

*А. А. Яковлев, Ю. С. Полушин, С. И. Котлярова, В. Б. Мусатов,
И. П. Федуняк, В. А. Цинзерлинг, С. С. Вашукова, Э. Н. Лукашевич*

ГРИПП А H1N1/2009 КАЛИФОРНИЯ — REASSORTMENT OF vRNAs — КАК МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА

Медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета;
Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина;
НИИ акушерства и гинекологии Д. И. Отта РАМН;
Городской консультативно-диагностический центр (вирусологический), Санкт-Петербург

Гриппозная инфекция, вызывая ежегодные эпидемии, а также серьезнейшие с 25–30-летними промежутками пандемии, всегда являлась важной экономической проблемой для всех стран мира. В апреле 2009 г., как результат реассортации генома вирусов человека, свиньи и птиц, появился новый генетический продукт — высокопатогенный штамм А H1N1/2009 «swine flu», имеющий более агрессивные свойства, нежели обычный сезонный вид гриппа.

В июне 2009 года Всемирная Организация Здравоохранения официально декларировала начавшуюся эпидемию гриппа как пандемию 6-го уровня. На апрель 2010 года ВОЗ все еще не объявила окончание пандемии. Генеральный директор ВОЗ д-р Маргарет Чен постановила, что фаза пандемии не изменилась к марту 2010 г., и уровень пандемического предупреждения остается на фазе 6. Но во всех странах Европейского региона ВОЗ уровень интенсивности эпидемической активности гриппа — низкий или средний.

В Санкт-Петербурге первые случаи регистрации гриппа начались с мая 2009 года, достигнув своего пика в ноябре 2009 года. В период с мая по 16 октября спорадические случаи гриппа А H1N1sw у больных, приехавших из европейских стран, подтверждались при лабораторном исследовании (26 случаев). В период эпидемического подъема с 05.11.09 диагноз устанавливался на основании клинических данных, так как по данным НИИ Гриппа РАМН (Л. В. Осидак, М. Ю. Еропкин и др., 2009) осенью 2009 года почти весь эпидемический подъем заболеваемости на 90–98% был связан с гриппом А H1N1sw. Общая продолжительность высокой заболеваемости с 04.10.09 по 03.01.10 составила 13 недель (41–53 недели пандемии). Следует подчеркнуть один весьма любопытный факт — практически синхронного совпадения кривой заболеваемости в Лондоне в 1918 г. и в Санкт-Петербурге в 2009 г.

Оба графика представлены на рис. 1, где отчетливо видно, что при условном наложении «Санкт-Петербургской» кривой заболеваемости гриппом А H1N1sw с «Лондонской» кривой (грипп «Испанка»), они совпадают практически идеально. Имеется временная синхронность развития событий с 43-й по 53–54-ю неделю. Были получены данные об идентичности нейраминидазы современного гриппа А H1N1sw и нейраминидазы гриппа «Испанки» (выступление академика РАМН О. И. Киселева на II ежегодном конгрессе по инфекционным болезням, Москва, 2010).

В заболевание были вовлечены 11,5% населения Санкт-Петербурга, а именно 293 049 детей и 236 542 взрослых. Общий показатель заболеваемости в 2009 г. составил 521,8.

© А. А. Яковлев, Ю. С. Полушин, С. И. Котлярова, В. Б. Мусатов, И. П. Федуняк, В. А. Цинзерлинг, С. С. Вашукова, Э. Н. Лукашевич, 2010



Рис. 1. Кривые заболеваемости в Лондоне в 1918 г. и в Санкт-Петербурге в 2009 г. (использован материал eCDC).

Показатель заболеваемости у детей достигал 2147,9. По данным eCDC, число заболевших в 2 раза превышает число обратившихся за помощью. Таким образом, около 20% населения города перенесли заболевание в течение осенне-зимнего периода, что позволило предполагать отсутствие 2-й волны пандемии весной 2010 года. Это в последующем полностью подтвердилось.

В стационары города с клиническим диагнозом «Грипп» было госпитализировано 2,41% (7055) детей и 2,0% (4725) взрослых больных от общей городской популяции. В инфекционный стационар взрослых была доставлена половина — 52,0% (2145 человек) из общего числа госпитализированных взрослых пациентов. Летальным исходом заболевание закончилось у 32 человек, что составило 0,67%.

Из общего числа поступивших больных (2145) в Клинической инфекционной больнице им. С. П. Боткина детекция вируса выполнена у 735 человек, что составило 34,2%. Невозможность тотального скрининга всех поступающих пациентов объяснялась лимитом объема исследований. В день лаборатория ФГУЗ могла выполнить работу с материалом от 15 больных в неделю, а Городской диагностический вирусологический центр обследовал 30–50 пациентов в сутки, в то время как число поступающих пациентов достигало 100–200 в сутки и более (рис. 2), тем не менее, верификация заболевания была репрезентативной — 50–85%.

Обнаружение вируса гриппа H1N1sw/2009 осуществляли методом ПЦР в мазках из носоглотки и серологическим методом в реакции непрямой агглютинации с антигеном вируса. В абсолютном большинстве исследований получены положительные результаты методом ПЦР-исследования мазков из носоглотки при поступлении. В нескольких случаях выявлено серологическое подтверждение диагноза высокопатогенного гриппа А с нарастанием титра антител в динамике заболевания.

Клиническая картина пандемического гриппа H1N1sw/2009 при легких и средне-тяжелых формах заболевания протекала с типичными признаками гриппозной инфекции — кратковременная лихорадка, головная боль, кашель, катаральные явления в ротоглотке и трахее. Макроскопические изменения в трахее при гриппе H1N1 характеризовались распространенным, катаральным, катарально-геморрагическим ларинготра-

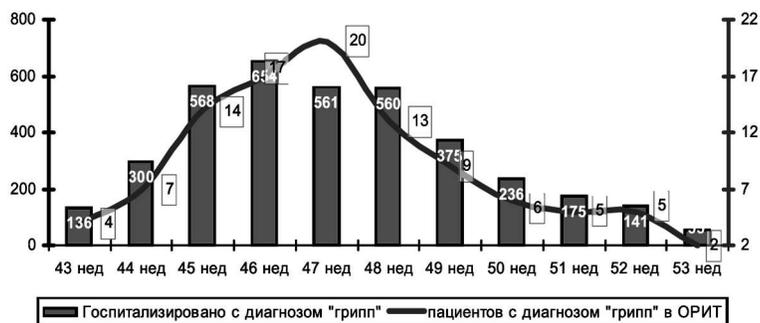


Рис. 2. Динамика числа госпитализированных больных с диагнозом «Грипп».

хеобронхитом, в целом, не тяжелым (рис. 3). Морфологические изменения были даже менее выражены, чем при сезонном гриппе.

Гистологически выявляли признаки катарального трахеита: десквамация эпителия, отек и скудная мононуклеарная инфильтрация (рис. 4).

Самолимитирование инфекции происходило в сроки 7–14 дней без тяжелых последствий. Средний койко-день составил $8,5 \pm 2,06$ дней.

Важной клинической характеристикой являлся диарейный синдром. У 16,6% пациентов с H1N1sw отмечались выраженные признаки диспепсического синдрома, в том числе появлялась диарея, так несвойственная «типичному» сезонному гриппу. При детальном сборе анамнеза выявлено, что в той или иной степени диарейный синдром отмечался почти у 50% больных в начале заболевания до начала приема противовирусных препаратов, что послужило показанием к проведению отдельного бактериологического и вирусологического исследования кала, и было выполнено в ходе настоящего исследования. Вообще, возможность поражения кишечника при пандемии гриппа 1968 года показана в работах член-корр. РАМН, проф. А. В. Цинзерлинга в 1993 г. Он описал увеличение размеров клеток кишечного эпителия, их очаговую пролиферацию. Эти изменения были описаны как характерные для вирусного поражения. Аналогичные данные получены в наших препаратах (рис. 5).

На рисунке 5 в материале, взятого от погибшего больного гриппом H1N1sw в 2009 г., можно увидеть увеличение размеров клеток кишечного эпителия, их очаговую пролиферацию.

До начала противовирусной терапии высокотехнологичными методами были выполнены дополнительные исследования кала и крови 72 больным гриппом H1N1sw/2009. Методом ОТ-ПЦР в кале определяли шигеллы, сальмонеллы, кампилобактер, аденовирусы, ротавирусы, норовирусы, астровирусы. Методом ИФА идентифицировали ротавирусы, аденовирусы, астровирусы в кале и парвовирусы Ig M и Ig G в крови. Методом иммуноблота в кале определяли наличие аденовирусов и ротавирусов.

Среди обследованных диспепсический синдром выявлен у 35 человек, из них лишь у двух человек выявлены ротавирусы и у одного норовирусы. 37 пациентов не имели диспепсических явлений, в этой группе норовирусы обнаружены в кале у трех человек и ротавирусы у двух. При отсутствии какой-либо дисфункции кишечника наличие ротавирусов и норовирусов может трактоваться как транзитное вирусоносительство. При этом ни у одного из двух групп пациентов бактериальные возбудители не выделены. Таким образом, специфическое воспаление, вызванное вирусами кишечных инфек-

ций у больных гриппом А H1N1sw/2009, встречается сравнительно редко (8,5%), что с большой определенностью позволяет сделать вывод о том, что диарейный синдром при гриппе H1N1sw/2009 является следствием поражения собственно слизистой оболочки кишечника самим вирусом и имеет особое клинико-диагностическое значение и требует отдельного изучения.

Клинические данные при тяжелых формах существенно отличались от обычного сезонного гриппа, и самой главной отличительной чертой нового гриппа являлось стремительное развитие специфического поражения легочной ткани при любых отягощающих предикторах. Предикторами могли служить следующие состояния: беременность любых сроков, любые первичные или вторичные иммуносупрессивные состояния, эндокринные заболевания, включая метаболический синдром (ожирение любой степени), хронические заболевания паренхиматозных органов (печени, почек). Число таких пациентов достигало 4,75% от всех госпитализированных.

Интенсивная терапия в отделениях ОРИТ была проведена 102 пациентам. Из них искусственная вентиляция легких была выполнена 43 пациентам, в том числе 16 беременным/родильницам. При этом чрезвычайно тяжело было снимать больных с респираторной поддержки — длительность искусственной вентиляции легких достигала 40–70 дней.

Тяжелая форма заболевания начиналась с типичных проявлений гриппа: высокой лихорадки, озноба, головной боли, сухого кашля, болевых ощущений в области грудины, симптомов интоксикации. На этом фоне, в первые дни болезни уже на 2–3 сутки развивалась специфическая вирусная пневмония, которая быстро приобретала тотальный характер, что сопровождалось прогрессирующей дыхательной недостаточностью. В нашем наблюдении встречались случаи стремительного, даже молниеносного развития дистресс-синдрома, буквально в течение одного–двух часов. Такой ход событий при обычном сезонном гриппе мы не встречали ранее за многолетний период наблюдения больных гриппом, в том числе с тяжелыми формами. Развитие заболевания было таковым, что промедление в оказании интенсивной помощи было недопустимым.

В процессе работы с тяжелыми пациентами нами совместно с реаниматологами (главным анестезиологом-реаниматологом, проф. Ю. С. Полушиным, заведующими ОРИТ КИБ им. С. П. Боткина А. М. Алексеевым и А. В. Кузьминым) были разработаны клинические критерии быстрого прогрессирования гриппа, требующие интенсивной терапии и немедленного перевода в отделения реанимации:

- Частота дыхания ≥ 22 –24 в минуту;
- Тахикардия, опережающая уровень подъема температуры;
- Периоральный цианоз, акроцианоз дистальных отделов конечностей;
- Выделение кровянистой или окрашенной кровью мокроты;
- Появление мелкопузырчатых хрипов по данным аускультации легких;
- Снижение сатурации кислорода $\text{SaO}_2 \leq 90\%$ (для беременных $\text{SaO}_2 \leq 92$ –95%).

Летальный исход

В Клинической инфекционной больнице им. С.П.Боткина среди верифицированных случаев гриппа H1N1sw/2009 летальный исход развился у 16 человек. Мужчин было 10, женщин — 6. Летальность составила 0,75% от общего числа поступивших пациентов с диагнозом «Грипп». 13 из них являлись жителями Санкт-Петербурга, 2 — граждане Узбекистана и 1 — гражданин Таджикистана. Все умершие не были вакцинированы против сезонного гриппа.

Отягощающие факторы зарегистрированы практически у всех больных с тяжелой формой гриппа А H1N1sw/2009. У пациентов имелась сопутствующая патология: ожирение разной степени (3 человека), хроническое заболевание почек (1), впервые выявленный сахарный диабет (1), ВИЧ-инфекция (2), хронический вирусный гепатит (4), миеломная болезнь (1 пациентка), а также беременность (1), гипотиреоз (1), атрофия надпочечников (1), гипертоническая болезнь (1).

Средний возраст погибших пациентов составил $42,0 \pm 3,1$ года. Максимальный возраст составил 59 лет, минимальный 25 лет. Средняя продолжительность заболевания составила $15,3 \pm 2,8$ дней (3–26 дней). Самые короткие сроки заболевания (7 дней) отмечены у больного 59 лет с явлениями кахексии, резекцией желудка в прошлом. В среднем больные поступали в стационар на поздних сроках заболевания ($5,0 \pm 2,6$ день болезни), часто с признаками уже развившегося острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Все летальные случаи сопровождались стремительным развитием вирусной субтотальной и тотальной пневмонии с последующими осложнениями: респираторным дистресс-синдромом и прогрессирующей дыхательной недостаточностью. В связи с длительной искусственной вентиляцией на 5–6-е сутки больные были экстубированы, им сразу же выполнялась трахеостомия (10 пациентов) для продолжения принудительной вентиляции. Интоксикация и острый респираторный дистресс-синдром сохранялись весь период заболевания. У 8 пациентов, из трахео-бронхиального дерева отделялась слизистая мокрота с геморрагическим компонентом. У многих пациентов были выражены на этом фоне признаки сердечной недостаточности (тахикардия, гипотония, глухость тонов сердца). Особым клиническим феноменом выделялось появление в терминальном периоде (за 2–3 суток до смерти) фебрильной лихорадки. У 14 из 16 человек температура тела достигала максимальных значений $40\text{--}42^\circ\text{C}$ и была абсолютно резистентной к жаропонижающим препаратам. В некоторых случаях отмечались большие размахи. Только у 2-х пациентов лихорадка в терминальном периоде была субфебрильной (1 пациент в состоянии кахексии и 1 пациентка с ВИЧ-инфекцией). Больные погибали от прогрессирующего дистресс-синдрома на фоне предельной гипертермии и в нескольких случаях выраженной кровоточивости сосудов.

Все умершие пациенты получали респираторную поддержку, в ряде случаев пролонгированную. Однако тяжелое диффузное вирусное поражение бронхиол и альвеоцитов обуславливало цитолиз этих клеток, экссудацию жидкости в интерстициальное пространство, а затем в альвеолы, что сопровождалось нарушением продукции сурфактанта, и в последующем приводило к формированию микроателектазов и внутрилегочному шунтированию (рис. 6).

Раннее развитие специфической вирусной пневмонии являет собой уникальную характеристику гриппа А H1N1sw/2009 и находит подтверждение в макроскопической и гистологической картине изменений бронхоальвеолярного аппарата. В ткани легких у всех погибших больных выявлялась распространенная субтотальная пневмония с поражением всех долей легких с уплотнением, снижением воздушности легочной ткани, пестротой, неравномерно выраженным геморрагическим компонентом, без гнойного отделяемого с поверхности разрезов. Легкие выглядели инфильтрированными, с участками кровоизлияний, ателектазов (рис. 7).

На поздних стадиях пневмонии выявлялся фиброз альвеолярных перегородок и альвеолярных протоков с формированием мелких воздушных кист — развивалась картина так называемого «сотового легкого». Гистологически — десквамация эпителия, альвеолярный и интерстициальный отек, разрушение альвеоцитов, тяжелая интерсти-

циальная пневмония. Эти изменения, по сути, явились практически инкурабельными (рис. 8).

Высокоинформативными оказались данные посмертного выделения вируса из ткани легких у больных на поздних сроках заболевания, что свидетельствовало о репликации вируса, его высокой жизнеспособности. Следовательно, вирусное поражение с захватом оставшейся интактной легочной ткани могло продолжаться далее. Терапия таких пациентов становилась серьезнейшей медицинской проблемой, так как только одной респираторной поддержкой дыхательная недостаточность не купировалась. Выделение конкурирующей нозокомиальной флоры из мокроты наблюдалось при длительной искусственной вентиляции и зарегистрировано всего у 3 пациентов. Кроме того, геморрагический синдром и упорная стойкая гипертермия значительно утяжеляли состояние пациентов и требовали интенсивной патогенетической терапии. Было решено увеличить дозы противовирусной терапии вдвое и также в два раза удлинить сроки терапии. Заведующим ОРИТ А. М. Алексеевым было предложено к лечению ОРДС и пневмонии добавить сурфактант.

К сожалению, несмотря на предпринятые усилия, 16 пациентов с установленным верифицированным гриппом А H1N1sw/2009 погибли. Клинический и морфологический диагноз имел совпадение у всех пациентов. Мы получили данные о том, что причиной смерти во всех случаях являлось именно субтотальное/тотальное поражение легких с развитием быстропрогрессирующей дыхательной недостаточности, ОРДС, полиорганной гипоксии. При этом все погибшие больные имели в той или иной степени преморбидную иммуносупрессию.

Наблюдение и анализ текущего гриппа позволил изменить рекомендованный стандарт лечения и ввести некоторые модификации. В первые дни эпидемического подъема не все пациенты с тяжелой пневмонией получали повышенные дозы осельтамивира, не всем пациентам вводился сурфактант. Но в процессе лечения были наработаны принципы оказания помощи больным пандемическим осложненным гриппом.

Полученный опыт лечения тяжелых осложненных форм гриппа А H1N1sw/2009 был воплощен в издании «Методических рекомендаций по лечению больных тяжелой формой гриппа H1N1» в декабре 2009 года. Принципы этиотропной и патогенетической терапии изложены ниже.

Этиотропная терапия

1. Препарат осельтамивир, в настоящее время как основное этиотропное средство гриппа А H1N1sw/2009 назначать при любом сроке заболевания.
2. При рентгенологическом подтверждении очагово-сливной субтотальной/тотальной пневмонии при наличии ОРДС нами увеличена рекомендованная разовая доза этиотропной терапии вдвое, а именно осельтамивир до 150 мг 2 раза/сутки вместо 75 мг 2 раза.
3. С учетом длительной персистенции вируса в легочной ткани по данным гистологического и вирусологического исследования мы также увеличили длительность терапии (по показаниям) до 10–14 дней вместо 5 дней.
4. У больных с ИВЛ прием осельтамивира возможен через зонд, что крайне важно для интубированных пациентов, не имеющих возможность орального применения препарата.

5. Занамивир также показан к применению у пациентов среднетяжелой/тяжелой формами гриппа до начала ИВЛ независимо от сроков болезни. Занамивир в терапевтических дозировках может применяться во всех случаях, не требующих искусственной вентиляции легких.

Патогенетическая терапия

1. Для восстановления газообмена в легочной ткани показано использование методов оптимизации легочной вентиляции с применением «сурфактанта-БЛ» через небулайзер или во время бронхоскопии.

2. Эндобронхиальное введение по 6 мг/кг дважды в сутки (взрослым по 75 мг, в крайне тяжелых случаях — по 150 мг в каждый бронх). Доза препарата предварительно разводится в 10–15 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

3. При невозможности эндобронхиального введения лекарство вводится через специальный небулайзер, встроенный в магистраль вдоха дыхательного контура аппарата искусственной вентиляции.

4. При явлениях дыхательной недостаточности ингаляция кислорода через носовые катетеры или лицевые маски со средней скоростью потока 5–7 л/мин., при необходимости, увеличивая дозу до 10 л в минуту. Дальнейшее увеличение скорости потока кислорода нецелесообразно в связи с высоким риском пневмотоксического действия.

5. Оправданность лечения кортикостероидами не доказана, и при наличии геморрагического синдрома они являются потенциально опасными для больных.

6. Крайне осторожное применение широко используемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), жаропонижающих, содержащих аспирин, вследствие развития синдрома Рейе (выпадение функции митохондрий, поражение печени, печеночная энцефалопатия) и геморрагического синдрома.

7. Беременным противопоказано лечение рибавирином, аспирином, НПВП.

8. Естественное вскармливание младенцев при приеме осельтамивира матерью не противопоказано.

С учетом вирусного поражения дыхательной системы пациентам с благополучным преморбидным статусом в первые дни болезни антибактериальные препараты не показаны. Но при выявлении фоновых хронических воспалительных заболеваний, появлении нейтрофилеза в периферической крови, а также развитии нозокомиальной пневмонии, в том числе вентилятор-ассоциированной, антибактериальная терапия необходима. Начальная схема антибактериальной терапии не должна включать в себя антибиотики резерва, поэтому начинают с препаратов I линии, затем переходят на II, определяют чувствительность флоры, и впоследствии при необходимости переходят на III линию.

I линия:

- Амоксициллин + клавулоновая кислота
- цефалоспорины III поколения
- фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)

II линия:

- Карбапенемы (тиенам, меронем)
- цефалоспорины IV поколения (цефепим)

III линия:

- выбор антибиотика в соответствии с выделенным и/или циркулирующим госпитальным возбудителем.
- Не исключаются микст-ассоциированные пневмонии (вирусная + бактериальная + кандидозная и др.)

Благоприятный исход после ИВЛ

Пристального внимания заслуживают больные с положительной динамикой гриппозной пневмонии. 30 пациентов получали респираторную поддержку в отделении ОРИТ и на 11–70-й день болезни были сняты с ИВЛ. Их возраст составил 25–50 лет. Поступали на 3–11-й дни болезни. Среди них были 14 беременных женщин и 2 родильницы. У всех была диагностирована двухсторонняя пневмония. Все пациенты получали осельтамивир в удвоенных дозах. 25 пациентам был введен сурфактант. Весьма показательна динамика рентгенологической картины у одной из пациенток на 5-й день болезни с тяжелой двухсторонней сливной субтотальной пневмонией (рис. 9) до начала терапии сурфактантом и после (рис. 8).

На контрольной рентгенограмме инфильтрация в легких уменьшилась по сравнению с предыдущим исследованием. Корни расширены (рис. 10).

На контрольном рентгенологическом снимке, выполненном на следующий день после введения сурфактанта, получена быстрая положительная динамика пневматизации легочной ткани. Это обстоятельство доказывает присутствие выраженного экссудативного альвеолярного и интерстициального компонента с нарушением продукции собственного сурфактанта. Пока еще не ясно, вследствие какого механизма развивается дефицит сурфактанта у больных, но, по всей видимости, он обусловлен прямым или опосредованным цитопатическим эффектом вируса на легочную ткань.

Особо следует выделить группу беременных пациенток и родильниц. Грипп А H1N1sw/2009 являлся как для них самих, так и для плодов серьезной потенциальной угрозой. За этот период с гриппом А H1N1sw/2009 были госпитализированы 153 беременных женщины и 5 родильниц. Из них 21-й женщине (13,3%) потребовалась интенсивная терапия в связи с развившейся пневмонией и угрозой дыхательной недостаточности. 16 беременным (10,13%) проводилась респираторная поддержка. Проблема этиотропной терапии беременным женщинам была обсуждена и тщательно взвешена. Тяжесть заболевания потребовала назначения осельтамивира, в ряде случаев его пролонгированного применения. Соотношение риска и преимущества применения этиотропной терапии свидетельствовало о том, что беременным/кормящим необходимо проведение терапии, так как преимущества превышают риск. У 152 женщин заболевание завершилось выздоровлением, практически без осложнений. Погибла только одна молодая женщина 27 лет с беременностью сроком 31 неделя, страдающая хроническим вирусным гепатитом С и ВИЧ-инфекцией с 2000 года. Ниже приводится выписка из стационарной карты № 40359 больной Ф., 27 лет, находившейся на стационарном лечении с 14.11.09 по 20.11.09 (6 койко-дней).

Больная Ф., 27 лет, заболела остро 09.11.09: повысилась температура тела до 38°C, появились озноб, сухой кашель. В последующие дни состояние постепенно ухудшалось, температура достигла 39°C, отмечала тошноту, выраженную слабость, появилась и нарастала одышка. Госпитализирована 14.11.09 в 23¹⁵ (на 6-й день болезни) бригадой скорой помощи с диагнозом «ОРВИ. ВИЧ-инфекция. Хронический вирусный гепатит С. Беременность 30–31 неделя».

Контакты с больными людьми отрицала. Являлась инъекционным потребителем героина. Последняя инъекция героина со слов 1,5 года назад. В прошлом болела гриппом, ОРВИ, с 1999 г. — установлен хронический вирусный гепатит С. Диагноз ВИЧ-инфекции зарегистрирован с 2000 года. По поводу ВИЧ-инфекции не наблюдалась, не лечилась.

При осмотре состояние очень тяжелое. Сознание ясное. Пониженного питания, астенического телосложения. Кожные покровы серо-цианотичного цвета, цианоз ногтевых фаланг, сыпи нет. Дистальные отделы конечностей холодные. Периферические лимфатические узлы умеренно увеличены. Слизистая оболочка ротоглотки умеренно гиперемирована. Миндалины без налетов. Тоны сердца приглушены, тахикардия до 125 уд. в минуту. Систолический шум на верхушке и в точке Боткина-Эрба. АД 110/70 мм рт.ст. Пульс 126 уд. в мин., мягкий. Дыхание жесткое, ослабленное, в нижних отделах выслушивались влажные хрипы с обеих сторон. ЧДД — 30–32 в минуту. Больная направлена в ОРИТ. По жизненным показаниям срочно выполнена рентгенография грудной клетки. Получено согласие больной. На снимках тотальное затемнение, более выраженное в нижних отделах: «Двухсторонняя сливная пневмония, корни легких застойны, расширены. Сердце расширено в поперечнике». Проведена консультация гинеколога: «Беременность 31 нед. Анемия. Отягощенный акушерский анамнез. Пиелонефрит? Предэклампсия? Пневмония. Хронический вирусный гепатит С. ВИЧ-инфекция».

Установлен предварительный клинический диагноз: Двухсторонняя очагово-сливная пневмония (вирусно-бактериальная и септическая). ОРДС. Бактериальный эндокардит? ДН III с поступления. ИТШ III ст. поступления.

Соп. диагноз: ВИЧ-инфекция, III стадия. Хронический вирусный гепатит С.

Начата интенсивная терапия: дезинтоксикационная; антибактериальная (триада препаратов — метрогил 200 мл/сутки, амоксилав 3,6 г/сутки; таваник 500 мг/сутки); противовирусное лечение — тамифлю 150 мг/сутки; медикаментозная седация; гормонотерапия дексаметазоном в суточной дозе 24–32 мг; дицинон, внутривенно квамател 20 мг; перфалган 100,0; микосист 200 мг/сутки; эндобронхиальное введение сурфактанта 75 мг в оба бронха.

15.11.09 в 0 часов 5 минут состояние расценивалось как крайне тяжелое. Сатурация кислорода не определялась. В 0²⁰ выполнена оротрахеальная интубация, больная переведена на ИВЛ 100% кислородом. Гемодинамика стабилизировалась через 8 часов после интубации, однако, состояние не улучшалось — прогрессировала дыхательная недостаточность на аппарате ИВЛ. Тоны сердца глухие. Дыхание ослабленное над всей поверхностью легких, выслушивались сухие и влажные крупнопузырчатые хрипы с обеих сторон. Из трахеи санировалась пенистая серо-розовая мокрота в большом количестве. Сатурация кислорода 86%. АД 100/60 мм рт. ст. Пульс 150–155 уд. в минуту. ЦВД 15–18 мм вод. ст. Выделений из половых путей не было. Начато введение дофамина в дозе 7 мкг/кг/мин. Продолжена интенсивная терапия.

15.11.09 в 15²⁰–16⁰⁰ выполнена операция кесарево сечение под эпидуральной анестезией — извлечена недоношенная живая девочка весом 1900 г, по шкале Апгар 0–1–3 с признаками глубокой гипоксии и интоксикации. Ребенок переведен в детское отделение реанимации.

В послеоперационном периоде наблюдалось некоторое улучшение состояния. Больной проведена трансфузия эритроцитарной массы 199 мл, свежзамороженной плазмы. От 16.11.09 на повторной рентгенограмме гр. клетки инфильтрация в легких уменьшилась, в то же время нарастала гипертермия, прогрессировал геморрагический синдром — увеличилась кровоточивость из носоглотки и мест инъекций. Прогрессировала

полиорганная недостаточность, появились признаки отека головного мозга. 20.11.09 в 13⁵⁵ констатирована биологическая смерть.

17.11.2009 г. получен положительный результат молекулярно-биологического исследования на грипп А Н₁Н₁ — обнаружена РНК вируса в мазках из носоглотки.

Заключительный клинический диагноз: «Грипп А Н₁Н₁sw/2009/Калифорния, тяжелое течение.

Осл.: Двухсторонняя вирусно-бактериальная пневмония. Респираторный дистресс-синдром. ОДН III ст. с поступления. Инфекционно-токсический шок I–II ст. Панцитопения. Эрозивно-геморрагический гастрит. Желудочно-кишечное кровотечение от 20.11.09. Носовое кровотечение. Прогрессирующая полиорганная недостаточность. Отек головного мозга. Диэнцефально-катаболический синдром. ИВЛ с поступления. Нижняя трахеостомия от 18.11.09.

Соп. Беременность 32 недели. Роды III преждевременные на 32-й неделе беременности. Гестоз. ВИЧ-инфекция, ст. 4-Б, прогрессирование. Кандидоз ротоглотки, пищевода. Снижение массы тела. Хронический вирусный гепатит С (HCVAB +), вне обострения.

При патологоанатомическом исследовании от 23.11.2009: Грипп Н₁Н₁. Катарально-геморрагический ларингит, эпиларингит, распространенный катарально-геморрагический трахеобронхит. Двухсторонняя распространенная вирусно-бактериальная пневмония. Гиперплазия нижних трахеобронхиальных лимфатических лимфоузлов. Отек мягких мозговых оболочек. Отек-набухание головного мозга. Гиперплазия селезенки (вес 270 г).

Заключение: Совпадение диагнозов. Беременная больная Ф., 27 лет, поступила в инфекционный стационар с диагнозом «Грипп, пневмония». В связи с тяжестью состояния 15.11.09 проведено кесарево сечение на следующий день после поступления. К моменту смерти операционное поле без осложнений. Смерть наступила при прогрессировании гриппа А Н₁Н₁, осложненного распространенной субтотальной вирусно-бактериальной пневмонией, от нарастающей интоксикации и дыхательной недостаточности на 11-й день болезни.

На примере этого случая можно видеть, что пациентка — беременная женщина с множественными предикторами поступила на поздних сроках гриппа с уже развившейся двухсторонней очагово-сливной вирусной пневмонией с признаками декомпенсированного респираторного дистресс-синдрома. Очень поздно была начата этиотропная терапия и респираторная поддержка. У нее прогрессировала дыхательная недостаточность на аппарате ИВЛ, геморрагический синдром. Тяжелая преморбидная множественная патология усугубила течение гриппа и привела к летальному исходу.

В заключение следует сказать, что пандемия гриппа А Н₁Н₁sw/2009/Калифорния в июне достигла Санкт-Петербурга, и в октябре-декабре 2009 года возник эпидемический подъем заболеваемости. Благодаря своевременным и энергичным действиям Администрации Санкт-Петербурга и Комитета по здравоохранению (профессор Ю. А. Щербук) было закуплено современное оборудование для ИВЛ, необходимые медикаменты, а также оперативно развернуты дополнительные 900 коек в лечебных учреждениях города для госпитализации больных гриппом. Персонал всех больниц работал в напряженном режиме в течение этого периода, оказывая круглосуточную помощь. Только в КИБ им. С. П. Боткина для лечения 2145 пациентов пандемическим гриппом А Н₁Н₁sw/2009 и профилактики среди персонала было использовано 300 упаковок занамивира и 2900 упаковок осельтамивира. Предпринятые совместные с руководством города усилия, на-

ряду с разработанной новой тактикой ведения тяжелых пневмоний, позволили снизить летальность от гриппа А H1N1sw/2009/Калифорния до уровня показателей лучших медицинских центров мира (данные CDC и eCDC).

Литература

1. Белокриницкая Т. Е., Шаповалов К. Г., Ларева Н. В. Интенсивная терапия беременных женщин с тяжелыми осложненными формами гриппа А/H1N1 и сезонного гриппа. Сибирское медицинское обозрение, том 61, № 1, 2010. С. 110–114.
2. Боев Б. В. Модель развития эпидемии гриппа А(H1N1) в России в сезон 2009–2010 годов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика, № 1, 2010. С. 52–58.
3. Осидак Л. В., Дриневский В. П., Ерофеева М. К., Ерошкин М. Ю. и др. Грипп как проблема XXI века. Детские инфекции, том 8, выпуск 3, 2009. С. 3–9.
4. Полушин Ю. С., Яковлев А. А., Храпов К. Н. и др. Особенности респираторной терапии при тяжелой вирусной пневмонии, осложняющей течение гриппа А(H1N1). Журнал акушерства и женских болезней, том 58, № 6, 2009. С. 10–18.
5. Рахманова А. Г., Полушин Ю. С., Яковлев А. А. и др. Методические рекомендации по лечению больных тяжелой формой гриппа H1N1 (опыт работы Клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина). СПб., 2009.
6. Хунафина Д. Х., Галиева А. Т., Шайхуллина Л. Р. Грипп типа А/H1N1 (свиной грипп). Медицинский вестник Башкортостана, том 4, № 4, 2009. С. 71–74.
7. Яцышина С. Б., Миненко А. Н., Прадед М. Н. и др. Диагностика гриппа: новый вариант А/H1N1 в России. Эпидемиология и инфекционные болезни, выпуск 6, 2009. С. 56–62.
8. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. World Health Organization, 2009 November.
9. Tang J. W., Tambyah P. A., Lai F. Y. et al. Differing symptom patterns in early pandemic vs seasonal influenza infections. Arch Intern Med. 2009 May, 24, 170(10): 861–7.
10. Maria Zampaglione Press Release: A/H1N1 influenza like human illness in Mexico and the USA: OIE statement. World Organisation for Animal Health (April 29, 2009).
11. Hays K., Burmakina S., Moran T., García-Sastre A., Fernandez-Sesma A. (Jul 2009). «The NS1 protein of a human influenza virus inhibits type I interferon production and the induction of antiviral responses in primary human dendritic and respiratory epithelial cells». J.Virol. 83 (13): 6849–62. DOI:10.1128/JVI.02323-08. PMID.19403682

Статья поступила в редакцию 15 июня 2010 г.