Клинико-лабораторный анализ летальных случаев тяжелой формы гриппа A(H1N1) pdm 2009 за период эпидемии 2015/2016 гг. в Санкт-Петербурге

Л. В. Волощук[1], Е. Г. Рожкова[1], А. А. Го[1], Т. Л. Тумина[1], М. И. Садыхова[1], П. В. Заришнюк[1], Г. Л. Днепровская[2], Д. А. Гужов[1], Е. С. Обижаева[1]

[1] ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия,
[2] Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Целью нашего исследования было изучение особенностей течения тяжелой формы гриппа A(H1N1) pdm 2009 с летальным исходом у взрослых с учетом преморбидного фона. Материалом для анализа послужили истории болезни 105 человек, умерших в стационарах Санкт-Петербурга за эпидемию 2015/16 гг.
Показано, что летальные случаи, обусловленные пандемическим вирусом типа A/H1N1/ pdm 2009 чаще регистрировались у мужчин. В анамнезе у большей части пациентов были отмечены сопутствующие хронические заболевания. Сочетанная патология — 48,6% (51/105), ожирение — 44,8% (47/105), сахарный диабет — 28,5% (30/105), изолировано сердечно-сосудистая патология — в 19,0% (20/105) случаев. Зарегистрировано значимое повышение креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы уже при первичном биохимическом анализе крови, а также снижение протромбинового индекса и общего белка. У большей части пациентов смерть наступала после 5 дня болезни (88,6%), у 12 (11,4%) пациентов — до 5 дня болезни (включительно). Достоверных различий между сопутствующей патологией у больных, умерших до 5 дня, и от осложнений (в течение 2—4 недель) не выявлено. На секции выявлялась в большинстве случаев двусторонняя субтотальная вирусно-бактериальная пневмония, в 70,5% — с геморрагический компонентом, отек головного мозга (30%), тяжелая токсическая паренхиматозная дистрофия миокарда, печени, почек у 43 пациентов (41%). Специфическая противовирусная терапия была назначена всем пациентам, но позже 48 часов.
Неблагоприятными факторами, ухудшающими прогноз заболевания, являются: патология сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет и ожирение. Повышение ферментов креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, а также снижение протромбинового индекса и общего белка можно расценивать как маркеры тяжелого гриппа. Неэффективность противовирусной терапии обусловлена поздним ее назначением, что еще раз подчеркивает важность своевременного начала лечения этиотропными препаратами.
Ключевые слова: грипп A/H1N1/ pdm 2009, летальный исход, субтотальная пневмония, маркеры тяжелого гриппа

Clinical and Laboratory Analysis of Lethal Cases of Severe Influenza A(H1N1) pdm 2009 during the Epidemic 2015/2016 in St. Petersburg

L. V. Voloshchuk[1], E. G. Rozhkova[1], A. A. Go[1], T. L. Tumina[1], M. I. Sadykhova[1], P. V. Zarishnyuk[1], G. L. Dneprovskaya[2], D. A. Guzhov[1], E. S. Obizhaeva[1]

[1] Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia
[2] Clinical infectious hospital named S. P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

The purpose of our study was to investigate the characteristics of severe form of influenza A (H1N1) pdm 2009 with a fatal outcome, given the comorbidities. Materials and methods. Medical histories of 105 people who died in hospitals of St. Petersburg for the period of the epidemic of 2015/16 served as material for analysis.
The lethality caused by the pandemic virus type A/ H1N1 / 2009 pdm was higher in males. Most of the patients had concomitant chronic diseases in the anamnesis. Obesity was observed in 44.8% (47/105) of patients, diabetes mellitus — 28.5% (30/105), isolated heart disease — 19.0% (20/105), combined pathology — 48.6% (51/105). In the first biochemical analysis of blood, creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase were increased, total protein and prothrombin consumption index were reduced. The patient's death occurred after 5 days of illness in 88.6% cases, in 11.4% — up to 5 days of illness (inclusive). The analysis of fatal cases up to 5 days of a disease and death from complications (2—4 week) didn't find significant differences in the character and frequency of comorbidity. Specific antiviral therapy has been assigned to all patients, but 48 hours later.
Bilateral subtotal viral and bacterial pneumonia was identified on the section, in the majority of cases, in 70.5% with hemorrhagic component. 30% patients had cerebral oedema, 41% patients had severe toxic parenchymatouse degeneration of miocardium, liver and kidneys. The pathology of the cardiovascular system, diabetes and obesity worsen the prognosis of the disease. Increased creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase, and reduced total protein and prothrombin consumption index can be considered as markers of severe influenza. The ineffectiveness of antiviral therapy due to its late appointment, thus timely initiation of etiotropic treatment is very impotent.
Keywords: influenza A (H1N1) pdm 2009, the lethality caused, subtotal pneumonia, markers of severe influenza

Для цитирования: Л. В. Волощук, Е. Г. Рожкова, А. А. Го, Т. Л. Тумина, М. И. Садыхова, П. В. Заришнюк, Г. Л. Днепровская, Д. А. Гужов, Е. С. Обижаева. Клинико-лабораторный анализ летальных случаев тяжелой формы гриппа A(H1N1) pdm 2009 за период эпидемии 2015/2016 гг. в Санкт-Петербурге. Детские инфекции. 2017. 16(4):10-16. DOI: http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-10-16

For citation: L.V. Voloshchuk, E.G. Rozhkova, A.A. Go, T.L. Tumina, M.I . Sadykhova, P.V. Zarishnyuk, G.L. Dneprovskaya, D.A. Guzhov, E. S. Obizhaeva. Clinical and laboratory analysis of lethal cases of severe influenza A (H1N1) pdm 2009 during the epidemic of 2015/2016 in St. Petersburg. Detskie Infekcii=Children's Infections. 2017. 16(4): 10-16. DOI: http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-10-16

Контактная информация: **Волощук Любовь Васильевна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у взрослых,
Научно-исследовательский институт гриппа, Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17;
+7(812) 499-15-00, +7(812) 274-90-64; 7970747@mail.ru
Lubov V. Voloshchuk, PhD, leading researcher Department of respiratory viral infections in adults Research Institute of Influenza,
15/17 Professor Popova Street, Saint-Petersburg 197376, Russia; +7(812) 499-15-00; 7970747@mail.ru

Несмотря на выдающиеся успехи в лечении инфекционной патологии, грипп до настоящего времени остается плохо контролируемой глобальной инфекцией, наносящей значительный социально-экономический ущерб [1—3].

Применительно к инфекционной патологии, наряду с характеристикой заболеваемости, смертность является одним из самых объективных показателей интенсивности эпидемического процесса. Она позволяет определить значимость отдельных нозологических форм, выделить группы риска, оценить правильность и эффективность противоэпидемических мероприятий. В ряде случаев уровень смертности и летальности диктует необходимость первоочередного изучения той или иной инфекционной болезни. По данным ВОЗ, грипп занимает первое место среди причин смерти от вирусных инфекций [4].

Показатели смертности от гриппа в мире обычно составляют 0,01—0,2%, значительно увеличиваясь среди детей до 2 лет и лиц старше 65 лет и при развитии пневмонии, осложняющей основное течение заболевания [5]. Так, если регистрируемая смертность среди заболевших в возрасте 5—19 лет составляла 0,9 на 100 тыс. человек, то среди лиц старше 65 лет — 103,5 на 100 тыс. человек (в 115 раз больше). Летальность среди госпитализированных больных с гриппом обычно составляет 0,5—2,5%, значительно увеличиваясь при инфекции, обусловленной новым или измененным возбудителем, в том числе и реассортантным вирусом гриппа типа A/H1N1/Калифорния/pdm/09, включившим гены вирусов человека, птиц и свиней. В течение года после объявления 12 июня 2009 г. ВОЗ пандемии заболело примерно 30,0% населения земного шара. Случаи гриппа, обусловленные новым вирусом, были зарегистрированы в 214 странах мира, из них с летальным исходом на 16.06.2010 г. (день отмены пандемии) — 18 499 человек [6, 7].

По данным ВОЗ, чрезвычайно высокой является летальность при гриппе A (H1N1). Так, на Американском континенте ее уровень колебался от 1,6 до 9%, а при постгриппозной пневмонии летальность у беременных достигала 17%. На пике пандемии в отдельных регионах России заболели 14,1% беременных, состоящих на диспансерном учете, при этом тяжесть заболевания превосходила по сравнению с другими больными: умерли от осложнений 0,22—0,30% беременных [1]. Преимущественно это были женщины во II и III триместре беременности с тяжелой клинической картиной гриппа, осложнившегося пневмонией, респираторным дистресс-синдромом, полиорганной недостаточностью [8].

Результаты международных исследований продемонстрировали, что летальность от гриппа и других респираторных инфекций носит пролонгированный (до трех-четырех месяцев) характер: острая токсическая смерть, которая наступает в первые три-пять дней болезни, смерть, вызванная осложнениями, развивающимися в течение двух-четырех недель, и отсроченная смерть, связанная с декомпенсацией хронических заболеваний. Неблагоприятные исходы чаще всего наблюдаются у лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями, такими как болезни почек, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, сахарный диабет и др. [9—12], а также у детей в возрасте до 3 лет жизни. Так, среди 1694 госпитализированных в эпидемический период 2015—2016 гг. детей в ДГКБ №5 им. Н. Ф. Филатова (г. С.-Петербург) у 796 (47%) был диагностирован пандемический грипп, который был лабораторно подтвержден у 624 чел. Двое непривитых против гриппа детей (в возрасте 1 г. 11 мес. и 2 г. 1 мес.) умерли от пандемического гриппа, протекавшего в токсической форме с быстрым развитием полиорганной недостаточности на фоне выраженной иммуносупрессии [13].

Цель: провести клинико-лабораторный анализ случаев летальных исходов тяжелой формы гриппа A(H1N1) pdm 2009 за эпидемию 2015/16 гг. в стационарах Санкт-Петербурга.

Задачи: изучить клинико-лабораторные характеристики тяжелой формы гриппа A(H1N1) pdm 2009 с летальным исходом, в зависимости от пола, возраста, преморбидного фона пациентов, сроков госпитализации в стационары города, своевременности назначения этиотропной противовирусной терапии; изучить случаи смерти в первые пять дней болезни, и летальные случаи, вызванные осложнениями, развивающимися в течение двух — четырех недель заболевания.

Материалы и методы исследования

Для изучения клинико-лабораторной картины тяжелого гриппа A(H1N1) pdm 2009 в исследование было включено 105 человек, умерших в стационарах Санкт-Петербурга за период декабрь 2015 — февраль 2016 года. Материалом для научного анализа послужили истории болезни пациентов, госпитализированных по поводу тяжелого гриппа A(H1N1) pdm 2009 в отделения ОРИТ КИБ им. С.П. Боткина, СПБ ГБУЗ «Введенская больница», СПБ ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», СПБ ГБУЗ «Городская больница №28/«Максимилиановская», СПБ ГБУЗ «Городская больница №15», СПБ ГБУЗ «Городская больница №3/«Елизаветинская» больница», СПБ ГБУЗ «Городская больница №20», СПБ ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия №4», СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко», Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России.

Этиологию заболевания устанавливали с помощью ПЦР, а также серологическим методом, определяя прирост титров антител в РСК, РТГА и ИФА к широкому набору антигенов вирусов гриппа типов A и B, парагриппа I, II, III типов, адено-, РС-вирусов и *Micoplasma pneumoniae*). Детекцию генетического материала вирусов методом ПЦР выполняли как прижизненно, путем забора соскобов со слизистой нижних носовых ходов и ротоглотки, так и постмортально в тканях легких, трахеи, селезенки.

Для идентификации возбудителей сезонного гриппа типов A/B при ПЦР использовали набор «АмплиСенс Influenza virus/A/BF1», а для вируса гриппа A/H1N1 pdm/2009 — «АмплиСенс Influenza virus/A/H1-swine-FL» ФГУН ЦНИИ эпидемиологии.

Бактериологическое исследование мокроты (изучение микробного пейзажа и определение чувствительности к

антибиотикам) выполнено общепринятыми методами в бактериологических лабораториях больниц.

Клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе с определением количества эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, СОЭ.

С целью уточнения функционального состояния органов и систем организма проводили определение биохимических показателей крови в динамике заболевания (АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ, общего билирубина, креатинина, мочевины, общего белка, фибриногена, СРБ).

В комплекс обязательных исследований для всех пациентов входила ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки.

Анализ полученных результатов выполняли с применением статистического пакета SPSS 17.0RU for Windows. Использовали параметрические и непараметрические методы сравнения, исходя из характера распределения числовых данных, а также критерий χ^2 для анализа качественных признаков. Показатели представлены медианой (Me) с межквартильным размахом (МКР) и средним значением ($M \pm m$). Нормальность распределения определялась с помощью критерия Холмогорова-Смирнова. Изучали корреляционную зависимость между признаками. Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведенный сравнительный анализ анамнестических данных и клинической картины у пациентов с тяжелой формой течения пандемического гриппа A/H1N1 pdm/2009, повлекшего за собой летальный исход установил, что достоверно чаще умирали мужчины 66,7% (70), против 33,3% (35) женщин ($p < 0,05$). Медиана возраста умерших пациентов составила Me = 56,5 (43,5; 66,0) лет — для мужчин и Me = 60,0 (53,0;76,0) лет — для женщин.

Наибольшее число умерших было в возрастной группе старше 60 лет — 44,8% (47/105), на втором месте по частоте — пациенты в возрасте от 41 до 60 лет включительно — 40,0% (42/105), в возрастной группе от 21 до 40 лет —15,2% (16/105) пациентов.

Больные поступали в стационар с 1-го по 21-й день болезни, медиана составила 5,0(3,0;7,0) день болезни. В первые три дня от начала заболевания (раннее поступление) госпитализирован 41 (39,0%) пациент, после третьего дня заболевания (позднее поступление) — 64 (61,0%) пациента. Причем на поздних сроках заболевания достоверно чаще поступали пациенты в возрасте до 60 лет ($p = 0,019$).

При поступлении в стационар состояние большинства пациентов расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое, обусловленное выраженной интоксикацией и прогрессирующей дыхательной недостаточностью, у ¼ пациентов — средней тяжести, но затем их состояние ухудшалось, прогрессировали симптомы дыхательной недостаточности и они нуждались в переводе в реанимационное отделение.

В анамнезе у большей части пациентов были отмечены сопутствующие хронические заболевания, отсутствовала какая-либо сопутствующая патология только в 1,9% (2/105) случаев. На первом месте находилась сочетанная патология — 48,6% (51/105). Изолировано сердечно-сосудистая патология отмечалась в 19,0% (20/105) случаев, наиболее часто регистрировались ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, ГБ I—II степени. Сахарный диабет 2 типа выявлялся у 28,5% (30/105) пациентов, причем женщины болели в два раза чаще мужчин. В половине случаев сахарный диабет протекал в стадии декомпенсации, из них у трети — впервые выявленный. Ожирение регистрировалось у 44,8% (47/105) пациентов, практически в одинаковом проценте случаев среди мужчин и женщин. Ожирение I стадии наблюдалось в 57% случаев (27 пациентов), II стадии и III стадии в одинаковой пропорции (по 21% случаев (по 10 случаев соответственно). Курящих среди умерших пациентов было 55,2% (58/86), ранее куривших 6,7% (7/86), никогда не куривших 20,0% (21/86).

Злоупотребление алкоголем в анамнезе было у 11,4% (12/105) человек, наркозависимых — 3,8% (4/105). Контакт с инфекционными больными отмечали в 13,3% (14) случаев, переохлаждение в 7,6% (8). Обследовано 28 человек на предмет определения группы крови, установлено, что в 42,9% (12) определялась II (A) группа крови, в 28,6% (8) — I (0) группа крови, 21,4% (6) — III (B) группа крови, лишь у 2 пациентов 7,1% была IV (AB) группа крови, что примерно соответствует распределению в европейской части РФ. Вакцинация против гриппа отсутствовала у 71,4% (75) пациентов, у 28,6% (30) не удалось собрать вакцинальный анамнез.

Все больные поступали с выраженными проявлениями лихорадочно-интоксикационного синдрома. Основными жалобами были: слабость, озноб, ломота в теле, распространенная головная боль, осиплость голоса, сухой мучительный кашель, чувство нехватки воздуха, нарастающая одышка. Высокая фебрильная лихорадка регистрировалась в 73,3% (77) случаев (M = 39,2 ± 0,9ºC), в дальнейшем у части больных она приобретала злокачественный, неконтролируемый характер.

Поражение дыхательной системы носило распространенный характер: в большинстве случаев клинически и рентгенологически наблюдалась субтотальная двусторонняя очагово-сливная пневмония. При прижизненном бактериологическом исследовании мокроты, положительный результат был получен в 19% (20) случаев, причем наиболее часто высевалась *Klebsiella pneumoniae*, на втором месте по частоте *Staph. aureus*, реже *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. Положительный рост в гемокультуре получен был лишь в трех случаях, по одному высеву *Staph. hominis, Staph. aureus* и *Klebsiella pneumoniae*.

В период эпидемии 2015/2016 года у пациентов, умерших от гриппа A/H1N1 pdm/2009, в большинстве случаев наблюдался выраженный геморрагический синдром. Так при жизни кровохарканье зафиксировано в 19,1% (20) случаев, микрогематурия — в 82,6% (71) случаев. У 6 пациентов на вскрытие описывалась вирусно-геморрагическая пневмония. Острый серозно-геморрагический или гнойно-геморрагический трахеит, трахеоброн-

Таблица 1. Показатели красной крови в динамике у пациентов с летальным исходом тяжелой формы гриппа A(H1N1) pdm 2009

Пол/показатели			Hb1 (г/л)	Hb2 (г/л)	Er1 (× 10^{12}/л)	Er2 (× 10^{12}/л)	Tr1 (× 10^{9}/л)	Tr2 (× 10^{9}/л)
Женщины	N		35	28	35	28	27	19
	Медиана		119,0	103,0*	4,1	3,7	158,0	125,0*
	Процентили	25	106,0	91,3	3,6	3,1	126,0	106,0
		50	119,0	103,0	4,1	3,7	158,0	125,0
		75	132,0	114,8	4,5	4,2	212,0	196,0
Мужчины	N		70	53	70	53	64	43
	Медиана		138,0	119,0*	4,6	3,9	139,5	150,0
	Процентили	25	120,3	91,0	3,9	3,1	101,5	88,0
		50	138,0	119,0	4,6	3,9	139,5	150,0
		75	152,3	132,5	5,2	4,6	200,5	207,0

*— критерий Уилкоксона (для двух связанных выборок), $p < 0,001$

хит выявлен у 59 пациентов (69%) (патологоанатомический диагноз).

При патологоанатомическом исследовании у 8 пациентов был выявлен геморрагический характер отека легких, который развивался на фоне субтотальной двусторонней пневмонии, смерть наступала к 6,0(6,0;9,0) дню болезни, медиана возраста составила 61,0(44,0; 74,0) год. ТЭЛА зарегистрирована у 12 пациентов, 9 из них имели в анамнезе сочетанную сопутствующую патологию (сердечно-сосудистая система и СД 2 типа с ожирением), медиана возраста составила 64,0 (54,0; 72,0) года, у 2 пациентов в анамнезе отмечена экзогенная хроническая интоксикация (мужчины в возрасте 40 и 48 лет), смерть наступала в среднем на 19 ± 5,6 день болезни. Гнойно-геморрагический цистит — у 4, ЖКТ кровотечение развилось у 6 человек, фибринозно-геморрагический плеврит — у 4 пациентов.

Если отличительной особенностью тяжелого гриппа A/H1N1 pdm/2009 в период эпидемии 2009/2010 г. был диспептический синдром, который выявлялся у каждого четвертого больного, то во время эпидемии 2015/2016 г. жалобы со стороны ЖКТ предъявляли 14,3% (15) больных, наиболее часто больные жаловались на тошноту, боль в животе, диарею.

По анамнестическим данным, 68% пациентов амбулаторно по гриппу не наблюдались. С первых дней пребывания в стационаре практически всем пациентам была назначена противовирусная и антибактериальная терапия. Осельтамивир (Тамифлю) получали 84 пациента (81%), ремантадин — 3 пациента (2%), так как большинство пациентов при поступлении в стационар переводились на ИВЛ, то препараты вводились при помощи желудочного зонда. Поскольку поступление в стационар практически у всех пациентов было позднее 48 часов с момента заболевания и исход тяжелого гриппа A/H1N1 pdm/2009 летальный, говорить о эффективности противовирусной терапии не представляется возможным.

При оценке гемограммы установлено, что у 41,9% умерших в первичном анализе крови определялось снижение концентрации гемоглобина, в дальнейшем анемия определялась примерно у 70,0% пациентов.

Медиана концентрации гемоглобина при поступлении составляла Me = 119 (106,0; 132,0) г/л у женщин и Me = 138 (120,3; 152,3) г/л у мужчин. При исследовании в динамике этот показатель снижался ($p < 0,001$) как у мужчин, так и у женщин. Снижение содержания эритроцитов при поступлении регистрировалось у каждого четвертого пациента, в динамике анемия регистрировалась у каждого второго пациента независимо от пола (табл. 1).

Тромбоцитопения к моменту поступления в стационар регистрировалась у 61 (59%) пациента, у 24 (27%) пациентов значения тромбоцитов колебались в пределах нормы, повышенное значение наблюдалось у 5 пациентов. В динамике заболевания у пациентов с тромбоцитопенией значения оставались на таком же низком уровне, а у пациентов с нормальными значениями тромбоцитов отмечалось снижение показателя ($p = 0,006$). Отмечено также снижение содержания тромбоцитов в динамике у женщин ($p = 0,002$).

При анализе содержания лейкоцитов обращает внимание наличие лейкопении у 37,1% умерших женщин и 29,0% мужчин. Лейкоцитоз регистрировался у трети пациентов независимо от пола (табл. 2).

При повторных исследованиях лейкоцитоз регистрировался так же, как и при поступлении, у трети больных, преобладали пациенты с нормальным содержанием лейкоцитов в крови.

Обращала на себя внимание выраженная лимфопения у пациентов с летальным исходом — уже в начале заболевания она составляла 77,1% случаев, достигая 93,7% в терминальном состоянии. Медиана содержания лимфоцитов была несколько ниже у мужчин и составляла Me = 9,0 (4,0;16,7)% против Me = 10,0 (6,0;18,7)% у женщин. В динамике заболевания отмечалось дальнейшее снижение содержания лимфоцитов в клиническом анализе крови как у женщин, так и у мужчин ($p < 0,05$). Выявлены единичные случаи лимфоцитоза, однако динамику изменения этого показателя оценить не удалось из-за малого количества наблюдений.

Таблица 2. Показатели белой крови в динамике у пациентов с летальным исходом тяжелой формы гриппа A(H1N1) pdm 2009

Пол/показатели			Le 1 (× 10^9/л)	Le 2 (× 10^9/л)	Ne1 (%)	Ne2 (%)	Lim 1 (%)	Lim 2 (%)	ESR 1 (мм/ч)	ESR 2 (мм/ч)
Женщины	N		35	28	35	27	35	27	22	20
	Медиана		6,7	8,2	85,0	86,0	10,0	7,0*	26,5	47,0
	Процентили	25	4,2	5,9	74,0	82,0	6,0	3,5	11,5	19,8
		50	6,7	8,2	85,0	86,0	10,0	7,0	26,5	47,0
		75	11,4	11,6	89,0	91,0	18,7	11,1	41,3	52,0
Мужчины	N		70	52	70	52	70	52	39	33
	Медиана		5,8	8,5	85,0	85,8	9,0	7,1*	23,0	39,0*
	Процентили	25	4,3	6,1	77,0	80,0	4,0	4,0	11,0	28,0
		50	5,8	8,5	85,0	85,8	9,0	7,1	23,0	39,0
		75	10,9	12,3	91,0	90,8	16,7	14,5	43,8	55,8

* — критерий Уилкоксона (для двух связанных выборок)

Установлено, что практически у всех умерших больных был палочкоядерный сдвиг, как при первичном исследовании, так и при повторных анализах клинической крови на фоне выраженного нейтрофиллеза.

Значения СОЭ (ESR) были повышены у большинства умерших больных (63,9%), медиана при поступлении была практически одинаковой у женщин и мужчин. В динамике отмечалось возрастание СОЭ у мужчин Me = 39,0 (28,0; 55,8) мм/ч (p = 0,023) (табл. 2).

Проведена оценка некоторых биохимических показателей крови в динамике заболевания. При первом исследовании выявлено значительное превышение содержания С-реактивного белка, медиана значений составляла 188,0 (127,4; 238,4) мг/л (n = 21), результаты повторных исследований также были на высоком уровне, что свидетельствовало о выраженном воспалительном процессе.

Отмечено, что у пациентов уже в начале госпитального этапа регистрировалось снижение протромбинового индекса (ПТИ) в половине случаев: у 60,7% (17) — женщин и у 48,3% (28) — мужчин. Медиана показателей составляла 82,0 (69,3; 93,0)% для женщин, для мужчин 86,0 (71,0; 98,3)%, минимальное значение ПТИ при поступлении в стационар 30%. В динамике, несмотря на проводимую терапию, показатели снижались, особенно значимо у мужчин (p < 0,001). Концентрация фибриногена в крови пациентов уже при первом измерении превышала значения нормы (p = 0,001), Me = 4,8(4,1; 6,2) г/л (n = = 29), в динамике заболевания прослеживалась тенденция к увеличению этого показателя Me = 5,7(4,7; 8,1) г/л, однако из-за малого количества наблюдений не удалось установить достоверность (n = 5).

Значения КФК при первичном биохимическом анализе крови значительно превышали норму у 68,4% женщин и 82,9% мужчин, медиана составила Me = 582,0 (127,0; 1210,0) е/л для женщин и Me = 938,0 (255,0; 2815,0) е/л для мужчин. Максимально зарегистрированное значение КФК 22 228,0 е/л. Концентрация ЛДГ в сыворотке крови была увеличена у 100% мужчин и 85,7% женщин с тяжелым течением гриппа. Медиана показателя Me = = 644,5 (429,75; 1377,5) е/л для женщин и Me = 765,0 (432,5; 1111,5) е/л для мужчин.

Повышение концентрации креатинина отмечалось в 63,7% случаев, примерно с одинаковой частотой независимо от пола. Медиана показателя составляла Me = = 119,5 (86,5; 195,8) мкмоль/л для женщин и Me = = 116,5 (86,3; 160,8) мкмоль/л для мужчин, максимальные цифры достигали 1124,0 мкмоль/л, у ряда больных клинически развивалась тяжелая почечная недостаточность.

Наряду с вышеописанными изменениями у пациентов наблюдалась массивная потеря белка, так уже при первичном обследовании сыворотки крови у 64,5% (20) женщин и 74,1% (40) мужчин имела место гипопротеинемия. Медиана содержания белка составляла Me = 64,0 (56,0; 69,0) г/л у женщин и Me = 60,5 (55,0;66,4) г/л для мужчин. В дальнейшем этот показатель снижался практически у всех пациентов в терминальном состоянии, что было связано с прогрессирующей полиорганной недостаточностью.

Примерно в половине случаев в момент госпитализации у больных выявлялась микрогематурия разной степени выраженности, у 82,8% (24) женщин и 82,5% (47) мужчин регистрировалась протеинурия. Данные изменения возникали за счет прямого цитопатического действия вируса на эндотелий сосудов.

Выявлено, что основным осложнением, повлекшим за собой летальный исход в подавляющих случаях была двусторонняя субтотальная пневмония с развитием ОРДС, острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, в 70,5% она имела выраженный геморрагический компонент. У 26,8% (28) пациентов развивалась острая почечная недостаточность; отек головного мозга был зафиксирован на вскрытии у трети умерших от гриппа A/H1N1 pdm/2009; острый инфекционный эндокардит был диагностирован у одного больного. Надо отметить, что у 43 пациентов (41%) была отмечена тяжелая токсическая паренхиматозная дистрофия миокарда, печени, почек (белковая или белково-жировая).

У большей части пациентов смерть наступала после 5 дня болезни (88,6%), медиана составила 10,0 (8,0; 16,6) день болезни, у 12 (11,4%) пациентов — до 5 дня болезни (включительно), медиана составила 4,0 (4,0; 5,0) день болезни. Отдельно изучили случаи смерти до 5 дня бо-

лезни включительно, такую смерть при тяжелом течении гриппа, по литературным данным, называют «острой». Выяснили, что медиана возраста составила 58,0 (42,8; 73,0) лет у 6 мужчин и 6 женщин. Сопутствующая патология наблюдалась у всех пациентов. Сочетанная сопутствующая патология наблюдалась у 5 (42%) пациентов, сердечно-сосудистая патология у 3 (25%). Ожирение зарегистрировано у 6 (50%), СД 2 типа у 4 (33%) пациентов. Пациенты поступали в стационар на 3,0(1,5; 3,0) день болезни. В крайне тяжелом состоянии госпитализированы 7 пациентов, которые нуждались в интенсивной терапии и ИВЛ. Только у двоих пациентов не наблюдался геморрагический синдром.

Заключение

Таким образом, показано, что летальные случаи, обусловленные пандемическим вирусом гриппа A/H1N1/ pdm 2009 за период эпидемии 2015/2016 гг. достоверно чаще регистрировались у мужчин. В большинстве случае пациенты попадали в стационар в поздние сроки от начала заболевания с поздним назначением противовирусной терапии, с чем связана ее неэффективность, что подчеркивает важность своевременного назначения этиотропных препаратов.

Отсутствие вакцинации против гриппа у всех умерших пациентов еще раз доказывает необходимость проведение иммунизации, особенно у лиц с коморбидной патологией.

Практически у всех пациентов отмечались тяжелые поражения респираторного тракта, что повлекло развитие дыхательной недостаточности и респираторного дистресс синдрома. Как известно, развитие ОРДС реализуется за счет вирус-опосредованного цитолиза эпителиоцитов дыхательных путей, в особенности бронхиол и альвеолоцитов. Первичное нарушение проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран легких возникало при развитии и прогрессировании ОРДС, либо присоединении вторичной пневмонии, сопутствующая хроническая патология сердечно-сосудистой системы на фоне тя-

желого течения гриппа приводила к развитию гидростатического (кардиогенного) отека легких. Респираторный дистресс-синдром при гриппе, наряду с тяжелой гипоксемией, сопровождался развитием инфекционно-токсического шока и острой почечной недостаточности. Для данного вирусного поражения было не характерно присоединение бактериального компонента даже в поздние сроки заболевания, что подтверждалось отрицательными результатами посева мокроты.

Неблагоприятными факторами, ухудшающими прогноз заболевания, являлись: патология сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет и ожирение выраженных степеней, наличие которых приводит к альвеолярной гиповентиляции, значительно усугубляет течение диффузного альвеолярного повреждения.

Прижизненное повышенное содержание в крови ферментов КФК, ЛДГ и нарастание концентрации креатинина с развитием острой почечной недостаточности наиболее вероятно связано с рабдомиолизом при тяжелом течении гриппа.

Литература/References:

1. Жаркин Н.А., Н.Д. Подобед. Грипп и вызванная им пневмония у беременных: уроки пандемии. Журнал практического врача акушера-гинеколога. 2010, 1(18):11—15.
   [Zharkin N.A., N.D. Podobed. Influenza and the pneumonia caused by it in pregnant women: lessons of a pandemic. *Journal of Practical Physician obstetrician-gynecologist.* 2010, 1 (18): 11—15. (In Russ.)]
2. Dawood F.S. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Engl. J. Med.* 2009, 360(25):2605—2615.
3. Freeman D.W., A. Barno. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1959, 78:1172—1175.
4. Шаханина И.Л. Экономический анализ инфекционных болезней: прошлое, настоящее, будущее. Инфекционные болезни. 2009, 7(1):16—19.
   [Shakhanina I.L. Economic analysis of infectious diseases: past, present, future. *Infectious diseases.* 2009, 7 (1): 16—19. (In Russ.)]
5. Longini I.M., M.E. Halloran, A. Nizam, Y. Yang. Containing Pandemic Influenza with Antiviral Agents. *Am. J. Epidemiol.* 2004, 159:623—633.
6. Еженедельный бюллетень по информированному мониторингу проявлений гриппа H1N1 и других генотипов вируса с пандемическим потенциалом за период 09.05.2010 — 16.06.2010/ Референс-лаборатория ВОЗ по диагностике гриппа H5 ФГУН ГНЦВБ. Выпуск 7.
   [Weekly bulletin on the informed monitoring of manifestations of H1N1 influenza and other genotypes of the virus with pandemic potential for the period 09.05.2010—16.06.2010 / WHO reference laboratory for the diagnosis of influenza H5 FGNU of the State Scientific Center for Hypertension. Release 7. (In Russ.)]
7. CDC news conference with Thomas R. Frieden, MD, MPH, Director, Centers for Disease Control and Prevention, Dec. 10, 2009.
8. Кравчук Т.А., В.Я. Наумова, Е.М. Виноходова. Совершенствование помощи беременным в условиях эпидемии гриппа H1N1: Материалы XI Всероссийского форума «Мать и дитя — 2010»: 625—626.
   [Kravchuk T.A., V.Ya. Naumova, E.M. Vinohodova. Improvement of care for pregnant women in the epidemic of influenza H1N1: Materials of the XI All-Russian forum «Mother and Child — 2010»: 625—626. (In Russ.)]
9. Гладков С.А., И.В. Григорьева, В.А. Дедов, Е.В. Эсауленко, В.А. Цинзерлинг. Клинико-морфологические сопоставления в случаях летальных исходов при гриппе в 2009—2011 гг. Журнал инфектологии. 2011, 3(4): 55—61.
   [Gladkov S.A., I.V. Grigorieva, V.A. Dedov, E.V. Esaulenko, V.A. Zinserling. Clinical and morphological comparisons in cases of lethal outcomes with influenza in 2009-2011. *Journal of Infectology.* 2011, 3 (4): 55—61. (In Russ.)]
10. Кожокару В.И., Ю.В. Лобзин, Д.И.Кожокару. Интенсивная терапия тяжёлых осложнений гриппа. Журнал инфектологии. 2012, 4(1):58—64.
    [Kozhokaru V.I., Yu.V. Lobzin, D.I. Kozhokaru. Intensive therapy of severe complications of influenza. *Journal of Infectology.* 2012, 4 (1): 58—64. (In Russ.)]
11. Салтыкова Т.С. Заболеваемость гриппом и отсроченная смертность лиц старше 60 лет: Автореферат дисс. ... к.м.н. Москва: ММА им. Сеченова, 2010:103.
    [Saltykova T.S. Incidence of influenza and delayed mortality of people over 60 years: Abstract of PhD Thesis (Medicine). Moscow: MMA them. Sechenov, 2010: 103. (In Russ.)]
12. Сулима Д.Л., В.Е. Карев, К.В. Жданов. Гипертоксический грипп. Журнал инфектологии. 2010, 2(1): 75—79.
    [Sulima D.L., V.E. Karev, K.V. Zhdanov. Hypertensive flu. *Journal of Infectology.* 2010, 2 (1): 75—79. (In Russ.)]
13. Тимченко В.Н., Афанасьева О.И., Дондурей Е.А., Булина О.В., Афанасьева Л.М., Починяева Е.Ф., Горбунов Е.Ф. Пандемический грипп A (H1N1) PDM 09 в эпидсезон 2015/2016 гг.: анализ летальных исходов у детей. Детские инфекции. 2017;16(1):36—42. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-1-36-42
    [Timchenko V.N., Afanas'eva O.I., Dondurey E.A., Bulina O.V., Afanas'eva V.S., Pochinyaeva L.M., Gorbunov E.F. Pandemic Influenza A (H1N1) PDM 09 in the Season 2015/2016: Analysis of Fatal Outcomes in Children. *Detskie Infektsii=Children's infections.* 2017;16(1):36—42. (In Russ.) DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-1-36-42]

Информация о соавторах:

Рожкова Елена Геннадьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у взрослых, ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ; +7(812) 499–15–00; reg_75@mail.ru

Elena Rozhkova, Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia; reg_75@mail.ru

Го Алексей, к.м.н., руководитель отделения респираторных вирусных инфекций у взрослых, ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ; +7(812) 499–15–00; alexeigo@mail.ru

Alexey Go, Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia; alexeigo@mail.ru

Тумина Татьяна Леонидовна, научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у взрослых, ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ; +7(812) 499–15–00; tushika@mail.ru

Tatiana Tumina, Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia; tushika@mail.ru

Садыхова Мария Имаддин Кызы, научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у взрослых, ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ; +7(812) 499–15–00; pluwka_88@inbox.ru

Maria Sadykhova, Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia; pluwka_88@inbox.ru

Заришнюк Павел Владимирович, старший научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у взрослых, ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ; +7(812) 499–15–00, (812) 274-90-67

Pavel Zarishnyuk, Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia; +7(812) 499–15–00

Днепровская Галина Леонидовна, заведующая 23 отделением, СПБ ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»; +7(812) 274-90-67

Galina Dneprovskaya, Clinical infectious diseases hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia; +7(812) 274-90-67

Гужов Дмитрий Александрович, клинический ординатор ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ; +7(812) 499–15–00

Dmitriy Guzhov, Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia; +7(812) 499–15–00

Обижаева Елена Сергеевна, клинический ординатор ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ; +7(812) 499–15–00

Elena Obizhaeva, Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia; +7(812) 499–15–00