

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГРИПП – АССОЦИИРОВАННОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ

В.Н. Абросимов, Е.В. Алмазова

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова
ГУЗ Рязанская клиническая больница им. Н.А. Семашко

В работе изучены клинические особенности грипп-ассоциированной внебольничной пневмонии (ВП) тяжёлого течения на основании сравнительного анализа клинико-лабораторных и рентгенологических данных больных с тяжёлой внебольничной пневмонией, не связанной с острой респираторной вирусной инфекцией. 1-я группа - 25 пациентов (средний возраст - $35,6 \pm 2,8$ года) с тяжёлой ВП, ассоциированной с гриппом. Все больные были инфицированы вирусом гриппа А/Н1N1 sw1. 2-я группа - 25 пациентов (средний возраст - $50,6 \pm 3,8$ года) с тяжёлой ВП, не связанной с ОРВИ. Грипп-ассоциированной ВП тяжёлого течения были более подвержены лица молодого и среднего возраста. Фоновым заболеванием у 28% больных являлось ожирение II-III ст. В 60% случаев наблюдалась высокая лихорадка ($39,1$ °C и выше), средняя продолжительность лихорадочного периода составила $15,1 \pm 2,1$ суток. Выявлен более выраженный палочкоядерный сдвиг нейтрофилов на фоне нормального общего количества лейкоцитов либо умеренного лейкоцитоза ($p=0,0001$). В 48% случаев наблюдалось повышение уровня трансаминаз. Характерно поражение более 2-х долей (76%), двустороннее поражение лёгочной ткани (72%). Осложнения при грипп-ассоциированной пневмонии встречались чаще. Острый респираторный дистресс - синдром (ОРДС) наблюдался в 12% случаев.

Ключевые слова: грипп-ассоциированная пневмония, тяжёлое течение, клиника, диагностика.

Грипп является инфекцией, периодически вызывающей пандемии, иногда с охватом за 9-10 месяцев 30% населения земного шара. 11 июня 2009г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале очередной пандемии гриппа. Последний раз ВОЗ провозглашала начало пандемии этого заболевания почти 41 год назад, в августе 1968г. Летопись предыдущих пандемий гриппа в период XIX-XX вв. свидетельствует о том, что они чередуются примерно через каждые 10-40 лет. Современная пандемия, начавшаяся в 2009г., этиологически связана с вариантом вируса гриппа А/Н1N1 sw1 (т.е. swine-like) [1,2,3,7].

Наиболее грозным осложнением гриппа является пневмония. В настоящее время в зависимости от возбудителей выделяют: первичную (гриппозную) пневмонию; вторичную – как правило, бактериальную; смешанную (вирусно – бактериальную). Первичная пневмония всегда протекает тяжело, развивается на 2 - 3-й день после острого начала гриппа. Вторичная пневмония встречается более чем у 25% пациентов, перенесших грипп, развивается в конце 1-й – начале 2-й недели с

момента заболевания. Наиболее частыми её возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae* (48%), *Staphylococcus aureus* (19%), причём нередко встречаются штаммы, резистентные к метициллину. При вирусно-бактериальной пневмонии в мокроте обнаруживают как вирусы, так и бактерии. Третичная пневмония развивается после 14 дня от начала заболевания гриппом, возбудителем является грамм - отрицательная флора. Пневмония у больных, перенесших грипп, приобретает затяжной характер, период выздоровления занимает до 2 - 3 мес [3,4,5,6,7].

Материалы и методы

С целью определения клинических особенностей грипп – ассоциированной ВП тяжёлого течения, проведён сравнительный анализ клинико-лабораторных и рентгенологических данных 2-х групп больных. В 1-ю группу включено 25 пациентов с тяжёлой ВП, ассоциированной с гриппом, госпитализированных в октябре – ноябре 2009г. в ГУЗ РКБ им. Н.А. Семашко. Все больные были инфицированы вирусом гриппа А/Н1N1 sw1. Выявление РНК вируса гриппа А проводили методом обратной транскрипции полимеразной цепной реакции (ОТ-ГВН) в реальном времени, позволяющим субтипировать вирус гриппа А и дифференцировать эпидемический (Н1N1) и пандемический (Н1N1 sw1). Во 2-ю группу включены 25 пациентов с ТВП, не связанной с ОРВИ, находящихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГУЗ РКБ им. Н.А. Семашко в 2006-2009г.

Средний возраст пациентов 1-й группы составил $35,6 \pm 2,8$ (18-68 лет), второй группы – $50,6 \pm 3,8$ (18-88 лет), $p=0,003$. Среди пациентов 1-й группы мужчин – 13 (52% \pm 10%), женщин – 12 (48% \pm 10%). Среди пациентов 2-й группы: 10 (40% \pm 10%) и 15 (60% \pm 10%), соответственно. Различия по полу не достоверны, $p>0,05$.

Все численные данные представлены как $mean \pm SD$. Достоверность различий количественных показателей между группами определялись при помощи непарного t-критерия Student и критерия Mann-Whitney U test (при ненормальном распределении), качественные различия между группами – посредством Fisher's exact test. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows, Release 6.0. StatSoft, Inc.

Результаты и их обсуждение

При оценке частоты фоновых заболеваний обращает на себя внимание факт преобладания в группе больных с грипп-ассоциированной пневмонией пациентов, страдающих ожирением II-III степени. В 1-й группе ожирение II-III степени встречалось у 7 (28% \pm 9,2%) пациентов, во 2-й – у 2 (8% \pm 5,5%) пациентов; $p=0,14$.

Клиническая картина гриппа, вызванного новым пандемическим вирусом гриппа А/Н1N1 sw1, у наблюдаемых больных характеризовалась развитием синдромов интоксикации и поражения дыхательных путей с 1-х суток болезни. Во всех случаях начало болезни было острым, у части больных отмечался продромальный период в виде недомогания, головной боли, сухого кашля. Озноб предшествовал подъёму температуры, которая в первые сутки повышалась до 38,0°C, а максимальные значения (39 - 40°C) достигались к концу 1-х – началу 2-х суток. Умеренная лихорадка (38,1 – 39,0°C) отмечена у 10 (40% \pm 9,8%) пациентов 1-

й группы, у 25 (100%) пациентов 2-й группы; $p=0,0001$. Высокая лихорадка ($39,1^{\circ}\text{C}$ и выше) – у 15 ($60\%\pm 9,8\%$) наблюдалась только у пациентов 1-й группы.

С первых дней болезни у пациентов в группе с грипп-ассоциированной пневмонией одновременно с симптомами интоксикации (головная боль (100%), головокружение (24%), боль в суставах и мышцах (48%), тошнота и рвота (16%)) появлялся сухой кашель (88%). Кашель в большинстве случаев сопровождался болью за грудиной по ходу трахеи (60%), першением и болью в горле (76%). Симптомы острого ринита встречались в 36% случаев. Носовое кровотечение наблюдалось в 8% случаев. Кровохарканье имело место в 8% случаев у пациентов 1-й группы и в 20% - 2-й группы; $p=0,4$. Дисфункция кишечника – отличительная особенность гриппа, вызванного новым пандемическим вирусом. Дискомфорт в области живота и диарея (8%) развивались на 2-3 сутки от начала болезни. Характер стула водянистый, без патологических примесей с частотой от 2 до 6 раз в сутки. Функция кишечника восстанавливалась через 1-2 суток. Увеличение печени отмечалось в 28% случаев, увеличение селезёнки – в 4% случаев. Поражение нервной системы проявлялось в виде возбудимости, бессонницы, эмоциональной лабильности, адинамии в 25% случаев. Поражение центральной нервной системы (синдром менингизма), нередко встречающееся при сезонном гриппе, у включенных в данное исследование больных не выявлено.

Из аускультативных феноменов чаще встречались жёсткое дыхание (48%), влажные хрипы (80%) и сухие хрипы (52%). Крепитация в обеих группах наблюдалась в 24% случаев. Не обнаружено достоверной разницы между группами больных по частоте сердечных сокращений, частоте дыхательных движений.

В таблице 1 представлены различия лабораторных показателей у больных 1-й и 2-й групп. Для пациентов 1-й группы характерен более выраженный палочкоядерный сдвиг нейтрофилов на фоне нормального общего количества лейкоцитов либо умеренного лейкоцитоза. У больных 1-й группы, в сравнении со 2-й группой, регистрировалась достоверно чаще тромбоцитопения: в 5 (20%) случаях. Тромбоцитоз выявлен в 7 (28%) случаях у пациентов с грипп-ассоциированной пневмонией, среднее количество тромбоцитов при этом составило: $431 \times 10^9/\text{л}$. Повышение уровня трансаминаз у пациентов 1-й группы обнаружено в 12 (48%) случаях, в 2 (8%) случаях – у пациентов 2-й группы.

Таблица 1

Лабораторные показатели у больных 1-й и 2-й групп

Наименование показателя	1-я группа, n=25	2-я группа, n=25	p
Количество тромбоцитов $< 180 \times 10^9/\text{л}$, случаи (%)	5 ($20\% \pm 8,2\%$)	0	0,0001
Количество лейкоцитов, среднее	$6,2 \pm 0,6$	$11,8 \pm 1,3$	0,0001
Палочкоядерные нейтрофилы, среднее	$12,0 \pm 2,5$	$10,8 \pm 1,4$	0,686
СОЭ, среднее	$30,1 \pm 3,1$	$35,3 \pm 2,2$	0,176
СРБ, среднее	$7,6 \pm 3,7$	$65,6 \pm 3,9$	0,0001
Уровень креатинина > 115 мкмоль/л	5 ($20\% \pm 8,2\%$)	24 ($96\% \pm 4\%$)	0,0001
Уровень мочевины $> 8,32$ мкмоль/л	9 ($36\% \pm 9,8\%$)	24 ($96\% \pm 4\%$)	0,0001
Уровень билирубина > 24 мкмоль/л	0	1 ($4\% \pm 4\%$)	0,0001

Уровень АСТ > 40МЕ	12 (48%±10%)	2 (8%±5%)	0,005
Уровень АЛТ > 40МЕ	12 (48%±10%)	2 (8%±5%)	0,005
Наличие белка в моче, случаи (%)	13 (52%±10%)	1 (4%±4%)	0,0001
Наличие цилиндров, эритроцитов в поле зрения, случаи (%)	5 (20%±8,2%)	0	0,0001

Анализ частоты признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) показал, что достоверно чаще среди пациентов 1-й группы одновременно регистрировались повышение температуры тела >38,5°C (в 100% случаев), тахикардии > 90 уд./мин (в 100% случаев). У пациентов 2-й группы наиболее частыми критериями ССВО являлись сочетание тахикардии > 90 уд./мин. и увеличение количества лейкоцитов > 10×10⁹/л (у 80% больных).

У пациентов с грипп-ассоциированной ВП тяжёлого течения достоверно чаще пневмоническая инфильтрация охватывала более 2-х долей (76%) и отмечалось двустороннее поражение лёгочной ткани (72%).

Согласно шкале CURB-65, у большинства госпитализированных пациентов 1-й группы (92%) состояние оценивалось в 1 балл. Несмотря на более тяжёлое состояние пациентов 2-й группы при поступлении в стационар, осложнения при грипп-ассоциированной пневмонии встречались достоверно чаще и были более тяжёлыми.

Осложнения тяжёлой ВП представлены в табл. 2. Острый респираторный дистресс - синдром (ОРДС) у пациентов 1-й группы наблюдался в 12% случаев. В 2 (8%) случаях грипп-ассоциированная пневмония осложнилась сепсисом, в 1 (4%) случае - септическим шоком, в 1 (4%) случае – тромбозом мелких ветвей лёгочной артерии. Достоверно чаще у пациентов 1-й группы течение пневмонии осложнялось развитием миокардита (в 6 (24%) случаях, p=0,0001), в 1-м (4%) случае осложнением явился перикардит, в 7 (28%) случаях – нарушение функции печени. Экссудативный плеврит чаще наблюдался в группе сравнения – в 10 (40%) случаев.

Таблица 2

Осложнения тяжёлой ВП у больных 1-й и 2-й групп

Осложнения	1-я группа, n=25, случаи (%)	2-я группа, n=25, случаи (%)	p
Сепсис	2 (8%±5%)	0	0,0001
ИТШ	1 (4%±4%)	2 (8%±5%)	1,0
ОРДС	3 (12%±6,6%)	0	0,0001
ДН	25 (100%)	25 (100%)	1,0
Экссудативный плеврит	6 (24%±8%)	10 (40%±10%)	0,363
Поддиафрагмальный абсцесс	1 (4%±4%)	0	0,0001
ТЭЛА (мелких ветвей)	1 (4%±4%)	0	0,0001
О. миокардит	6 (24%±8%)	0	0,0001
О. перикардит	1 (4%±4%)	0	0,0001
Признаки перегрузки правых отделов сердца	1 (4%±4%)	5 (20%±8,2%)	0,192
Нарушение функции печени	7 (28%±9%)	4 (16%±7,5%)	0,495
Нарушение функции почек	13 (52%±10%)	24 (96%±4%)	0,001

Нарушения ритма, требующие экстренного вмешательства	0	3 (12%±6,6%)	0,0001
--	---	--------------	--------

Было установлено, что при грипп-ассоциированной пневмонии продолжительность лихорадочного периода, средняя длительность пребывания в ОРИТ достоверно превышали аналогичные показатели во 2-й группе пациентов (таб.3).

Таблица 3

Показатели течения заболевания у пациентов 1-й и 2-й групп

Наименование признака	1-я группа, n=25	2-я группа, n=25	p
Длительность госпитализации, сут.	20,4±1,9	20±0,7	0,84
Продолжительность лихорадки, сут.	15,1±2,1	5,2±0,8	0,0001
Число больных госпитализированных в ОРИТ, сут.	5 (20%±8%)	4 (16%±7%)	1,0
Средняя длительность пребывания в ОРИТ, сут.	10,4±3,0	3,8±1,2	0,047

Все пациенты 1-й группы нуждались в респираторной поддержке, трое из них находились на ИВЛ. Средняя длительность пребывания на ИВЛ составила 13±1,5 суток. Необходимость в ИВЛ возникла в среднем на 8-е сутки заболевания.

Инфильтрация лёгочной ткани исчезла на 10-е сутки пребывания в стационаре у 24 (96%±4%) пациентов 2-ой группы и только у 6 (24%±8%) пациентов с грипп-ассоциированной пневмонией (p=0,0001). На 20-е сутки у 6 (24%±8%) пациентов инфильтрация полностью не исчезла. В группе пациентов с тяжёлой ВП инфильтрация не исчезла только в 1-м случае (4%±4%) – у больной 88 лет. При окончательном рентгенологическом исследовании остаточные явления в лёгочной ткани выявлялись чаще в группе с грипп-ассоциированной пневмонией. Достоверно чаще у пациентов 1-й группы встречался плеврофиброз (p=0,039) и осумкованный плеврит (p=0,0001).

12 (48%±10%) пациентов с грипп-ассоциированной тяжёлой пневмонией при выписке жаловались на общую слабость и потливость.

Выводы

1. Таким образом, грипп-ассоциированной ВП тяжёлого течения были более подвержены лица молодого и среднего возраста (средний возраст: 35,6±2,8 лет). Частым фоновым заболеванием являлось ожирение II-III ст. (28%). Максимальные значения температуры 39-40 °С достигали к концу 1-х – началу 2-х суток заболевания. В 60% случаев наблюдалась высокая лихорадка (39,1 °С и выше). При этом средняя продолжительность лихорадочного периода составила 15,1±2,1 суток. С первых дней болезни у пациентов одновременно с симптомами интоксикации появлялся сухой кашель (в 88% случаев). В 60% случаев кашель сопровождался болью в грудной клетке по ходу трахеи, в 76% случаев - першением и болью в горле.

2. При анализе лабораторных показателей у пациентов 1-й группы выявлен более выраженный палочкоядерный сдвиг нейтрофилов на фоне нормального общего количества лейкоцитов либо умеренного лейкоцитоза ($p=0,0001$). В 20% случаев регистрировалось относительное снижение числа тромбоцитов при поступлении с последующим тромбоцитозом. В 48% случаев наблюдалось повышение уровня трансаминаз.
3. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки в 1-й группе больных регистрировалось поражение более 2-х долей в 76% случаев, двустороннее поражение лёгочной ткани в 72% случаев. Характерно более длительное исчезновение инфильтрации лёгочной ткани ($p=0,0001$). В 24% случаев инфильтрация не исчезла на 20-е сутки пребывания в стационаре.
4. Осложнения при грипп-ассоциированной пневмонии встречались достоверно чаще и были более тяжёлыми. Острый респираторный дистресс - синдром (ОРДС) у пациентов 1-й группы наблюдался в 12% случаев. В 2 (8%) случаях грипп-ассоциированная пневмония осложнилась сепсисом, в 1 (4%) случае - септическим шоком, в 1 (4%) случае – тромбоэмболией лёгочной артерии. Все пациенты нуждались в респираторной поддержке, трое из них находились на ИВЛ. Необходимость в ИВЛ возникла в среднем на 8-е сутки заболевания. В 52% случаев исходом инфильтрации лёгочной ткани являлся плеврофиброз, в 16% - очаговый пневмофиброз, в 8% случаев имел место осумкованный плеврит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселёв О.И., Ершов Ф.И., Сологуб Т.В., Романцов М.Г. (ред.) Грипп А/Н1N1 как типичная эмерджентная инфекция (вирусологические, клинико-эпидемиологические особенности, вопросы терапии и профилактики): Пособие для врачей. Спб.; Харьков; Ужгород; 2009.
2. Фисун А.Я., Кучмин А.Н., Акимкин В.Г. и др. Свиной грипп: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика./ Военно – медицинский журнал/том СССXXX/07.2009.С.46 – 54.
3. Чучалин А.Г. Тяжёлые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы / Пульмонология №5, 2009.С. 5-7.
4. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В. и др. Патологическая анатомия лёгких при гриппе А(Н1N1), по данным аутопсий./ Пульмонология №1; 2010. С.5-10.
5. Dawood F.S., Jains S., Finelli L. et al. Emergence of a novel swine-origin influenza a (h1n1) virus in humans. N. Engl. J. Med. 2009; 360: 2605-2615.
6. Dominuez-Cherit G., Lapinsky S.E, Macias A.E. et al. Criticalli 111 patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. J.A.M.A. 2009; 302 (17): 1880-1887.
7. Mauad T., Hajjar L.A., Callegari G. de S. et al. Lung pathology in phatal novel human influenza a (h1n1) infection. ARJCCM Articles in Press. Published on October 29, 2009 as doi:10.1164/rccm.200909-1420OC.

CLINICAL SPECIFIC FEATURES OF GRIPPE-INDUCED SEVERE OUT-PATIENT FORM OF PNEUMONIA

V.N. Abrosimov, E.V. Almazova

The aim of the article is to study clinical specific features of grippе-induced severe out-patient form of pneumonia (OPP) using the comparative analyses of clinical, laboratory and x-ray examination data of severe out-patient form of pneumonia which was not connected with acute respiratory virus infection (ARVI). The first group included 25 patients (mean age – $35,6 \pm 2,8$ years) with severe OPP induced by grippе. All patients were infected by grippе virus A/H1N1 swl. The second group consisting of 25 patients (mean age – $50,6 \pm 3,8$ years) with severe OPP which was not associated with ARVI. Young and middle aged persons had grippе-induced OPP in whom the obesity of the II and III stages was the background disease of 28 % of patients. Fever ($39,1$ °C or more) was marked in 60% of cases, the mean duration period of fever was $15,1 \pm 2,1$ days. Stab neutrophil shift secondary or normal total amount of leucocytes was noted. 48% of cases showed the increase of transaminase level. It appeared that the lesion of two lobes of the lungs (76%) and bilateral damage of pulmonary tissue (72%) were characteristic signs. Complications in grippе-induced pneumonia occurred frequently. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) was seen in 12% of cases.

Key words: grippе-induced pneumonia, severe form of the disease, clinical picture, diagnosis.

Абросимов В.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФПДО с курсом семейной медицины ГОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава; root@ryazgmu.ryazan.ru