

*serogroup Icterohaemorrhagiae was dominated, also proportion of serogroups Pomona, Grippotyphosa, Habdomadis, Sanicola, Autumnalis and Javanica was increased in the etiological structure.*

**Key words:** *leptospirosis morbidity, etiology, epidemiology*

УДК 616.921.5.-06:616.24-002-022.7-07-036.88

## **ВНЕГОСПИТАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ ПРИ ГРИППЕ, В ТОМ ЧИСЛЕ А(Н1N1)рdm09: КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ**

**Г.И. Градиль**

**Резюме.** *В статье представлен клинический анализ 35 летальных случаев при гриппе А (H1N1)рdm, в период пандемии 2009–2010 гг. и в послепандемический период, результаты вирусологического исследования методом ПЦР, результаты бактериологического исследования мокроты и ткани легкого. Приведен анализ отдельных клинических признаков, которые встречались при госпитализации пациентов больных гриппом, результатов патологоанатомического исследования. Дана характеристика наиболее часто встречающихся факторов риска.*

**Ключевые слова:** *грипп А(H1N1) рdm, внебольничная пневмония, летальные случаи, клинический анализ*

Пандемия гриппа А(Н1N1) возникла впервые за 41 год в 2009 году. Клиническая картина гриппа многие годы была неизменной, но время пандемии были выявлены некоторые новые эпидемиологические и клинические особенности этого заболевания [1]. В послепандемический период тяжесть течения заболевания вызванного этим вирусом не изменилась [2, 3]. Так по сообщению пресс-службы Министерства здравоохранения на 31. 01. 2016г. в при гриппе А(Н1N1) в Украине было зарегистрировано 150 летальных исходов, а на 22.02.2016 г. – 326. После пандемии опубликовано значительное количество работ в которых представлены различные аспекты анализа летальных исходов [4–9]. Тем не менее, невзирая на наличие опубликованных данных о четырех пандемиях на протяжении последних 120 лет, имеется мало современной информации о летальных исходах, ассоциированных с гриппом [10, 11]. Не всегда очевидным является разграничение пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) даже постмортально, а при имеющихся клинических критериях ОРДС не во всех случаях удастся выявить признаки этого синдрома на аутопсии [11]. Для того чтобы улучшить понимание многофакторного патогенеза этой инфекции необходимы дополнительные исследования.

**Цель работы:** провести анализ клинических данных пациентов умерших от гриппа (в том числе A(H1N1)pdm и его осложнений) в 2009/2010 гг. и в послепандемический период.

### **Материалы и методы**

Настоящее исследование включает в себя клинические, данные 35 пациентов больных гриппом, которые составили основную группу наблюдения. Все пациенты этой группы были госпитализированы с предварительным клиническим диагнозом грипп, внебольничная пневмония и 32 из них (91,4%) умерли в 2009–2010гг. в ОИТ КУЗ «Областная клиническая инфекционная больница», 3 – в 2011–2014 гг. в ОИТ КУЗ «Харьковская областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф». Диагноз грипп А (H1N1) подтверждался методом ПЦР при обнаружении РНК вируса в исследуемых назофарингеальных образцах прижизненно и в секционном материале после аутопсии или грипп был диагностирован клинически и патоморфологически. Группу сравнения составили 30 умерших пациентов, которые находились в ОИТ КУЗ «Областная клиническая инфекционная больница» с диагнозом внебольничная бактериальная пневмония (в том числе бактериальная пневмония неуточненная – J15.9, другие бактериальные пневмонии – J15.8) в межпандемический период. Характеристика пациентов по демографическим данным представлена в табл. 1. Проводилось сравнение различных клинических переменных в обеих группах. Был проведен анализ клинического течения заболевания и предварительный анализ данных аутопсии. Диагноз внебольничной пневмонии ставился с учетом критериев приказа МЗО Украины №128 [13]. Изучались жалобы и анамнез заболевания, проводилось объективное исследование, которое включало осмотр слизистой оболочки ротоглотки, перкуссию и аускультацию легких, проводились лабораторные исследования. Рентгенографически были обследованы все пациенты основной и контрольной группы. Все пациенты основной группы получали противовирусную терапию (тамифлю 150 мг 2 раза в сутки), антибиотикотерапию. Проводилась масочная кислородотерапия при потоке кислорода 10 л/мин. Инфузионная терапия проводилась в рестриктивном режиме.

**Дизайн исследования.** Было проведено ретроспективное исследование. Набор объектов в каждую из групп осуществлялся независимо от того какие объекты исследования были включены в другую группу, т. о. использовали сравнение двух независимых групп. Были изучены истории болезни, протоколы вскрытия, результаты вирусологического, микробиологического исследования, микропрепараты.

Патоморфологические исследования проводились в патологоанатомическом отделении КУЗ «Областная клиническая инфекционная больница» с дополнительным консультированием микропрепаратов в ЦНИЛ ХНМУ (микроскоп Axiostar plus. Производитель: Zeiss, Страна: Германия). На первом этапе проводилось формирование группы сравнения по методу случайного отбора. Критериями включения пациентов в исследование были: возраст 18 лет и старше, в основной группе подтвержденный диагноз грипп по результатам ПЦР исследования и при наличии характерных патоморфологических изменений, доказанный диагноз пневмония соответственно критериям протокола оказания клинической помощи [13]. Критериями исключения являлись онкологические заболевания, выраженная печеночная недостаточность, другие клинически значимые заболевания внутренних органов, известный ВИЧ статус пациента. Не были включены в группу сравнения пациенты с клинически или лабораторно подтвержденной какой-либо респираторной вирусной инфекцией. Поиск научных данных за 10 лет проводился в системах: Med Pub, Cochrane Library, E Library.ru.

**Статистический анализ.** Для оценки статистической значимости результатов использовали параметрические методы, проверяли дисперсию распределения. Перед вычислением  $t$  – критерия проверяли гипотезу о том, что распределения каждого признака в сравниваемых группах являются нормальным, использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Изучаемые признаки подчинялись нормальному распределению. Проверяли также нулевую гипотезу о том, что средние значения каждого из признаков в сравниваемых группах не различаются. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости ( $p$ ), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05. При обработке материала применялись также методы вариационной статистики с применением  $t$  критерия Стьюдента. Для осуществления регистрации данных использовали программное обеспечение Microsoft Excel.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Пациенты. Среди умерших 35 пациентов основной группы было 19 мужчин и 16 женщин. Распределение пациентов обеих групп по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

**Распределение по полу и возрасту умерших пациентов основной группы (грипп А (H1N1)) и умерших пациентов группы сравнения**

№ п/п	Параметры	Основная группа (n=35)		Группа сравнения (n=30)	
	Возрастные группы (лет)	Мужчины n-19 (абс., %*)	Женщины n-16 (абс., %*)	Мужчины n-16 (абс., %*)	Женщины n-14 (абс., %*)
1	20–29	5 (14,3)	2 (5,7)	2(6,7)	1 (3,3)
2	30–39	4 (11,4)	6 (17,1)	2(6,7)	2 (6,6)
3	40–49	6 (17,1)	2 (5,7)	5 (16,7)	7 (23,3)
4	50–59	3 (8,6)	4(11,4)	1 (3,3)	2(6,7)
5	> 59	1 (2,9)	2 (5,7)	6 (20)	2 (6,6)
6	Всего	19	16	16	14

*Примечание:* \* – процент общего количества пациентов группы

РНК вируса гриппа А(H1N1)pdm в исследуемых назофарингеальных образцах методом ПЦР прижизненно была выявлена 29 случаях (82,9%), в ткани легкого после аутопсии – в 14 (40%) случаях, в назофарингеальных образцах и в ткани легкого одновременно – у 10 (28,6%) пациентов. У остальных 6 пациентов (17,1%) получены негативные результаты ПЦР и грипп диагностирован на основании клинических данных, эпидемиологически и на основании результатов патоморфологического исследования. Некоторые анамнестические данные, время от начала развития заболевания, длительность болезни – приведены в таблице 2.

Таблица 2

**Клиническая информация о 35 случаях аутопсии при гриппе А(H1N1) pdm в сравнении с группой контроля (внебольничная бактериальная пневмония)**

Параметр	Основная группа (n=35) M±s	Ошибка средней	Группа сравнения (n=30) M±s	Ошибка средн.	Статистич. значимость (p)
Средний возраст	41,57*±12,26	2,07	47,97±12,96	2,36	<0,023
Койко-дни	4,03±3,04	0,60	5,7±5,37	0,98	>0,069
День болезни при госпитализации	5,88±2,23	0,37	6,63±3,33	0,61	>0,150
Длительность болезни (дни)	9,77*±3,71	0,62	12±5,22	0,95	<0,028
Диапазон длительности болезни (дней)	4–17		3–26		

Большинство пациентов основной группы наблюдения поступали в стационар в тяжелом состоянии. Отдельные клинические признаки приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Характеристика некоторых клинических показателей пациентов, умерших от гриппа А(Н1N1) при поступлении в стационар**

№ п/п	Показатель	Абс. значение (%)
1	*Число дыхательных движений >30 – <40 в 1 мин	24 (68,6)
2	Число дыхательных движений >40 в 1 мин	6 (17,1)
3	уровень SpO <sub>2</sub> <90%>80%	5 (14,3)
4	уровень SpO <sub>2</sub> <80%>70%	9 (25,7)
5	уровень SpO <sub>2</sub> <70%>60%	9 (25,7)
6	уровень SpO <sub>2</sub> <60%*	5(14,3)
7	уровень SpO <sub>2</sub> >90%	5 (14,3)
8	Число сердечных сокращений >100 в 1 мин	30 (85,7)
9	Артериальное давление <90/60 мм рт ст	12 (34,2)
10	Температура тела в норме	5 (14,2)
11	Температура тела повышена до 38 град С	11 (31,4)
12	Температура тела 38-39 град С	15 (42,9)
13	Температура тела > 39 град С	4 (11,4)
14	Сознание сохранено	35 (100)

*Примечание:* \* – у остальных пациентов ЧДД было меньше 30 в 1 мин.

При анализе результатов патоморфологического исследования летальных случаев среди пациентов основной группы в 12 случаях аутопсии (34,3%) была выявлена двусторонняя тотальная серозно-десквамативная пневмония с геморрагическим компонентом и субтотальная серозно-геморрагическая пневмония. Двусторонняя тотальная серозно-фибринозная смешанная (вирусно-бактериальная) пневмония с геморрагическим компонентом и тенденцией к микроабсцедированию – (в т. ч. 1 полисегментарная гнойная) была выявлена в 6 случаях аутопсии (17,1%). Двусторонняя тотальная смешанная пневмония (вирусно-бактериальная – у 13. Двусторонняя субтотальная серозно-фибринозная – 1. Двусторонняя с серозно-фибринозным плевритом – 3. Острый язвенный ларинготрахеобронхит, геморрагический трахеит, бронхит – были выявлены в 10 случаях, десквамативный бронхиолит – 1.

Была проанализирована частота основополагающих факторов риска среди умерших пациентов основной группы наблюдения, частота фоновых, сочетанных и сопутствующих заболеваний. Среди факторов риска у пациентов основной группы чаще всего наблюдали ожирение – 19 (54,3%), диабет наблюдался у 9 (25,7% ) пациентов, беременность во 2 триместре – 1 (2,9% ), беременность в 3 триместре – 2 (5,7%).

Данное исследование является анализом клинических данных 35 пациентов умерших от гриппа А(Н1N1) в период с октября 2009 года по март 2014 г. Харькове в Украине. В основной группе и в группе сравнения преобладали мужчины (табл.1). При анализе возрастных групп 20–29 и 30–39 лет выявлено, что более часто умирали лица молодого возраста в основной группе. Так в основной группе умерло 17 (48,6%) в группе сравнения 7 (23,3%). Средний возраст ( $M \pm s$ ) в основной группе составил  $41,57 \pm 12,2$  лет, в контрольной  $47,97 \pm 12,9$  (табл. 2). Разница статистически значима,  $p < 0,023$ . В основной группе 48,6% умерших – это пациенты молодого и среднего возраста (табл.1), что соответствует данным других авторов [7, 14, 15]. В настоящем сообщении приводятся данные вирусологического исследования тематических пациентов. Прижизненное выявление РНК вируса гриппа А(Н1N1) методом ПЦР у пациентов основной группы составило 82,9%. В секционном материале – 28,6%. Известно, что при исследовании назофарингеальных образцов до 5 дня болезни возможно выделение РНК вируса практически в 100% случаев [16]. Что касается спектра бактериальных патогенов в нашем исследовании из ткани легкого при аутопсии наиболее часто выделяли *Streptococcus pneumoniae* и *Candida albicans*. Анализ клинических данных позволил выявить, что средний день болезни ( $M \pm s$ ) при госпитализации пациентов в основной группе составил  $5,88 \pm 2,23$ , в контрольной группе  $6,63 \pm 3,33$  (табл. 2). Разница статистически не значима ( $p > 0,150$ ). Данные о длительности заболевания приведены в табл.2. В основной группе ( $M \pm s$ ) ( $9,77 \pm 3,71$ ) дня, в контрольной –  $12 \pm 5,22$ , при статистически значимой разности ( $p < 0,028$ ). Диапазон длительности заболевания в основной группе составил 4–17 дней, в контрольной – 3–26 (табл. 2). Установлено, что вирус гриппа А(Н1N1) в 2009 году вызывал вирусную пневмонию с синдромом острого респираторного дистресса (ОРДС). Сегодня ОРДС рассматривают как острое, диффузное, воспалительное поражение легких, ведущее к повышению проницаемости сосудов легких, повышению массы легких и уменьшению аэрации легочной ткани [17, 18]. В публикациях после пандемии 2009 г. неоднократно подчеркивалась стремительность развития дыхательной недостаточности при гриппе А(Н1N1)pdm [19, 20]. Под нашим наблюдением находились 18 пациентов основной группы (51,4%), которые умерли через 1–3 дня после госпитализации. В большинстве случаев при поступлении клинически отмечалось тяжелое течение заболевания, повышение температуры тела, симптомы интоксикации, у большинства пациентов имелись катаральные явления со стороны верхних отделов дыхательных путей, одышка, цианоз, снижение уровня  $SpO_2$  (табл. 3), тахикардия, непродуктивный сухой кашель, у отдельных пациентов – наличие крови в мокроте. Среди пациентов основной группы в

12 случаях аутопсии (34,3%) была выявлена двусторонняя тотальная серозно-десквамативная пневмония с геморрагическим компонентом и субтотальная серозно-геморрагическая пневмония. Двусторонняя тотальная серозно-фибринозная смешанная (вирусно-бактериальная) пневмония с геморрагическим компонентом и тенденцией к микроабсцедированию (в т. ч. 1 полисегментарная гнойная) была выявлена в 6 случаях аутопсии (17,1%). При патологоанатомическом исследовании легких пациентов умерших от гриппа в период пандемии 2009–2010 гг. бактериальная пневмония была выявлена только в 20% случаев [9]. Все пациенты основной группы при поступлении в стационар были в сознании. Большинству пациентов в ранние сроки требовалась респираторная поддержка, которая оказывалась неэффективной.

*Ограничения данного исследования.* В работе не были применены в полном объеме рекомендуемые критерии для прижизненной диагностики ОРДС [17, 18]. Одним из ограничений также является и тот факт, что здесь не приводится полная гистопатологическая оценка аутопсий. Еще одним ограничением является отсутствие оценки бактериемии, которая наблюдалась у некоторых пациентов основной и контрольной группы, отсутствие оценки иммунного статуса. Перспективным направлением дальнейших исследований может быть изучение процессов воспаления в зависимости от его стадии и вирусной нагрузки.

### **Выводы**

1. В группе больных гриппом преобладали пациенты молодого и среднего возраста 28 (77%) при сравнении с контрольной группой, разница статистически значима.

2. Длительность заболевания до развития летального исхода была меньше среди пациентов больных гриппом, при статистически значимой разности с контрольной группой.

3. У большинства пациентов основной группы при поступлении в стационар был снижен уровень  $SpO_2$ , а у 24 (68,6%) число дыхательных движений было больше 30 в 1 мин.

4. Среди пациентов основной группы в 12 случаях аутопсии (34,3%) была выявлена двусторонняя тотальная серозно-десквамативная пневмония с геморрагическим компонентом и субтотальная серозно-геморрагическая пневмония. Двусторонняя тотальная серозно-фибринозная смешанная (вирусно-бактериальная) пневмония с геморрагическим компонентом и тенденцией к микроабсцедированию была выявлена в 6 случаях аутопсии (17,1%).

## Литература

1. Taubenberger J. K. Influenza viruses: breaking all the rules / J. K. Taubenberger, D. M. Morens // *MBio*. – 2013. – Vol. 4, N 4. – DOI: 10.1128/mBio.00365-13.
2. Altmann M. Unchanged severity of influenza A(H1N1)pdm09 infection in children during first postpandemic season / M. Altmann [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 18, N 11. – P. 1755–1762.
3. Градиль Г.И. Клинический анализ летального случая при гриппе A(H1N1) pdm, осложненном пневмонией, обусловленной *Klebsiella pneumoniae* в постпандемическом периоде, на фоне экстракорпоральной мембранной оксигенации / Г.И. Градиль [и др.] // *Международный медицинский журнал*. – 2015. – Т. 21, № 4 (84). – С. 72–77.
4. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections / J.R. Gill [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2010. – Vol. 134, N 2. – P. 235–243.
5. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness / D.M. Morens, J.K. Taubenberger, A.S. Fauci // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 198, N 7. – P. 962–970.
6. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: what have we learned? / V.C. Cheng [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 25, N 2. – P. 223–263.
7. Histopathological autopic findings in 8 patients with pandemic influenza A (H1N1) pneumonia / H. Skalova [et al.] // *Cesk. Patol.* – 2012. – Vol. 48, N 3. – P. 161–164.
8. Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection / N. Nakajima [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2012. – Vol. 25, N 1. – P. 1–13.
9. Патологическая анатомия гриппа A/H1N1 / А.Л. Черняев, О.В. Зайратьянц, Н.И. Полянко [и др.] // *Архив патологии*. – 2010. – Т. 72, № 3. – С. 3–6.
10. Morens D.M. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness / D.M. Morens, J.K. Taubenberger, A.S. Fauci // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 198, N 7. – P. 962–970.
11. Discrepancy between clinical criteria for diagnosing acute respiratory distress syndrome secondary to community acquired pneumonia with autopsy findings of diffuse alveolar damage / X. Sarmiento [et al.] // *Respir. Med.* – 2011. – Vol. 105, N 8. – P. 1170–1175.
12. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States / W. J. Shieh [et al.] // *J. Pathol.* – 2010. – Vol. 177, N 1, July. Copyright American Society for Investigative Pathology – DOI: 10.2353/ajpath.2010.100115.
13. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»: наказ № 128 19.03.2007 р. / МОЗ України. – К., 2007. – 30 с.
14. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city / E. H. Lee [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50, N 11. – P. 1498–1504.
15. CDC estimates of 2009 H1N1 influenza cases, hospitalizations and deaths in the United States, April 2009–March 13, 2010 [Electronic resource]: Centers for Disease Control and Prevention. – Mode of access: [http://www.cdc.gov/H1N1flu/pdf/H1N1\\_Estimates\\_Apr19.pdf](http://www.cdc.gov/H1N1flu/pdf/H1N1_Estimates_Apr19.pdf). – Title from the screen. – Date of appeal: 17.03.2016.
16. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America / S.A. Harper [et al.] // *Clin Infect Dis.* 2009. – Vol. 48, N 8. – P. 1003–1032.



17. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination / G.R. Bernard [et al.] // J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 149, N 3, pt. 1. – P. 818–824.

18. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / ARDS Definition Task Force/ V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld, B.T. Thompson [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 307, – N 23. – P. 2526–2533.

19. ARDS and influenza A (H1N1): patients' characteristics and management in intensive care unit. A literature review / S. Jaber [et al.] // Ann. Fr. Anesth. Reanim. – 2010. – Vol. 29, N 2. – P. 117–125.

20. Standiford T. J. Therapeutic targeting of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome / T. J. Standiford, P. A. Ward // Transl. Res. – Vol. 167, N 1. – P. 183–191.

### **НЕГОСПІТАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ ПРИ ГРИПІ, У ТОМУ ЧИСЛІ А (H1N1) PDM09: КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ**

**Г.І. Граділь**

**Резюме.** У статті представлений клінічний аналіз 35 летальних випадків при грипі А (H1N1) pdm, в період пандемії 2009–2010 рр. і в післяпандемічний період, результати вірусологічного дослідження методом ПЛР, результати бактеріологічного дослідження мокротиння і тканини легенів. Наведено аналіз окремих клінічних ознак, які зустрічалися при госпіталізації пацієнтів хворих на грип, результатів патолого-анатомічного дослідження. Дана характеристика факторів ризику, що найбільш часто зустрічались.

**Ключові слова:** грип А (H1N1) pdm, позалікарняна пневмонія, летальні випадки, клінічний аналіз

### **COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA WITH INFLUENZA, INCLUDING A (H1N1) PDM09: CLINICAL ANALYSIS OF LETHAL OUTCOMES**

**G.I. Gradil**

**Summary.** The article presents clinical analysis of 35 deaths with influenza A (H1N1) pdm, during the 2009–2010 pandemic and in the post-pandemic period, the results of testing by PCR, the results of bacteriological examination of sputum and lung tissue. An analysis of clinical signs, which met at hospitalization of patients with influenza, autopsy examination results. There is characteristics of the most common risk factors.

**Key words:** influenza A (H1N1) pdm, community-acquired pneumonia, fatal cases, clinical analysis