinology

Corresponding member of National Academy

of Medical Sciences of Ukraine, professor

9, Dzerzhynskiy str., Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine

Tel.: 380567135257, dsma@dsma.dp.ua

Тяжка негоспітальна пневмонія (НП), як і завжди, залишається актуальною проблемою світової медицини. Летальність при цій патології майже не змінюється за останні роки і сягає 15–40 % [7]. Втім, особливо прискіпливо до питання ведення хворих на тяжку пневмонію

приковується увага з боку лікарів, засобів масової інформації та громадськості під час епідемій гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу. У такі моменти саме по собі постає питання: чи дійсно вірус-асоційовані пневмонії визначаються особливою тяжкістю та високою летальністю або це тільки надлишкова зацікавленість преси та плітки співчуваючих?

3 моменту першої історично зафіксованої епідемії грипу (1173 р.) минуло майже 850 років, втім, за даними ВООЗ, у всьому світі щорічні епідемії грипу призводять приблизно до 3–5 мільйонів випадків тяжких форм захворювання і приблизно до 250–500 тисяч випадків смерті [12].

Починаючи з жовтня 2015 року фахівцями вірусологічних лабораторій Держсанепідслужби України методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР) досліджено 6936 зразків матеріалу від хворих на грип, із них у 2158 випадках виявився позитивний результат. У даному епідсезоні серед позитивних знахідок домінує штам вірусу грипу типу A(H1N1)pdm09, що виявлений у 77 % [2].

З початку нинішнього епідсезону, з кінця вересня 2015 року, в Україні зареєстровано 375 вірусологічно підтверджених летальних випадків від грипу, із них у 81,6 % визначено вірус грипу типу A(H1N1)pdm09 [2].

Даний збудник є вірусом змішаного (потрійного) походження, що містить в геномі гени вірусів свиней, птахів і людини [8]. Відрізняючись високою контагіозністю та патогенністю, з березня 2009 року по січень 2010 року вірус поширився більш ніж в 210 країнах світу, визвавши пандемію грипу А (H1N1).

Патогенетично ураження легень при цьому грипі обумовлено поширеним запальним процесом, що клінічно проявляється (на тлі перебігу грипозної інфекції) дихальною недостатністю і можливим розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Цей стан обумовлено пошкодженням капілярів альвеолярних перетинок, запальними змінами, розвитком інтерстиціального і альвеолярного набряку з наступним розвитком інтерстиціального фіброзу; клінічно проявляється розвитком токсичного геморагічного набряку легень та гострої прогресуючої дихальної недостатності [9].

Не дивлячись на те, що в літературі зустрічаються результати клінічного спостереження хворих на тяжку НП під час епідемії грипу 2009 р. [3, 8, 9], у 2015–2016 рр. лікарі знов зіткнулися з проблемами діагностики та лікування даної патології.

Саме тому *метою дослідження* стало вивчення особливостей клінічного перебігу, виразності системного запалення та патологоанатомічних змін у хворих на тяжку вірус-асоційовану НП у період епідемії грипу 2015–2016 рр. шляхом порівняння цих показників з даними хворих на тяжку НП бактеріальної етіології у позаепідемічний період.

### Матеріали та методи досліджень

Обстежено 86 хворих на НП IV клінічної групи без ВІЛ-інфекції, котрі склали 2 групи спостереження.

До групи 1 увійшли 33 хворих (середній вік — (49,3 ± 1,87) років, чоловіків — 18 (54,5 %)) на тяжку вірус-асоційовану НП, котрі проходили лікування у відділеннях інтенсивної терапії у період епідемії грипу 2015–2016 рр.; з них факт наявності вірусної етіології пневмонії у 11 (33,3 %) хворих був підтверджений лабораторно (виявлення РНК A(H1N1)-каліфорнійський методом ПЛР), у 21 (63,6 %) — за даними анамнезу, епіданамнезу, клінічної картини, патологоанатомічного опису легень; у залежності від результату лікування хворі групи 1 були розпо-

ділені на 2 підгрупи: підгрупа А — 22 померлих від вірус-асоційованої тяжкої НП, підгрупа В — 11 хворих з успішним лікуванням вірус-асоційованої тяжкої НП;

Групу 2 склали 53 хворих (середній вік — (56,3 ± 2,62) років, чоловіків — 38 (71,7 %)) на тяжку НП бактеріальної етіології, котрі проходили лікування у відділеннях інтенсивної терапії поза епідемічного періоду протягом 2013–2015 рр., також розподілені на підгрупи у залежності від результату лікування: підгрупа С — 8 померлих, підгрупа D — 45 хворих, котрі вижили після бактеріальної НП.

Діагноз тяжкої НП формулювався згідно з національними рекомендаціями [5].

Проводились аналіз об'єктивних даних, оцінка результатів загальноклінічних методів досліджень (загального аналізу крові, харкотиння, даних рентгенограм органів грудної порожнини), ідентифікація респіраторних збудників, визначення сироваткового рівня ПКТ, експрес-тестування на ВІЛ.

Ідентифікація етіологічного збудника проводилась шляхом мікробіологічного аналізу харкотиння хворих та експрес-діагностики респіраторних патогенів у харкотинні за допомогою мультиплексної ПЛР.

Виразність системного запалення оцінювалась шляхом визначення сироваткового рівня ПКТ високочутливим методом імунохімічної електрохемілюмінесценції за допомогою тест-систем «ElecSys PCT» («B.R.A.H.M.S», Німеччина) з використанням імунохімічного електрохемілюмінесцентного аналізатора «Cobas E411» («RocheDiagnostics GmbH», Німеччина) [11]. Для цього проводився забір венозної крові в першу добу стаціонарного лікування до призначення АБТ.

Оцінка результатів проводилась відносно встановлених норм [10].

Оцінка ВІЛ-статусу проводилась шляхом експрес-тестування крові хворих за допомогою СІТО TEST HIV 1/2 («Фармаско», Україна).

Вірусологічне дослідження проводилось шляхом аналізу аутопсійного матеріалу (тканина трахеї, бронхів, легень) на наявність РНК вірусу грипу A(H1N1)-каліфорнійський методом ПЛР.

Після первинного обстеження на перший день стаціонарного лікування (візит 1) хворим обох груп призначалась емпірична комбінована парентеральна антибактеріальна терапія (АБТ) згідно з національними рекомендаціями: «захищений» амінопеніцилін (амоксцилін/клавуланова кислота або ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорин III покоління (цефтриаксон) у поєднанні з макролідом; у якості альтернативної терапії використовувалась комбінація фторхінолону III або IV покоління із «захищеним» амінопеніциліном або цефалоспорином III покоління. За наявності анамнестичних даних щодо використання вищезазначених груп АБТ на амбулаторному етапі стартовим лікування була обрана монотерапія карбопенемами [5].

Повторна оцінка клінічних та лабораторних даних проводилась на 3 день (візит 2) та 5 день (візит 3) лікування.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень проводилась з використанням методів біометрич-

ного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075) та STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [4, 6].

### Результати та їх обговорення

При надходженні до відділення інтенсивної терапії усі хворі мали одну або декілька клінічних ознак тяжкої НП в сукупності з рентгенологічними ознаками двобічних інфільтративних змін у легенях.

Загальні та демографічні показники мали деякі особливості при порівнянні хворих між групами та підгрупами (табл. 1). Так хворі групи 1 загалом виявились молодшими за хворих групи 2, втім померлі серед обох груп за віком достовірно не відрізнялись і були, в переважній більшості, особами працездатного віку. Таким чином, особи молодого віку є більш уразливими до тяжких вірус-асоційованих НП, втім вік хворого суттєво не впливає на результат лікування.

Серед хворих як на вірус-асоційовану, так і на бактеріальну тяжку НП переважали чоловіки, при чому чоловіків було більше і серед померлих (у підгрупі А та підгрупі С) (табл. 2).

Більшість хворих на тяжку НП звернулись за медичною допомогою на 4–6 добу захворювання, особливо пізно це зробили хворі на вірус-асоційовану пневмонію, що дуже негативно відобразилось на результаті лікування (табл. 2). Можливо, це було пов'язано з тим, що при грипі спочатку хворого майже нічого не турбує окрім лихоманки та першіння у горлі, і, приймаючи жарознижувальні препарати, хворий сподівається на самостійне вилікування. Тоді як між появою виразних клінічних симптомів, таких як кашель, задишка та життєво небезпечними ускладненнями проходить іноді декілька годин. На це вказує той факт, що для хворих підгрупи А дата

звернення за медичною допомогою та дата госпіталізації майже співпали (табл. 1).

Слід приділити увагу, що жоден з хворих групи 1 не мав щеплення проти сезонного грипу.

При аналізі коморбідності серед хворих обох груп виявилась приблизно однакова кількість клінічно значущої супутньої патології (табл. 2). Різко виділялось число хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням різних ступенів серед пацієнтів групи 1. При чому це дуже негативно відобразилось на результат лікування. Загалом, наявність значущої коморбідності однаково обтяжувала перебіг як вірус-асоційованої, так і бактеріальної НП, сприяючи негативному результату лікування.

При аналізі факторів ризику виявилось, що при бактеріальній НП тяжкість перебігу у більшості хворих була, скоріше за все, пов'язана з несприятливим способом життя, а саме з наявністю алкоголізму в анамнезі, асоціального способу життя, бонжуванням тощо. Тоді як для хворих групи 1 ці фактори не були характерні, у своїй більшості це були працюючі, соціально добре адаптовані особи.

Серед хворих на бактеріальну тяжку НП осіб з розладами свідомості під час госпіталізації виявилось більше, ніж серед хворих групи 1. Можливо, це було пов'язано з явищами бактеріального або септичного шоку. При порівнянні померлих та виживших хворих обох груп виявилось, що порушення свідомості при госпіталізації може служити предиктором летальності у хворих на тяжку НП незалежно від її етіології (табл. 3).

Температура тіла на першу добу стаціонарного лікування статистично не відрізнялась ані між хворими різних груп, ні підгруп (табл. 3). Втім, слід додати, що лихоманка при вірус-асоційованій тяжкій НП відрізнялась стійкістю, тобто дуже слабко та на вкрай короткий

Таблиця 1

### Демографічні та загальні показники хворих на тяжку пневмонію

Показник	Група 1			Група 2		
	загалом по групі	підгрупа А	підгрупа В	загалом по групі	підгрупа С	підгрупа D
Кількість спостережень	33	22	11	53	8	45
Середній вік, років	49,3 ± 1,87*	49,9 ± 2,10	48,4 ± 4,23	56,3 ± 2,62	58,0 ± 6,98	56,2 ± 2,96
Стать:						
чоловіків	18 (54,5 %)	14 (63,6%) <sup>^</sup>	4 (36,4 %)	38 (71,7 %)	6 (75,0 %)	32 (71,1 %)
жінок	15 (45,5 %)	8 (36,4 %)	7 (63,6 %)	15 (28,3 %)	2 (25 %)	13 (28,9 %)
День звернення за медичною допомогою	5,6 ± 0,49*	6,0 ± 0,69	4,8 ± 0,55	3,9 ± 0,29	4,8 ± 1,22	3,8 ± 0,27
День хвороби при госпіталізації	6,0 ± 0,56	6,2 ± 0,69	5,6 ± 1,08	4,7 ± 1,88	5,75 ± 0,48	4,5 ± 0,19

Примітки тут і в табл. 2 і 3: \* —  $p_{1,2} \leq 0,05$  між групами хворих; <sup>^</sup> —  $p_{A,B,C} \leq 0,05$  між підгрупами однієї групи; # —  $p_{A,C,B,D} \leq 0,05$  між підгрупами різних груп; 1, 2 — відповідні групи хворих; А, В, С, D — відповідні підгрупи хворих.

Таблиця 2

### Коморбідність та фактори ризику у хворих на тяжку пневмонію

Показник	Група 1			Група 2		
	загалом по групі	підгрупа А	підгрупа В	загалом по групі	підгрупа С	підгрупа D
Кількість спостережень	33	22	11	53	8	45
Загальна кількість клінічно значущої супутньої патології	22 (66,7 %)	19 (86,4 %)	3 (27,3 %)	37 (69,8 %)	8 (100 %)	29 (64,4 %)
Випадки ІХС	6 (18,2 %)	5 (26,3 %)	1 (9,1 %)	11 (20,8 %)	4 (50 %)	7 (15,7 %)
Випадки ожиріння	13 (39,4 %)	12 (54,5 %)	1 (9,1 %)	7 (13,2 %)	3 (37,5 %)	4(8,9 %)
Алкоголізм, асоціальний спосіб життя	5,6 ± 0,49	6,0 ± 0,69	4,8 ± 0,55	3,9 ± 0,29	4,8 ± 1,22	3,8 ± 0,27

Деякі клінічні показники хворих на тяжку НП при надходженні

Показник	Група 1			Група 2		
	загалом по групі	підгрупа А	підгрупа В	загалом по групі	підгрупа С	підгрупа D
Кількість спостережень	33	22	11	53	8	45
Порушення свідомості	11 (33,3 %)*	10 (45,5 %)^\#	1 (9,1 %)	30 (56,6 %)	8 (100 %)	4 (48,8 %)
Температу-ра, °С	38,4 ± 0,17	38,2 ± 0,12	38,8 ± 0,24	38,3 ± 0,12	38,1 ± 0,52	38,2 ± 0,19
ЧД за 1 хвилину	28,5 ± 1,14	30,5 ± 1,41^	24,9 ± 1,27	28,1 ± 0,78	34,3 ± 2,17^	27,4 ± 0,79
SaO <sub>2</sub> , %	76,2 ± 2,99*	71,1 ± 4,04^	86,2 ± 1,53	87,5 ± 1,30	69,9 ± 6,6^	89,2 ± 1,24
ЧСС за 1 хвилину	5,6 ± 0,49	6,0 ± 0,69	4,8 ± 0,55	3,9 ± 0,29	4,8 ± 1,22	3,8 ± 0,27

час спостерігалась відповідь на жарознижувальні препарати.

На перше місце в клініці хворих групи 1 виходила тяжка задишка, що супроводжувалась вкрай високою ЧД та низькою сатурацією крові киснем (SaO<sub>2</sub>). Загалом, більш висока ЧД у померлих спостерігалась як у підгрупі А, так у підгрупі В (табл. 3).

Що стосується сатурації, її рівень у хворих групи 1 був значно нижчим за аналогічний показник групи 2. При цьому даний параметр дуже повільно реагував на кисневу терапію, що проводилась. Особливо це стосувалось хворих підгрупи А, і було основним проявом ГРДС.

Підтвердженням цього є різке зниження парціального тиску кисню в артеріальній крові, котре було виміряне 15 хворим групи 1. Загалом по групі показник склав 49,0 ± 2,32 мм рт. ст., при цьому у хворих підгрупи А був достовірно нижчим за відповідний рівень у хворих підгрупи В (42,1 ± 2,09 мм рт. ст. проти 56,2 ± 4,35 мм рт. ст., p < 0,05).

Серед загальних лабораторних показників більше за все групи різнилися між собою за загальною кількістю лейкоцитів. Так, для багатьох хворих з вірус-асоційованою тяжкою НП (особливо серед хворих підгрупи А) характерною була лейкопенія, що суттєво вплинуло на середній показник по групі. Тоді як при бактеріальній пневмонії середній показник був вище за загальноприйнятну норму (табл. 4).

Втім, індивідуальний аналіз хворих підгрупи С показав, що у деяких хворих з тяжкою бактеріальною пневмонією, ускладненою синдромом системної запальної відповіді, також подекуди спостерігається лейкопенія. Ці дані свідчать, скоріше за все, що використання даного показника у якості диференціально-діагностичної ознаки між пневмонією вірусної та бактеріальної етіології є не зовсім коректним, а у клінічній практиці значення має тільки його динамічні зміни.

Особливий інтерес для визначенні етіології тяжкої пневмонії представляє плазмовий рівень маркера бак-

теріального ураження легеневої тканини прокальцитоніну (ПКТ). Середній рівень даного показника перевищував загальноприйнятну норму, яка складає < 0,1 нг/мл, у хворих обох груп, втім, якщо при бактеріальній етіології тяжкої пневмонії рівень ПКТ перевищив нормальний у 180 разів, то при вірусній — тільки у 10 разів (табл. 4).

Отримані дані свідчать про те, що все-таки при вірус-асоційованій тяжкій НП присутнє приєднання бактеріальних респіраторних збудників, втім основна тяжкість хворих обумовлена не поширеним бактеріальним процесом, а ГРДС, тобто основне лікування повинне бути спрямованим не на масивну АБТ широкого спектру дії, а на кисневу підтримку, адекватну тяжкості хворого та особливостям ураження легень при тяжкій вірусній інфекції.

Прижиттєва ідентифікація респіраторних збудників хворих групи 1 була неінформативна, тому що проводилась тільки 2 особам, а отримані штами не були клінічно значимими респіраторними патогенами. Тоді як у хворих групи 2 у харкотинні або бронхо-лаважній рідині було виділено: *Streptococcus pneumoniae* (n = 12), *Staphylococcus aureus* (n = 6), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 3), *Klebsiella pneumoniae* (n = 4).

У більшості хворих на тяжку пневмонію процес носив двобічний характер, втім рентгенологічні дані пацієнтів двох груп відрізнялись між собою (рис. ). Якщо у осіб групи 2 патологічний процес відрізнявся осередковістю великих розмірів (рис. В), то для хворих групи 1 характерною була наявність дифузних дрібновогнищевих, частково зливних змін, що характерні для ГРДС (рис.).

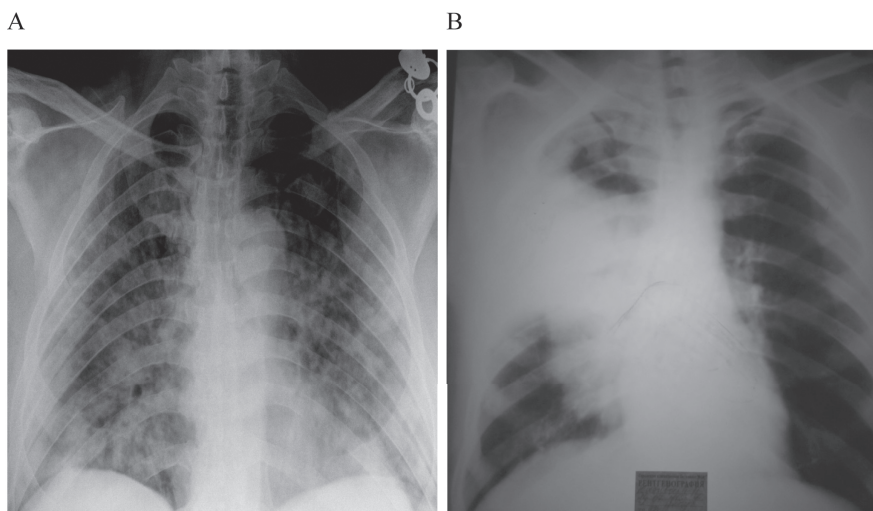
При динамічному спостереженні померлих від вірус-асоційованої тяжкої НП виявились наступні клініко-лабораторні особливості:

- не дивлячись на проведення інвазивної чи неінвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ) з кисневою підтримкою, сатурація у більшості хворих так і не перевищила 90 %, залишаючись на рівні 60–80 %;

Таблиця 4

Деякі лабораторні показники хворих на тяжку НП при надходженні

Показник	Група 1			Група 2		
	загалом по групі	підгрупа А	підгрупа В	загалом по групі	підгрупа С	підгрупа D
Кількість спостережень	33	22	11	53	8	45
Загальна кількість лейкоцитів, × 10 <sup>9</sup> /л	4,8 ± 0,54*	4,1 ± 0,38#	6,01 ± 1,52#	11,8 ± 0,76	10,9 ± 2,21	11,7 ± 0,82
Відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів, %	21,2 ± 2,65	26,9 ± 3,40^	12,0 ± 1,96	24,4 ± 1,83	16,1 ± 4,07^	25,2 ± 1,99
ШОЕ, мм/г	22,5 ± 2,38	17,4 ± 2,52	32,3 ± 3,65	40,9 ± 2,10	37,6 ± 5,11	41,4 ± 2,34
Сироватковий рівень ПКТ, нг/мл	1,04 ± 0,13*	1,2 ± 0,19#	1,0 ± 0,23#	18,4 ± 3,56	21,2 ± 7,54	18,0 ± 4,01



**Рис. Типові зміни на рентгенограмі органів грудної порожнини у фронтальній проекції хворих на тяжку НП: А — групи 1, В — групи 2.**

- не дивлячись на проведення масивної АБТ, для хворих була характерна виразна та стійка лихоманка;

- після третьої–п'ятої доби лікування у відділенні реанімації спостерігалось наростання лейкоцитозу (візит 1 —  $(4,14 \pm 0,3) \times 10^9/\text{л}$ , візит 2 —  $(7,9 \pm 0,81) \times 10^9/\text{л}$ , візит 3 —  $(14,7 \pm 1,53) \times 10^9/\text{л Г/л}$ ), що могло вказувати на приєднання бактеріальної флори.

За загальними результатами лікування показник летальності, звичайно, суттєво перевищив у хворих групи 1 і склав 66,7 % проти 15 % у хворих групи 2.

Суттєва різниця між померлими з тяжкими НП різної етіології спостерігалась при макро- і мікроаналізі аутопсійного матеріалу легень та дихальних шляхів.

Макроскопічними особливостями вірус-асоційованих пневмоній були набряк гортані та геморагічний трахеобронхіт; легені були важкі, набряклі, лакового вигляду, на поверхні — вишнево-синюшного кольору.

На зрізах на фоні гіперемії виявлялися підплевральні геморагічні інфаркти за наявності у судинах білястих та темно-червоних тромбів. Крім того, спостерігались діapedезні крововиливи в інші органи (головний мозок, вісцеральну та парієнтальну плевру, ендо- та епікард) одночасно з тромбоутворенням (мікроінфаркти нирок, селезінки). Мікроскопічними змінами у цих випадках були: виразна десквамація епітелію трахеї та крупних бронхів, вогнищеві некрози останнього зі слабкою лейкоцитарною інфільтрацією, наявність гіалінових мембран за контурами альвеол, наявність фібрину у просвіті альвеол, інтерстиціального запалення і внутрішньоальвеолярного набряку, мікротромбів у гілках легеневої артерії та вен. Такі патологічні зміни в тканині легень характеризують дифузне альвеолярне ураження.

Згідно з результатами аналізу аутопсійного матеріалу померлих групи 1 можливо припустити наявність вірусемії з ураженням не тільки органів дихання, але і інших органів та систем, що призвело до розвитку інфекційно-токсичного шоку, важливим проявом якого було дифузне альвеолярне ураження. Можливо також, що дифузне альвеолярне ураження у поєднанні з цитотоксичною дією на епітелій, трахею, бронхи, альвеоли, а

також на ендотелій судин є основною ланкою в патогенезі цього вірусного ураження з подальшим розвитком шоку в результаті децентралізації кровотоку, скупчення крові в мікроциркуляторному руслі та розвитком дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Тобто, при грипі може мати місце вірусемія з ураженням всіх органів та систем, що реалізується через дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (поєднання гіпер- та гіпокоагуляції), та призводить до виразної поліорганної недостатності, провідною ланкою якої є дихальна недостатність.

Серед 22 померлих групи 1 при вірусологічному аналізі аутопсійного матеріалу легень та дихальних шляхів методом ПЛР у 12 (54,5) була знайдено РНК вірусу грипу А( $H_1N_1$ )-каліфорнійський. У 7 померлих посмертний вірусологічний аналіз не проводився, у інших 3 померлих РНК саме даного вірусу не виявилось, що могло бути пов'язаним з наявністю іншого типу.

При бактеріологічному аналізі аутопсійного матеріалу групи 1 було виявлено загалом 12 штамів збудників: мультирезистентна *Pseudomonas aeruginosa* ( $n = 4$ ), мультирезистентна *Klebsiella pneumoniae* ( $n = 3$ ), *Streptococcus Haemolyticus* ( $n = 1$ ), *Escherichia agglomerans* ( $n = 1$ ), *Escherichia faecalis* ( $n = 2$ ), *Proteus penneri* ( $n = 1$ ), клінічна значущість яких у розвитку пневмонії підлягає сумніву.

Макроскопічними змінами легень у хворих групи 2 були ознаки фібринозно-гнійної пневмонії на фоні частих гнійно-деструктивних ускладнень (плеврит, емпієма, формування абсцесу тощо).

Таким чином до особливостей тяжкої НП на фоні тяжкої вірусної інфекції, а саме вірусу грипу А( $H_1N_1$ )-каліфорнійський відносяться: ураження соціально благополучних осіб переважно молодого та середнього віку, що страждають на ожиріння або метаболічний синдром, переважання в клініці синдрому гострої дихальної недостатності, майже рефрактерної до кисневої терапії на фоні високої стійкої лихоманки та лейкопенії, рентгенологічні дані на користь двобічних фрагментарних ділянок консолидації, ознаки дифузного альвеолярного ураження на мікроскопічному рівні.

### Висновки

Летальність хворих на тяжку пневмонію напряму залежить від занадто пізнього звернення, відсутності профілактичних щеплень.

Не залежно від віку, полу, наявності супутньої патології під час епідемії грипу слід з особливою настороженістю ставитись до хворих на пневмонію, приділяючи особливу увагу ранній та адекватній кисневій терапії.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Дзюблик, О. Я. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію [Текст] / О. Я. Дзюблик, І. В. Дзюблик, Р. Е. Сухін, Н. М. Недлінська // Український пульмонологічний журнал. — 2010. — № 1. — С. 28.
2. Інформаційний бюлетень Центру грипу та ГРВІ Державного закладу "Український центр з контролю та моніторингу захворювань МОЗ України" [Електронний ресурс] : режим доступу: <http://www.dsesu.gov.ua/ua/dses-ua/novyny/item/1938-zakhvoriuvanist-na-hryp-ta-hrvi-zrosla-na-mynulomu-tyzhni>
3. Киселев, О. И. Грипп. Эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика [Текст] / О. И. Киселев, Л. М. Цыбалова, В. И. Покровский // Медицинское информационное агентство. — Москва, 2012. — С. 491.
4. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2000. — 320 с. — ISBN 966-7632-16-4. МедиаСфера, 2002. — 312 с.
5. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Текст] : Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. — Київ, 2007. — 146 с.
6. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва. — Москва. : МедиаСфера, 2002. — 312 с.
7. Фещенко, Ю. И. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) [Текст] / Ю. И. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров, О. Я. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. — 2013. — № 1. — С. 5–12.
8. Arias, C. F. Molecular anatomy of 2009 influenza virus A(H1N1) [Text] / C. F. Arias, M. Escalera-Zamudio, M. Soto-del Rio et al. // Archives of Medical Research. — 2009. — Vol. 40. — P. 64–654.
9. Garten, R. J. Antigenic and henetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans [Text] / R. J. Garten, C. T. Davis, C. A. Russell et al. // Science. — 2009. — Vol. 325 (5937). — P. 197–201.
10. Mira, J-P. The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy [Text] / J-P. Mira, A. Max, P-R. Burgel // Critical Care — 2008. — Vol. 12. — P. 1–7.
11. Schuetz, P. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy [Text] / P. Schuetz et al. // Expert Review of Anti-infective Therapy Journal. — 2010. — Vol. 8. — P. 575–587.
12. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. WHO, 2010.

АБТ у хворих на тяжку НП повинна призначатись з урахуванням можливості мультирезистентної та мікст-інфекції, тобто мати максимально широкий спектр дії.

Ключовим моментом під час лікування вірус-асоційованих тяжких НП є рання, достатня та адекватна киснева терапія з постійним моніторингом її ефективності та своєчасною корекцією.

### REFERENCES

1. Dzyublyk OYa, Dzyublyk IV, Sukhin RYe, Nedlinska NM. *Spektr virusnykh zbudnykiv u khvorykh na negospitalnu pnevmoniyu* (Viral pathogens spectrum in community acquired pneumonia patients). *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*. 2010;No 1:28.
2. *Informatsiyyny byuleten Tsentru grypu ta GRVI Derzhavnogo zakladu "Ukrayinskyy tsentr z kontrolyu ta monitoryngu zakhvoryuvan MOZ Ukrainy"* (Newsletter of Center of influenza and ARVI of State institution "Ukrainian Centre for Disease Control and monitoring of the Ministry of Health of Ukraine"). Available at: <http://www.dsesu.gov.ua/ua/dses-ua/novyny/item/1938-zakhvoriuvanist-na-hryp-ta-hrvi-zrosla-na-mynulomu-tyzhni>
3. Kiselev OI, Tsimbalova LM, Pokrovskiy VI. *Gripp. Epidemiologiya, diagnostika, lecheniye, profilaktika* (Flu. Epidemiology, diagnosis, treatment, prevention). Moscow. Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo. 2012;491 p.
4. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Excel* (Statistical methods using Excel in biomedical studies). K: Morion, 2000. 320 p.
5. *Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoyi dopomogy za spetsialnistyu «Pulmonologiya»*. *Nakaz MOZ Ukrainy № 128 vid 19.03.2007 r. Kyiv. 2007;146 s* (On approval of clinical protocols of medical care in the specialty "Pulmonology". MOH Ukraine №128 from 19.03.2007. Kyiv. 2007;146 p.)
6. Rebrova OYu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh danykh. Primeneniye paketa d prikladnykh programm STATISTICA* (Statistical analysis of medical data. The use of STATISTICA software package). Moscow: MediaSfera. 2002;312 p.
7. Feshchenko Yul, Golubovska OA, Goncharov KA, Dzyublyk OYa. *Negospitalna pnevmoniya u doroslykh osib: etiologiya, patogenez, klasyfikatsiya, antybakterialna terapiya (proekt klinichnykh nastanov)* (Community acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy (draft clinical guidelines) *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2013.No 1:5–12.
8. Arias CF, Escalera-Zamudio M, Soto-del Rio M, et al. Molecular anatomy of 2009 influenza virus A(H1N1). *Archives of Medical Research*. 2009;40:64–654.
9. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. Antigenic and henetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009;325(5937):197–201.
10. Mira JP, Max A, Burgel PR. The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy. *Critical Care* 2008;12:1–7.
11. Schuetz P, et al. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Review of Anti-infective Therapy Journal*. 2010;8:575–587.
12. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. WHO. 2010.