

О.В. Рябоконт¹, В.К. Сиволап², Я.Х. Мензелєєв², Д.П. Музика², Ю.Ю. Рябоконт¹, І.Б. Іванова², В.В. Бондарєва², С.М. Корогод³, В.Г. Савельєв¹, О.І. Гостищева², С.М. Бойчук²

Клінічна характеристика лабораторно підтверджених випадків пандемічного грипу А/Н1N1 Каліфорнія в епідемічному сезоні 2009–2010 років

(за даними Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні)

¹Запорізький державний медичний університет,

²Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня,

³Запорізька державна медична академія післядипломної освіти

Ключові слова: пандемічний грип, клініка, патоморфологія.

Наведено клінічний аналіз лабораторно підтверджених випадків грипу, викликаного вірусом А/Н1N1 Каліфорнія, проаналізовано також результати патоморфологічних даних померлих від цієї інфекції.

Клиническая характеристика лабораторно подтвержденных случаев пандемического гриппа А/Н1N1 Калифорния в эпидемическом сезоне 2009–2010 годов

Е.В. Рябоконт, В.К. Сиволап, Я.Х. Мензеев, Ю.Ю. Рябоконт, Д.П. Музыка, И.Б. Иванова, В.В. Бондарева, С.Н. Корогод, В.Г. Савельев, О.И. Гостищева, С.М. Бойчук

Приведен клинический анализ лабораторно подтвержденных случаев гриппа, вызванного вирусом А/Н1N1 Калифорния, проанализированы также результаты патоморфологических данных умерших от данной инфекции.

Ключевые слова: пандемический грипп, клиника, патоморфология.

Патология. – 2011. – Т.8., №1. – С. 17–21

Clinical characteristic of laboratory confirmed cases of pandemic influenza A/H1N1 California in epidemic season 2009–2010

Е.В. Рябоконт, В.К. Сиволап, Я.Х. Мензеев, Д.П. Музыка, Ю.Ю. Рябоконт, И.Б. Иванова, В.В. Бондарева, С.Н. Корогод, В.Г. Савельев, О.И. Гостищева, С.М. Бойчук

In this article clinical characteristic of laboratory confirmed cases of pandemic influenza caused by virus А/Н1N1 California was analyzed. Authors analyzed pathomorphological features in cases with lethal outcome.

Key words: pandemic influenza, clinical picture, pathomorphology.

Pathologia. 2011; 8(1): 17–21

Актуальність проблеми грипу визначається значною поширеністю захворювання серед людей, що може швидко залучити в процес велику кількість здорових осіб [1]. Протягом останнього століття в світі виникало 6 пандемій грипу. Численні мутації вірусу грипу, що спричинювали постійну появу нових штамів, здатність до швидкого розповсюдження, відсутність ефективних засобів профілактики та етіотропної терапії зумовили перегляд концепції грипу як «безпечної інфекції» [2]. Грип типу А/Н1N1 Каліфорнія 04/2009 на початку весни 2009 року виявлявся в Мехіко, з подальшим розповсюдженням передусім у Каліфорнії й Техасі, а до кінця 2009 року охопив майже всі регіони світу. Цей штам став наслідком мутації і змішування людського вірусу грипу типу А та вірусу грипу свиней. 11 червня 2009 року ВООЗ вперше більш ніж за 40 років оголосила про введення VI, максимального рівня загрози пандемії грипу А/Н1N1 Каліфорнія. Небезпека нового вірусу грипу в тому, що він не тільки стрімко розповсюдився у світі, але й призводить до серйозних ускладнень, насамперед пневмонії, що є основною причиною летального результату цієї хвороби [3]. За даними ВООЗ, в усьому

світі зафіксовано близько 18,5 тис. випадків А/Н1N1 з летальним результатом. Інфіковані грипом А/Н1N1 виявлені більш ніж в 200 країнах світу.

З 10 серпня 2010 року ВООЗ повідомила, що пандемічний період цієї інфекції минув, й настав післяпандемічний період. Загальна активність пандемічного грипу А/Н1N1 залишилась низькою на більшій частині планети. Лише в окремих регіонах Індії та Нової Зеландії поширення вірусу грипу А/Н1N1 залишається локально інтенсивним. На основі досвіду минулих пандемій грипу, як повідомляє ВООЗ, можна чекати, що найближчими роками вірус А/Н1N1-2009 продовжуватиме циркулювати як сезонний.

Мета роботи

Проаналізувати лабораторно підтвержені випадки грипу, викликаного пандемічним вірусом грипу А/Н1N1 Каліфорнія в епідемічному сезоні 2009–2010 років за даними ЗОІКЛ.

Пацієнти і методи дослідження

За період епідемічного сезону 2009–2010 років у ЗОІКЛ проходили лікування 22 пацієнта з грипом А/Н1N1

Каліфорнія. За даними серологічних досліджень при житті виявлено наростання антитіл проти вірусу грипу А/Н1N1 Каліфорнія в динаміці в РГГА у 18 пацієнтів: у 4 рази – у 5 (27,8%), у 8 разів – у 10 (55,6%), у 16 разів – у 2 (11,1%), у 32 рази – у 1 (5,6%) пацієнта. Діагноз у всіх 7 летальних випадках підтверджено виділенням у секційному матеріалі (тканина легень) РНК вірусу грипу А/Н1N1 Каліфорнія в лабораторії вірусології та СНІД Центральної СЕС МОЗ України. Серед пацієнтів переважали дорослі (18 – 81,8%) віком від 18 до 74 років (чоловіків – 7; жінок – 10), середній вік – 35,1±3,8 років. Дітей 4 (18,2%) віком від 4 до 15 років. Отримані оброблено методом варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення

Виявлено, що серед дітей, госпіталізованих у ЗОІКЛ з клінічним діагнозом «грип», лише в 4 випадках підтверджено інфікування пандемічним штамом вірусу. У всіх дітей мало середньотяжкий перебіг, а клінічні прояви типові для цієї інфекції. Захворювання починалось з гіпертермії вище 39°C, вираженої загальної слабкості, сухого кашлю, у 1 (25%) хворого відзначено носову кровотечу, у 1 (25%) – короткочасну втрату свідомості на фоні гіпертермії. Клінічну діагностику в більшості випадків (3 – 75%) полегшували дані епідеміологічного анамнезу, а саме чіткий контакт с дорослими, хворими на грип. Усіх дітей спрямовано в стаціонар у перші 2 доби захворювання. Більшість дітей (3 – 75%) отримали противірусне лікування осельтамівіром (крім 1 дитини віком 4 роки). У всіх дітей пандемічний грип ускладнився гострим бронхітом. У жодному випадку пандемічного грипу у дітей не зареєстровано пневмонію.

Серед дорослих, хворих на пандемічний грип, у 7 пацієнтів захворювання мало середньотяжкий перебіг з наявністю звичайних ознак гострої респіраторної інфекції або грипу, з приводу яких вони лікувались амбулаторно. На 3–5 добу захворювання відзначено другу хвилю лихоманки, з приводу чого проведено рентгенографічне обстеження й діагностовано пневмонію у кожного другого пацієнта: у 2 хворих – правосторонню нижньодольову полісегментарну; у 1 пацієнта – двосторонню полісегментарну пневмонію. В останньому випадку у пацієнта мала місце супутня патологія – ожиріння III ступеня. В інших пацієнтів діагностовано гострий бронхіт. Зміни гемограми характеризувались у кожного другого пацієнта лейкопенією в межах 2,2–3,2x10⁹/л. На фоні етіотропного та патогенетичного лікування відзначено позитивну динаміку з подальшим одужанням.

Тяжкий перебіг захворювання зареєстровано у 11 пацієнтів: початок захворювання гострий у 6 (54,5%) пацієнтів з підвищенням температури тіла до фебрильних значень, появи до кінця 1-ї доби захворювання сухого кашлю, слабкості, головного болю, у 6 хворих – міальгій, у 4 – нудоти. У 5 (45,5%) хворих захворювання мало поступовий початок з підвищенням температури тіла до субфебрильних значень, сухого кашлю, слабкості, головного болю. За медичною допомогою 5 хворих звернулись у 1 добу, 5 хворих – на 2–3, 1 пацієнт – на 5 добу захворювання. Проте в усіх випадках діагноз, встановлений дільничними лікарями-терапевтами, – ГРВІ,

тому жодний хворий на етапі амбулаторного лікування до надходження в стаціонар не отримував противірусного лікування.

Супутня патологія мала місце у 4 (36,4%) хворих: у пацієнтки С., 29 років – ожиріння III ст., метаболічна кардіоміопатія; у пацієнтки Д., 31 рік – побутова алергія з явищами бронхообструкції; пацієнтка К., 34 роки завершила лікування з приводу туберкульозу легень; у хворої П., 34 роки – хронічний бронхіт, гіпертонічна хвороба та ожиріння III ступеня.

На фоні амбулаторного лікування різке погіршення стану пацієнтів відзначено в середньому на 4,3±0,4 добу захворювання, що проявилось у всіх хворих підвищенням температури тіла до 38,8–39,5°C, різкою слабкістю, задухою, посиленням кашлю та появою прожилок крові в мокротинні або мокротиння рожевого кольору (6 – 54,5%). Більшість пацієнтів (9 – 81,8%) повторно звернулись до лікаря в день погіршення стану та були госпіталізовані, 1 (9,1%) хворий повторно звернувся до лікаря лише на 3-тю добу погіршення стану вже при появі рожевого мокротиння та вираженої задухи.

При надходженні в інфекційний стаціонар у всіх пацієнтів стан був тяжким, що зумовлено вираженим токсикозом, розвитком вірусно-бактеріальної пневмонії, гострою дихальною недостатністю II–III ступеня. Температура тіла у всіх хворих – у межах 38–39°C, задуха від 32 до 50 на хвилину, ортопноє – у 5 (45,4%) пацієнтів, у більшості хворих акроціаноз і ціаноз губ (8 – 72,7%). Лише у 1 (9,1%) пацієнтки оксигенотерапія в масковому режимі виявилась ефективною, сатурація кисню швидко підвищилась з 83% до 98%. Сатурацію кисню на момент госпіталізації визначено на рівні 85–76% у 9 (81,8%) хворих. У 2 (18,2%) показник Sa O₂ складав 90%, однак вже протягом перших 4–12 годин, незважаючи на оксигенотерапію в масковому режимі, стрімко знижувався, і в 10 (90,9%) випадках виникла необхідність проведення штучної вентиляції легень, починаючи з перших годин перебування в реанімаційному відділенні. У всіх пацієнтів виявлено аускультативні ознаки двосторонньої пневмонії, підтверджені рентгенологічно.

У усіх 7 випадках летального результату захворювання мав місце блискавичний перебіг грипу зі швидким прогресуванням фізикально-рентгенологічної картини та стрімким розвитком тотальної двосторонньої пневмонії. Так, наприклад, пацієнт Д., 27 років, який лікувався амбулаторно з приводу середньотяжкого перебігу ГРВІ на 4-й день хвороби раптово відзначив погіршення самопочуття, підвищення температури тіла до 39°C, посилення слабкості, появу задухи, вологого кашлю, у зв'язку з чим викликав дільничного лікаря. За результатами рентгенографічного дослідження діагностовано двосторонню полісегментарну пневмонію, лівосторонній «плащоподібний» плеврит: справа у верхній долі гомогенна інфільтрація, в середній і нижній долі всі задні сегменти інтенсивно гомогенно затемнені за рахунок запальної інфільтрації, зліва – негомогенна запальна інфільтрація, з IV ребра до діафрагми – інтенсивне затемнення (рис. 1).

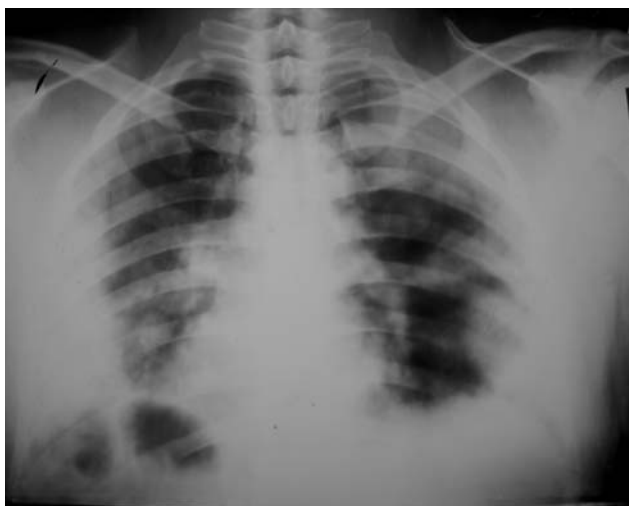


Рис. 1. Рентгенографічна картина двосторонньої полісегментарної пневмонії у хворого на пандемічний грип при госпіталізації в інфекційний стаціонар.

На етапі лікування в інфекційному стаціонарі терапію (противірусну, антибактеріальну) проведено в повному обсязі, згідно з протоколами надання медичної допомоги МОЗ України. Однак, незважаючи на лікування, у 7 хворих відзначено швидке прогресування фізикально-рентгенологічної картини та стрімкий розвиток субтотальної або тотальної двосторонньої пневмонії з явищами геморагічного набряку легень. Так, у хворого Д., 27 років в умовах відділення реанімації відзначено швидке наростання дихальної недостатності, що проявилось зниженням сатурації кисню до 82–86%, у зв'язку з чим хворий переведений на штучну вентиляцію легень. При повторному рентгенологічному обстеженні через 14 годин лікування виявлено негативну динаміку й діагностовано інтерстиціальний набряк легень, двосторонню полісегментарну пневмонію: у всіх полях і зонах з обох боків – гомогенне затемнення легень за рахунок інтерстиціального набряку, на цьому фоні є фокуси запалення на всьому протязі, купол діафрагми та синуси не проглядаються, контури серця не візуалізуються через набряк легень (рис. 2).

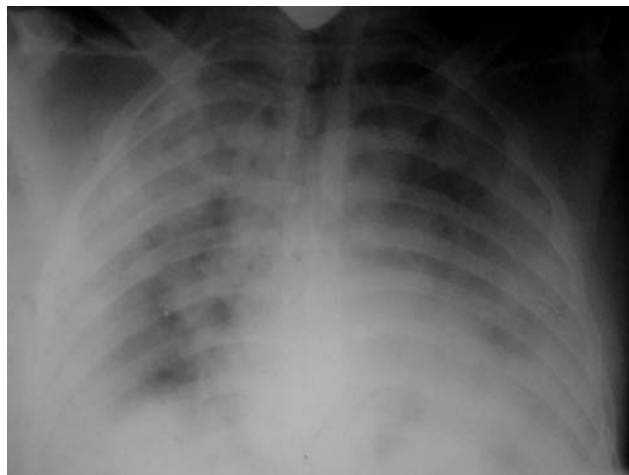


Рис. 2. Рентгенографічна картина інтерстиціального набряку легень у хворого на пандемічний грип в динаміці через 14 годин.

Серед хворих з летальним наслідком пандемічного грипу в гемограмі зафіксовано лейкопенію від $3,4 \times 10^9/\text{л}$ до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ у 5 (71,4%) хворих, у інших кількість лейкоцитів залишалась у межах норми. Зрушення лейкоцитарної формули вліво відзначено у всіх хворих: у 1 (14,2%) – до 2% метамієлоцитів, відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів – від 8% до 24%. Тромбоцитопенію зареєстровано у 3 (42,9%) пацієнтів. У хворої К., 34 років, розвинулась тяжка анемія зі зниженням рівня гемоглобіну до 40 г/л, значна тромбоцитопенія до $75 \times 10^9/\text{л}$, що потребувало неодноразової трансфузії еритроцитарної маси, відмитих еритроцитів.

У всіх летальних випадках, крім гострої дихальної недостатності, мала місце поліорганна недостатність. На нашу думку, особливу увагу привертає ураження нирок. У всіх пацієнтів на момент надходження у стаціонар реєстрували зміни в загальному аналізі сечі: білок у межах 0,066–0,198 г/л, еритроцитів – від 7–8 до 30 у полі зору, лейкоцитів – 7–20 у полі зору, зернистих або гіалінових циліндрів. У більшості хворих (6 – 85,7%) на момент госпіталізації мало місце підвищення показника креатиніну від 145 до 283 мкмоль/л. У пацієнтки К., 34 років розвинулась гостра ниркова недостатність з поступовим (протягом 18 днів лікування) наростанням рівня креатиніну крові до 1062 мкмоль/л, сечовини крові – до 65,7 ммоль/л, розвитком анурії, що зумовило необхідність проведення гемодіалізу й, у кінцевому підсумку, призвело до ураження нирок, поряд з вірусно-бактеріальною геморагічною пневмонією, мало провідну роль у танатогенезі. Токсичне ураження печінки зафіксовано у 4 (57,1%) хворих з характерним підвищенням активності АЛАТ у 1,5–2 рази, тимолової проби – в 2–3,5 рази. Майже у всіх хворих виявлено ознаки токсико-гіпоксичної енцефалопатії, у 1 (14,2%) пацієнта діагностовано міокардит, у 1 (14,2%) пацієнтки за біохімічними ознаками діагностовано панкреатит, у 2 (28,6%) спостережено ознаки шлунково-кишкової кровотечі. В 1 випадку у пацієнтки Д., 31 року, у якій грип ускладнився негоспітальною двосторонньою полісегментарною пневмонією, дихальною недостатністю III ст., респіраторним дистрес-синдромом III ст., токсичним гепатитом, токсичним нефритом, на 7-й день лікування розвинулась тромбоемболія сегментарних і субсегментарних легеневих артерій, що в комплексі з ускладненнями грипу відіграло значну роль у танатогенезі.

Аналіз клінічної симптоматики показав відсутність патогномонічних ознак грипу А/Н1N1 Каліфорнія. На цьому факті наголошують і інші автори [3,4]. Патогенетичною особливістю каліфорнійського грипу є те, що збудник безпосередньо вражає альвеоли легень, зокрема їх базальний епітелій та альвеолярно-капілярну мембрану з розвитком геморагічної пневмонії [4]. За даними наших клінічних спостережень, початок захворювання у пацієнтів був як гострий, так і підгострий, особливістю клінічної картини захворювання було різке погіршення стану пацієнтів за рахунок маніфестації геморагічної пневмонії на 3–5 день хвороби. Раніше вважали, що грипозна геморагічна пневмонія, як правило, розвивається в перші 2 дні захворювання чи навіть перші години хвороби зі стрімким розвитком геморагічного набряку легень і летальністю в перші 3–4 доби [5]. На думку окремих авторів [6,7], гострий респіраторний синдром при грипі

розвивається не як вторинна патологія, а як найвищий прояв первинного гострого вірусного ушкодження легень, тому підтвердження цього припущення доповнило б усталені погляди на так звану «вірусно-бактеріальну пневмонію» та змінило б погляди на лікувальну тактику. Крім того, у всіх хворих, які померли внаслідок грипу, викликаного вірусом грипу А/Н1N1Каліфорнія, мала місце поліорганна недостатність, що поряд з геморагічною пневмонією відігравала роль у танатогенезі.

Патоморфологічні дослідження у всіх померлих від грипу А/Н1N1 Каліфорнія показали, що ураження легень характеризувалось як інтерстиціально-альвеолярний серозно-геморагічний набряк легень (з наявністю в просвіті альвеол і в інтерстиції білково-геморагічного ексудату з великою кількістю лімфоцитів, макрофагів, плазматичних клітин, паретичним розширенням судин інтерстицію, стазами, сладжами еритроцитів, плазматичним просотуванням стінок судин, з плазморагією, еритродіapedезними крововиливами), великі вогнища геморагічної ексудації, в просвіті альвеол – гіалінові мембрани як у невеликій кількості (5 – 71,4%), так і численні (2 – 28,6%) (рис. 3). Поряд з цим, у 6 (85,7%) померлих відзначено некротично-геморагічний, у 1 (14,2%) – катарально-геморагічний трахеобронхіт.

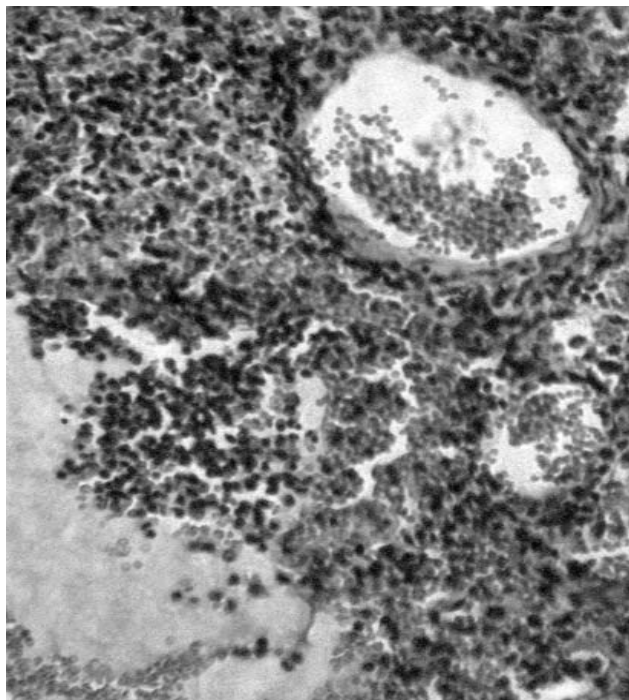


Рис. 3. Морфологічна картина аутопсії легень померлого Д., 27 років. Забарвлення гематоксилін-єозином $\times 200$.

За результатами цитологічних досліджень, незважаючи на терміни захворювання на момент летального наслідку (від 8 до 32 дня захворювання) виявлено дегенеративні зміни бронхіолоцитів та альвеолоцитів з наявністю в цитоплазмі клітин фуксифінових вірусних включень.

Ураження нирок у всіх померлих характеризувалось паретичним розширенням судин, стазами, сладжами еритроцитів, плазматичним просотуванням стінок судин, плазморагією, еритродіapedезними крововиливами, набряком інтерстицію, гідропічною дистрофією епіте-

лію каналців нирок, у більшості померлих (6 – 85,7%) – вогнищевим некронефрозом (рис. 4).

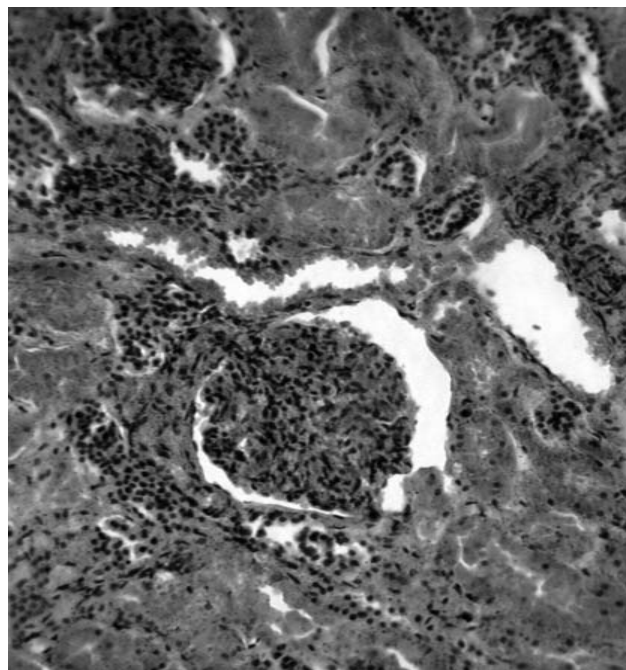


Рис. 4. Морфологічна картина аутопсії нирок померлого Д., 27 років. Забарвлення гематоксилін-єозином $\times 200$.

Мікроскопічне дослідження наднирників показало наявність дрібних крововиливів у корковий і мозковий шари у більшості померлих (5 – 71,4%). У печінці у 3 (42,9%) померлих виявлено геморагічні некрози центролобулярних гепатоцитів, у 2 (28,6%) мала місце вогнищева крупнокрапельна жирова дистрофія печінки (рис. 5).

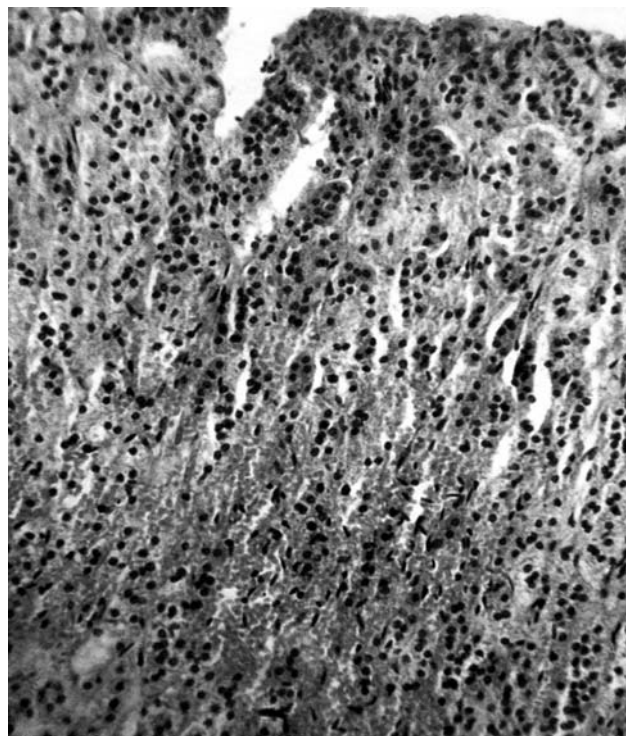


Рис. 5. Морфологічна картина аутопсії наднирників померлого Д., 27 років. Забарвлення гематоксилін-єозином $\times 200$.

У всіх померлих при гістологічному дослідженні міокарда виявлено ознаки паренхіматозної дистрофії з вогнищевим кардіоміоцитолізом кардіоміоцитів, у 2 (28,6%) померлих – ознаки геморагічного міокардиту. Патоморфологічне дослідження головного мозку показало наявність ознак токсико-гіпоксичного ураження, у 3 (42,9%) – серозного вірусного менінгіту, у 1 (14,2%) – серозного вірусного менінгоенцефаліту, що проявилось паретичним розширенням судин, стазами, сладжами еритроцитів, плазматичним просотуванням стінок судин з плазморагією, еритродіapedезними крововиливами й наявністю вогнищевої інфільтрації, представлені скупченнями макрофагів і лімфоцитів, набряком астоцитарних периваскулярних і перинейральных відростків, множинними мультифокальними фокусами периваскулярного енцефалолізу, сегментарними коагуляційними некрозами нейронів півкуль і стовбура мозку, гіпоксичними змінами нейронів з формуванням поодиноких «клітин-тіней».

Висновки

1. Серед хворих з лабораторно підтвердженим діагнозом грипу А/Н1N1 Каліфорнія переважали дорослі (81,8%). У дітей зареєстровано лише середньотяжкі форми пандемічного грипу, не ускладнені пневмонією.

2. Початок захворювання не мав патогномонічних ознак. У випадках летального результату хвороби погіршення стану пацієнтів відбувалось на $4,4 \pm 0,5$ добу захворювання за рахунок розвитку з подальшим блискавичним перебігом субтотальної або тотальної двосторонньої пневмонії з явищами геморагічного набряку легень.

Поряд з геморагічною пневмонією швидко розвивалась поліорганна недостатність.

3. Патоморфологічні зміни характеризуються в легенях усіх померлих інтерстиціально-альвеолярним серозно-геморагічним набряком; у нирках – набряком інтерстицію, гідропічною дистрофією епітелію канальців нирок і вогнищевим некронефрозом (85,7%); у печінці – геморагічними некрозами централобулярних гепатоцитів (42,9%); геморагічним міокардитом (28,6%); ознаками токсико-гіпоксичного ураження головного мозку з розвитком серозного менінгіту (42,9%) або серозного менінгоенцефаліту (14,2%).

Література

1. *Возианова Ж.И.* Грипп / Ж.И. Возианова // Сучасні інфекції. – 2008. – №1. – С. 4–7.
2. *Bose M.E.* Rapid semiautomated subtyping of influenza virus species during the 2009 swine origin influenza A H1N1 virus epidemic in Milwaukee, Wisconsin / M.E. Bose, E.T. Besk // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47. – P. 2779–2786.
3. *Андрейчин М.А.* Проблема грипу А/Н1N1 Каліфорнія: минуле і сучасність / М.А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2009. – №4. – С. 5–19.
4. *Крамарев С.О.* Грип в Україні: де правда, а де вимисел? / С.О. Крамарев // Theoria. Український медичний вісник. – 2009. – №11. – С. 6–10.
5. *Сильвестров В.П.* Пневмония / Сильвестров В.П. – М.: Медицина, 1987. – 248 с.
6. *Дикий Б.М.* Клініко-патогенетичні особливості перебігу грипу з летальним наслідком / Б.М. Дикий // Сучасні інфекції. – 2010. – №1. – С. 40–44.
7. *Салоникиди А.И.* Особенности клинического течения пневмоний, осложняющих грипп А/Н1N1 / А.И. Салоникиди, И.А. Зайцев, Е.А. Чебакина // Сучасні інфекції. – 2010. – №1. – С. 30–34.

Відомості про авторів:

Рябокoнь О.В., д. мед. н., професор зав. каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Сиволап В.К., заступник головного лікаря ЗОІКЛ.

Мензелеев Я.Х., патологоанатом ЗОІКЛ.

Рябокoнь Ю.Ю., к. мед. н., асистент каф. госпітальної педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ЗДМУ.

Музика Д.П., зав. відділення реанімації ЗОІКЛ.

Іванова І.Б., головний позаштатний інфекціоніст управління охорони здоров'я Запорізької облдержадміністрації.

Бондарева В.В., зав. відділення №2 ЗОІКЛ.

Корогод С.М., доцент каф. анестезіології ЗМАПО.

Савельев В.Г., доцент каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Гостищева О.І., зав. приймального відділення ЗОІКЛ.

Бойчук С.М., зав. відділення № 7 ЗОІКЛ.

Адреса для листування:

Рябокoнь Олена В'ячеславівна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ, каф. інфекційних хвороб.

Тел.: (061) 224 07 88.