

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ГРИППА

Н.А. Малышев¹, М.В. Базарова¹, Г.Н. Кареткина², Е.В. Кардонова¹, Е.И. Келли¹, М.А. Пашенин¹

PARTICULAR FEATURES OF THE CURRENT INFLUENZA

N.A. Malyshev, M.V. Bazarova, G.N. Karetkina, E.V. Kardonova, E.I. Kelli, M.A. Pashenin

Грипп занимает особое место среди всех других инфекционных болезней человека, что обусловлено его повсеместным распространением, высокой заболеваемостью населения, ежегодно возникающими вспышками, эпидемиями, негативными социально-экономическими последствиями, неблагоприятным влиянием на конкретного человека и общество в целом, способностью к пандемическому распространению.

Одной из существенных особенностей вируса A/H1N1/pdm09 гриппа является его способность к репликации не только в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей, но также в клетках бронхиол и альвеол, что объясняет возможность развития бронхолита, альвеолита, тяжелой первичной вирусной пневмонии, приводящих к дыхательной недостаточности, ОРДС и возможной смерти. Наиболее частым осложнением, во многом определяющим тяжесть болезни, является пневмония. Развившаяся в ранние сроки гриппозной инфекции, она характеризуется тяжелым течением, развитием сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. При этом поражение респираторной системы связано с вирусным повреждением ткани легких, без участия бактериальной флоры. При переходе повреждения в позднюю продуктивную фазу развивается интерстициальный фиброз легких.

Учитывая основные ошибки по оказанию медицинской помощи больным гриппом A/H1N1/pdm09, были выработаны необходимые рекомендации. Лечение больных гриппом должно быть этиотропным и патогенетически обоснованным. Противовирусные препараты рекомендуется назначать как можно раньше от начала клинических признаков заболевания, желательно не позднее 48 часов. Так как основной мишенью поражения при гриппе являются дыхательные пути, целесообразно применение ингаляционных форм антибиотиков.

Самым эффективным методом профилактики современного гриппа и его тяжелых последствий является вакцинация, которая в большинстве предотвращает заболеваемость гриппом, уменьшает количество тяжелых осложнений и, следовательно, летальных исходов.

Ключевые слова: сезонный и пандемический грипп, вирус гриппа A/H1N1/pdm09, вирусная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, диссеминированный туберкулез легких.

Influenza holds a specific place among other human infectious diseases due to its spread across the world, high incidence rate in population, annual outbreaks, epidemics, negative socio-economic effects, adverse impact on man and society taken as a whole, and ability to spread pandemically.

One of the essential features of the pandemic influenza A /H1N1/ virus pdm09 is its replication capacity not only in epithelial cells of upper respiratory tract, but also in bronchiolar and alveolar cells, what explains the possibility of progression of bronchiolitis, alveolitis, severe primary viral pneumonia, what results in respiratory failure, adult respiratory distress syndrome and eventual death. The most frequent complication which determines disease severity is pneumonia. Having developed in the early stages of influenza infection, pneumonia is characterized by severe course, cardiovascular insufficiency and respiratory failure. In such a case, affection of respiratory system occurs due to viral damage of lung tissue without participation of bacterial flora. Interstitial pulmonary fibrosis develops, while injury passes into advanced stage.

Taking into account fundamental mistakes in the process of delivering medical treatment to patients with influenza A/H1N1/ pdm09, necessary recommendations have been elaborated. Medical treatment of patients with influenza should be etiotropic and pathogenetically relevant. Anti-viral medications should be administrated as early as possible since the occurrence of clinical features of the disease, preferably within 48 hours. As human respiratory tract is the primary target for influenza virus, treatment with inhalable antibiotics is the most reasonable.

The most efficient method of prevention of seasonal as well as pandemic influenza and its drastic consequences is vaccination, which in most cases precludes influenza morbidity and decreases a number of severe complications, and as a result, fatal cases.

Keywords: seasonal and pandemic influenza, influenza virus A/ H1N1/pdm09, viral pneumonia, adult respiratory distress syndrome, disseminated pulmonary tuberculosis

¹ ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Несмотря на более чем восьмидесятилетнюю историю изучения вируса гриппа, несомненные успехи инфектологии, вирусологии, эпидемиологии, вакцинологии, молекулярной генетики грипп до сих пор остается непредсказуемой и неуправляемой инфекцией.

Грипп занимает особое место среди всех других инфекционных болезней человека, что обусловлено его повсеместным распространением, высокой заболеваемостью населения как развивающихся, так и высокоразвитых стран мира, ежегодно возникающими вспышками, эпидемиями, негативными социально-экономическими последствиями, неблагоприятным влиянием на конкретного человека и общество в целом, способностью к пандемическому распространению [4, 6].

Возбудители гриппа содержат РНК и разделяются на три типа: А, В и С. Вирусы гриппа А широко распространены в природе и поражают как людей, так и других млекопитающих, а также птиц. Вирусы типа В и С выделяют только от людей.

Вирус гриппа – сложноорганизованный, структура его включает нуклеокапсид, окруженный липидной мембраной, на которой расположены выступы, образованные двумя белками, необходимыми для репликации вируса – гемагглютинином (НА) и нейраминидазой (НА). В оболочке вируса гриппа А имеется также ионный канал М2.

В настоящее время известно 17 подтипов гемагглютинина и 9 подтипов нейраминидазы, обозначаемые, соответственно, как Н1, Н2...Н17 и N1, N2...N9. От человека до недавних пор выделяли только подтипы вирусов, содержащие Н1, Н2, Н3, N1 и N2, например Н1N1, Н2N2, Н3N2. От животных, в особенности от птиц, выделяют множество подтипов вируса гриппа А с самыми разнообразными комбинациями гемагглютинина и нейраминидазы. В конце 2012 г. в Китае впервые от больных выделен вирус гриппа А/Н7N9/.

Уникальной особенностью **вируса А** является постоянная изменчивость поверхностных антигенов — НА и NA; точечные мутации в геноме (антигенный дрейф) приводят к появлению новых сероваров¹ вируса, следствием чего являются ежегодные вспышки и эпидемии гриппа [4, 6]. Периодически вирусы гриппа типа А вызывают пандемии, обусловленные появлением абсолютно нового подтипа вируса, кардинально отличающегося по антигенной структуре от ранее циркулировавших в человеческой популяции. Источником новых подтипов могут быть вирусы гриппа животных.

В прошлом, XX веке, было зарегистрировано три пандемии, вызванные вирусом гриппа А. Наиболее известная и разрушительная из них – «испанка», разразившаяся в 1918–1919 гг., унесла, по разным подсчетам, от 50 до 100 млн. человеческих жизней во всем мире. В текущем, XXI веке, мир охватила оче-

редная пандемия, о начале которой ВОЗ объявила в июне 2009 г., причиной ее явился новый подтип вируса А/Н1N1/Калифорния, прежде не встречавшийся в человеческой популяции и поначалу названный «свиным». В настоящее время его обозначают как вирус А/Н1N1/pdm09. Пандемия быстро распространилась на все континенты земного шара, заболели более 50 млн. человек, зарегистрировано более 18 000 летальных исходов.

В России первый случай данного пандемического гриппа был официально зарегистрирован 21 мая 2009 г., в последующем около 5% россиян заболели «свиным» гриппом; в ряде случаев грипп протекал тяжело, с осложнениями (пневмония, острая дыхательная недостаточность и др.) Отмечены и летальные исходы у лиц, поздно обратившихся за медицинской помощью, не получавших своевременно противовирусную терапию и относившихся к группам высокого риска (пациенты с ожирением, хронической алкогольной интоксикацией, заболеваниями органов дыхания, сахарным диабетом, беременные женщины и др.)

Официально пандемия гриппа А/Н1N1/Калифорния/2009 г. закончилась в августе 2010 г., однако циркуляция вируса в человеческой популяции продолжается до сих пор. Особенностью современного эпидемического процесса в России является одновременная циркуляция вирусов гриппа А/Н1N1/pdm09/, А/Н3N2/ и В, при этом вирус А/Н1N1/pdm09/ потерял пандемическое значение, и стал, как и другие вирусы гриппа, сезонным.

Вирусы гриппа В выделяют только от людей. По антигенным свойствам НА и NA их можно разделить на пять подтипов. Их изменчивость носит постепенный и медленный характер, что объясняет эпидемиологические особенности гриппа В (эпидемии возникали один раз в три-четыре года до 1988 г.). Антигенная изменчивость вируса гриппа В ограничивается только дрейфом, поскольку он, вероятно, не имеет природного резервуара среди птиц и млекопитающих. Вирус гриппа В по степени вирулентности и контагиозности и эпидемической значимости уступает вирусу гриппа А. Заболевания, вызываемые вирусом В, часто носят локальный характер, но нередко вспышки гриппа возникают у школьников.

Подсчитано, что, в среднем, гриппом болеет ежегодно каждый десятый взрослый и каждый третий ребенок. При этом наряду с легкой и среднетяжелой формами, заканчивающимися выздоровлением, у части больных возникают осложнения, приводящие к летальному исходу. По данным ВОЗ, каждый год во время вспышек гриппа в мире заболевает до 15% населения и 250-500 тыс. из них умирают. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией органов

¹ Серовар (серотип) – группа микроорганизмов одного вида, объединяемых общей антигенной структурой, которую определяют серологическими методами диагностики (прим. редакции).

дыхания в период эпидемии гриппа смертность в 50-100 раз выше, чем у исходно здоровых людей. Однако осложнения после гриппа возникают не только у лиц из групп риска, но и у молодых, ранее здоровых людей. Каждая вспышка гриппа наносит существенный ущерб здоровью населения и экономике соответствующего региона и страны [9].

Патогенез гриппа

Вирус гриппа проникает в организм человека через верхние дыхательные пути, находящийся на его поверхности гемагглютинин связывается с сиаловой кислотой на эпителиальных клетках респираторного тракта, затем вирус проникает внутрь клетки и начинается процесс репликации, по завершению которого вновь образовавшиеся вирусные частицы перемещаются на поверхность клетки. Нейраминидаза обеспечивает выход вируса из клетки, разрушая мостик между ним и сиаловой кислотой эпителиальных клеток. Освободившиеся вирусные частицы инфицируют здоровые клетки, вызывая их гибель, цикл репликации вируса повторяется, патологический процесс в организме быстро прогрессирует (табл. 1) [4, 6].

Табл. 1. Основные этапы патогенеза гриппа

• Проникновение вируса через верхние дыхательные пути
• Репродукция вируса в цилиндрических клетках эпителия респираторного тракта
• Выработка интерферона инфицированными клетками
• Вирусемия, токсемия (продолжительность виремии обычно не превышает 10-14 дней)
• Поражение сосудистой системы
• Нейротоксический синдром
• Транзиторный вторичный иммунодефицит
• Присоединение бактериальной инфекции

Необходимо подчеркнуть, что грипп, будучи заболеванием органов дыхания, является, кроме того, болезнью сердечно-сосудистой и нервной систем. Вирусемия вызывает поражение сосудов микроциркуляторного русла, расстройство микроциркуляции и гемостаза, лежащих в основе геморрагического синдрома, отека мозга. Токсемия сопровождается нарушением функций миокарда, снижением АД.

Одним из важных факторов противовирусной защиты является система интерферонов, действие которой направлено на распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации

Одной из существенных особенностей вируса A/H1N1/pdm09/ гриппа является его способность к репликации не только в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей, но также в клетках бронхиол и альвеол, что объясняет возможность развития бронхолита, альвеолита, тяжелой первичной вирусной пневмонии, приводящих к дыхательной не-

достаточности, острому респираторному дистресс-синдрому с возможным летальным исходом.

Нарушение мукоцилиарного клиренса при остром воспалении верхних дыхательных путей, трахеи и крупных бронхов, свойственное гриппу, делает возможным проникновение микобактерий в бронхиолы и альвеолы, приводя к манифестации туберкулеза легких.

Как известно, симптомы диссеминированного туберкулеза неспецифичны и могут быть приняты за симптомы обычной простуды, гриппа, пневмонии, бронхита или ОРЗ. Необходимо обратить внимание на то, что при туберкулезе, в отличие от этих заболеваний, проявления симптомов усиливаются и не исчезают продолжительное время. Тяжелым формам диссеминированного туберкулеза сопутствуют симптомы нарушения функционирования легких (одышка, хрипы), чего не бывает в большинстве случаев при неосложненном гриппе.

Клинические проявления гриппа

Клиника *сезонного гриппа А* в типичных случаях характеризуется внезапным началом, выраженными симптомами интоксикации с первых же часов (озноб, головная боль, головокружение, боль при движении глазных яблок, нарастающая слабость, артралгии и миалгии, анорексия), высокой лихорадкой с повышением температуры тела до 38,5–40° С. При осмотре обращают на себя внимание гиперемия кожи и одутловатость лица, склерит, конъюнктивит; возможен цианоз губ. Геморрагический синдром проявляется в виде носовых кровотечений (иногда обильных, повторных, продолжительных), появления петехий на коже и слизистых оболочках.

Катаральный синдром присоединяется на фоне вышеперечисленных признаков токсикоза через несколько часов (или в первые сутки) и проявляется, прежде всего, трахеитом (заложенность, саднение за грудиной, сухой кашель) и ринитом (как правило, без ринореи).

Продолжительность лихорадочного периода при неосложненном гриппе обычно не превышает пяти дней, в отличие от туберкулеза. Слабость, повышенная потливость, снижение аппетита быстро исчезают в большинстве случаев после нормализации температуры, однако у некоторых больных в периоде ранней реконвалесценции отмечается астенический синдром [5].

У больных *гриппом В* достоверно чаще отмечают озноб, резь в глазах при взгляде на свет, слезотечение и насморк, першение в горле. Клиническими особенностями современного течения гриппа В являются, как правило, постепенное начало и среднетяжелое течение, развитие осложнений с преимущественным поражением ЛОР-органов.

Клиническая диагностика гриппа основана на сочетании острого дебюта болезни, синдрома интоксикации, лихорадки с катаральным синдромом (преимущественно в виде трахеита).

В отличие от сезонного гриппа A/H3N2/, *грипп, вызванный*

вирусом A/H1N1/pdm09/, нередко начинается с непродуктивно-го кашля, усиливающегося с каждым днем, а лихорадка и симптомы интоксикации могут присоединиться спустя один – два дня. При отсутствии противовирусной терапии характерно резкое ухудшение состояния на третий – четвертый день от начала болезни, с бурным развитием острой дыхательной недостаточности (табл. 2) [10, 18]. Одышка, жалобы на затрудненное дыхание нередко ошибочно интерпретируются врачами как проявление бронхиальной астмы, а кровохарканье – как симптом тромбоэмболии легочной артерии или туберкулеза легких.

Табл. 2. Клинические особенности гриппа A/H1N1/pdm09

• Начало заболевания с кашля
• Кашель непродуктивный, приступообразный
• Поражение нижних отделов дыхательных путей (вплоть до бронхиол)
• Раннее развитие дыхательной недостаточности (усиление цианоза при кашле, одышка более 30 дыхательных движений в минуту, $\text{SaO}_2 < 90\%$, $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст.)
• Высокий риск развития острого респираторного дистресс-синдрома
• Высокая частота ранних пневмоний с деструктивными и некротическими процессами в легких
• Диарея

Признаки поражения органов дыхания при заболевании, вызванном вирусом гриппа A/H1N1/ pdm09, появляются уже в первые сутки болезни практически у всех больных. При аускультации в легких выслушивается жесткое дыхание, нередко сухие хрипы. При отсутствии осложнения одышки нет. На рентгенограмме определяется усиление сосудисто-интерстициального рисунка и умеренное расширение корней легких, сохраняющиеся при исследовании на седьмой – восьмой день.

Диарея – отличительная особенность гриппа, вызванного новым вирусом гриппа A/H1N1/pdm09. Больные отмечают дискомфорт в животе, диарея развивается на вторые – третьи сутки от начала болезни. Характер стула водянистый, без патологических примесей, с частотой от двух до 11 раз в сутки. Функция кишечника, как правило, нормализуется через двое суток. Печень и селезенка не увеличены [5].

Сходство в ряде случаев клинических и рентгенологических проявлений тяжелого гриппа и туберкулеза легких могут приводить к диагностическим ошибкам (клиническое наблюдение 1).

Осложнения гриппа возникают у 10-15% больных, чаще в группах риска, к которым относятся: дети до пяти лет, пожилые люди старше 65 лет, беременные женщины, пациенты с бронхиальной астмой и другими хроническими заболеваниями

легких, сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем, метаболическим синдромом, болезнями печени и почек, лица с иммунодефицитами, а также дети и подростки, длительно применявшие аспирин.

Наиболее частым осложнением, во многом определяющим тяжесть болезни, является пневмония. При возникновении в ранние сроки гриппозной инфекции (в первые трое суток) она характеризуется тяжелым течением, развитием сердечно-сосудистой, дыхательной недостаточности и высокой летальностью [1, 4, 10, 14, 16].

На фоне яркой картины гриппа появляются такие симптомы как локальная боль в груди, одышка, цианоз, примесь крови в мокроте, развивается гипоксемия ($\text{SaO}_2 < 90\%$), свидетельствующая о дыхательной недостаточности. На начальной стадии развития вирусной пневмонии при аускультации выслушивается ослабленное дыхание, крепитация, иногда сухие свистящие хрипы в нижних отделах легких. Состояние этих больных, как правило, тяжелое, с высоким риском развития отека легких. Подобное поражение респираторной системы морфологически документируется диффузным альвеолярным повреждением, включающим в себя внутриальвеолярный и интерстициальный отек, альвеоло-геморрагический синдром, умеренно выраженное лимфоцитарное интерстициальное воспаление с цитотоксическим повреждением альвеолярного эпителия, формированием гиалиновых мембран в альвеолах. При переходе повреждения в позднюю продуктивную фазу развивается интерстициальный фиброз легких, то есть речь может идти об остром вирусном фиброзирующем альвеолите.

До недавнего времени среди пневмоний при гриппе выделяли пневмонию первых двух дней заболевания – вирусную, пневмонию конца первой и начала второй недели – вирусно-бактериальную (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и другие возбудители) и пневмонию после 14-го дня от начала заболевания – бактериальную (возбудитель – грамотрицательная флора) [16].

В последующие годы было установлено, что у взрослых больных при тяжелых формах гриппа, даже на поздних сроках от начала заболевания, поражение респираторной системы связано только с вирусным повреждением ткани легких, без участия бактериальной флоры.

Рентгенологически пневмонии чаще бывают очаговыми, с крупнофокусными затемнениями неоднородной структуры, а также сливными, очаговыми полисегментарными и долевыми.

Особой тяжестью отличаются пневмонии при гриппе у больных с отягощенным преморбидным фоном, в частности у пациентов с туберкулезом. Такие больные, помимо комплексной этиотропной терапии (противовирусной, противотуберкулезной, антибактериальной), нуждаются в респираторной поддержке, целью которой является обеспечение нормального газообмена ($\text{PaO}_2 > 60$ –75 мм рт. ст.; $\text{SpO}_2 > 90\%$).

Клиническое наблюдение 1

Больная П., 43 лет, 3 февраля 2011 г. доставлена бригадой скорой медицинской помощи на четвертый день от начала болезни в приемное отделение одной из многопрофильных больниц г. Москвы с направительным диагнозом «Острый пиелонефрит». При поступлении жалобы на слабость, головную боль, кашель, повышение температуры тела. Состояние средней степени тяжести. Частота дыхательных движений (ЧДД) 20 в минуту. В нижних отделах легких мелкопузырчатые хрипы. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 в минуту; АД 180/100 мм рт. ст. Мочеиспускание свободное; симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Рентгенологически: в легких с обеих сторон в средних и нижних отделах тени различной интенсивности. Общий анализ мочи – без патологических изменений; мочевины, креатинина крови – в пределах нормы.

Консультирована фтизиатром, диагностировавшим диссеминированный туберкулез легких и рекомендовавшим перевод в Туберкулезную клиническую больницу № 3. Перевод осуществлен в ночь на 4 февраля 2011 г.

При поступлении в Туберкулезную клиническую больницу № 3 уточнен анамнез заболевания: больна с 28 января 2011 г., когда появились слабость, ломота в теле, температура тела повысилась до 38,6° С; несколько раз вызывала бригады скорой медицинской помощи, осмотрена на дому терапевтом, диагностировавшим грипп, но решение о госпитализации принято только 2 февраля 2011 г. При осмотре: состояние тяжелое, ортопноэ, бледность кожных покровов, акроцианоз. ЧДД 28 в минуту, в легких хрипы не выслушиваются. Тахикардия, АД 170/90 мм рт. ст. SpO₂ 76%. При неоднократном исследовании мокроты микобактерии не обнаружены. С учетом возможной вирусной этиологии пневмонии, кроме дезинтоксикационной и антибактериальной назначена противовирусная терапия. На фоне лечения нарастала дыхательная недостаточность. 7 февраля 2011 г. больная с симптомами альвеолярного отека легких переведена на искусственную вентиляцию легких.

Диагноз гриппа подтвержден ПЦР, но в связи с тяжелым состоянием, в соответствии с распоряжением Департамента здравоохранения города Москвы, пациентка не подлежала переводу в инфекционную больницу и лечение было продолжено в Туберкулезной клинической больнице № 3.

9 февраля 2011 г. развился правосторонний пневмоторакс. Несмотря на проводимую терапию, состояние больной продолжало ухудшаться с развитием системной полиорганной недостаточности. 16 февраля 2011 г. произошла остановка сердечной деятельности, восстановленная после реанимационных мероприятий, однако через несколько часов произошла ее повторная остановка и в 9.00 констатирована смерть.

Заключительный клинический диагноз

Основной диагноз: Грипп А/Н1N1. Вирусно-бактериальная полисегментарная пневмония.

Осложнения: Дыхательная недостаточность III ст. Отек легких. Спонтанный пневмоторакс справа от 9 февраля 2011 г., дренирование плевральной полости. Острая почечная недостаточность. Отек головного мозга.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: Грипп А/Н1N1 (ПЦР № 1639 от 8 февраля 2011 г.) Острый геморрагический трахеобронхит. Двусторонняя субтотальная вирусно-бактериальная пневмония. Геморрагический панкреатит.

Фоновое заболевание: Ожирение II-III степени.

Осложнения: Геморрагический синдром: множественные пятнистые кровоизлияния под плеврой и в ткани легких. Кровоизлияние в дно IV желудочка. Острое общее венозное полнокровие. Отек головного мозга. Цианотическая индурация почек, селезенки. Катетеризация правой внутренней яремной вены от 9 февраля 2011 г. Операция нижней трахеостомии от 15 февраля 2011 г. Продолженная ИВЛ от 15 февраля 2011 г.

Реанимационные мероприятия (по данным истории болезни).

Сопутствующие заболевания: Двусторонний хронический пиелит.

Заключение. Смерть больной П., 43 лет, наступила от гриппа А/Н1N1 на фоне ожирения 2-3 степени.

При обсуждении данного случая на клинко-патологоанатомической конференции было указано на недостатки в работе бригады скорой медицинской помощи, которая, несмотря на то, что грипп был диагностирован участковым терапевтом, из-за недостаточно полного сбора анамнеза госпитализировала больную не по профилю. Диагноз диссеминированного туберкулеза легких в фазе инфильтрации был установлен без достаточных оснований и, несмотря на то, что в Туберкулезной клинической больнице № 3 обследование и лечение проводилось адекватно состоянию больной и правильно установленному диагнозу гриппа, противовирусная терапия не могла быть эффективной ввиду позднего начала, связанного с допущенными ранее ошибками.

К факторам риска тяжелого течения гриппа А/Н1N1/pdm09 относят: возраст менее двух и старше 65 лет, беременность, избыточную массу тела и сопутствующие заболевания (ХОБЛ, бронхиальная астма и хронический обструктивный бронхит, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, неврологическая патология, онкологические заболевания, заболевания крови, хроническая алкогольная интоксикация) [21].

Лабораторная диагностика гриппа

Лабораторное подтверждение диагноза гриппа основано на выявлении вирусных антигенов с помощью ИФА, индикации РНК вирусов гриппа А и В методом ПЦР с обратной транскрипцией, обнаружении специфических антител в парных сыворотках в реакции торможения гемагглютинации.

Клиническое наблюдение 2

Больной А., 26 лет, госпитализирован в Инфекционную клиническую больницу № 1 г. Москвы бригадой скорой медицинской помощи 21 марта 2013 г. с диагнозом: ОРВИ, бронхопневмония. При поступлении предъявлял жалобы на осиплость голоса, боли в животе, кашель, насморк. Считает себя больным с 19 марта 2013 г., когда появились затруднение дыхания, сухой кашель, насморк. 19 и 20 марта 2013 г. температуру тела не измерял, 21 марта температура тела повысилась до 38,1°C, появилась осиплость голоса, усилилось затруднение дыхания. ВИЧ, туберкулез отрицает, из перенесенных заболеваний – ОРВИ. Гражданин Узбекистана, в России находится в течении шести месяцев.

При поступлении: состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности, интоксикации. Пониженного питания (кахексия). Кожные покровы бледные, землистые, акроцианоз. Ротоглотка гиперемирована, миндалины не увеличены, налетов нет. Дыхание через нос затруднено, отделяемое слизистое. Экспираторная одышка (ЧДД 36 в минуту). Перкуторный звук легочный, дыхание ослабленное, хрипов нет. ЧСС 147 в минуту. АД 110/80 мм рт. ст. SpO₂ 83%. В анализе крови – лейкоцитоз до 16,5 × 10⁹/л, гранулоциты 88,4%. Рентгенологически: в обоих легких, преимущественно в верхних долях, на фоне обогащенного сосудисто-интерстициального рисунка определяются многочисленные очаги, местами сливающиеся, а также участки инфильтрации в С₂ правого легкого, С₃ и С₄ левого легкого с зонами деструкции. Корни легких расширены, уплотнены, структурность их «размыта». Нижние отделы легких эмфизематозны. Сердце и аорта не расширены. Выпот в малой междолевой щели справа.

Установлен диагноз: Грипп, внебольничная пневмония, острый катаральный эпиглотит. Дыхательная недостаточность 2-3 ст. По рентгенологическим данным предположено наличие туберкулеза, возможно, в сочетании с неспецифической пневмонией.

В связи с тяжелым состоянием, обусловленным интоксикацией и дыхательной недостаточностью, больной помещен в отделение реанимации, где были назначены ингавирин, тамифлю, амоксициллин, азитромицин, декстроза, ингаляции увлажненным кислородом, патогенетическая терапия.

21 марта 2013 г. методом ПЦР в препарате мазка из носоглотки выделена РНК вируса гриппа А/Н1N1. 22 марта 2013 г. методом иммунофлуоресценции в мазках из носоглотки обнаружены антигены вирусов парагриппа, аденовирусов. При исследовании мокроты от 26 и 28 марта 2013 г. кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены.

23 марта 2013 г. в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью (ЧДД до 40 в минуту на фоне ингаляции увлажненным кислородом) больной переведен на искусственную вентиляцию легких.

После консультации фтизиатра (27 марта 2013 г.) установлен диагноз: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (?). Правосторонний спонтанный пневмоторакс. Назначены противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, пиразинамид). Учитывая тяжесть состояния, перевод больного в противотуберкулезное учреждение признан нецелесообразным. Начато дренирование плевральной полости.

При контрольной рентгенографии 1 апреля 2013 г. отмечено уменьшение степени обогащения сосудисто-интерстициального рисунка, частичное восстановление прозрачности периферических отделов (в большей степени слева); слева, в языковых сегментах – уменьшение по протяженности очагово-сливной инфильтрации, но более четко визуализируется затемнение в прикорневом отделе за счет пакета гиперплазированных лимфатических узлов). Справа инфильтрация сохраняется в прежнем объеме. Участки просветления (деструкции) в С₃ с обеих сторон. Над правым куполом диафрагмы определяется небольшое количество выпота. Тень дренажа во втором межреберье справа. Свободный воздух в плевральной полости не определяется.

7 апреля 2013 г., учитывая сохраняющуюся высокую лихорадку, лейкоцитоз периферической крови, дыхательную недостаточность, произведена смена антибактериальной терапии: отменен амоксиклав, назначены меропенем, амикацин. Наложена трахеостомия.

16 апреля 2013 г. – внезапная остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия без эффекта. Констатирована биологическая смерть.

Клинический диагноз:

Основной: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада.

Основной (сочетанный): Острая респираторно-вирусная инфекция смешанной этиологии: (грипп А/Н1N1 (ПЦР № 1916 от 21 марта 2013 г.), парагрипп и аденовирусная), тяжелая форма, осложненное течение.

Осложнения: Двусторонняя пневмония. Полиорганная недостаточность: острая сердечно-сосудистая, острая дыхательная, острая почечная, респираторный дистресс-синдром, синдром системной воспалительной реакции. Спонтанный двусторонний пневмоторакс. Двусторонний плеврит. Кахексия.

Вскрытие не было проведено по просьбе родственников по религиозным мотивам.

Грипп и туберкулез

Значительное количество наблюдавшихся нами случаев смерти от гриппа имело место среди пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, что усилило обеспокоенность по поводу возможного неблагоприятного воздействия гриппа на больных туберкулезом. Фатальное влияние гриппа на течение туберкулеза иллюстрирует клиническое наблюдение 2.

Лечение гриппа

Лечение больных гриппом должно быть этиотропным и патогенетически обоснованным. Стационарное лечение рекомендуется больным с высоким риском тяжелого и осложненного течения гриппа.

Противовирусная терапия является важнейшей составляющей комплексного лечения гриппа. Пандемические штаммы вируса гриппа А/Н1N1/pdm09 исходно содержали молекуляр-

ные маркеры резистентности к ремантадину, что было подтверждено экспериментально. Однако вирус гриппа A/H1N1/pdm09 чувствителен к озельтамивиру и занамивиру, а также ингавиру и арбидолу [4, 10, 19]. Противовирусные препараты (табл. 3) рекомендуется назначать как можно раньше от начала клинических признаков заболевания, желательно не позднее 48 часов [2, 4, 7, 8, 17]. Эти рекомендации применимы ко всем группам пациентов, включая беременных женщин, пожилых людей и пациентов с сопутствующими заболеваниями.

При развитии тяжелых форм противовирусные препараты назначают с момента госпитализации пациента, независимо от дня болезни.

Табл. 3. Схемы этиотропной терапии гриппа [5, 13]

Препараты	Режимы приема
Озельтамивир (Тамифлю)	75 мг 2 раза в сутки в течении 5 дней
Занамивир для ингаляций (Реленза)	2 ингаляции (по 5 мг) 2 раза в сутки в течении 5 дней
Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (Ингавирин, Витаглутам, Дикарбамин)	90 мг 1 раз в сутки в течении 5–7 дней

При тяжелом течении гриппа возможно сочетание двух противовирусных препаратов в удвоенной дозировке: озельтамавира (по 150 мг два раза в сутки) и имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (по 90 мг два раза в сутки).

Патогенетическая терапия направлена на борьбу с интоксикацией, нарушением микроциркуляции, инфекционно-токсическим шоком. При тяжелом течении гриппа, осложнившимся инфекционно-токсическим шоком, в комплексной терапии, наряду с дезинтоксикационными средствами, назначают глюкокортикостероиды. Проводят респираторную поддержку: интраназальную или масочную оксигенотерапию. При наличии соответствующих показаний больных переводят на инвазивную искусственную вентиляцию легких. Кроме того, используют экстракорпоральную оксигенацию.

Режим антибактериальной терапии пневмонии должен охватывать широкий спектр бактериальных возбудителей. Рекомендуется назначение парентеральных цефалоспоринов третьего или четвертого поколения в сочетании с фторхинолонами четвертого поколения и/или парентеральным антибиотиком из группы макролидов. Так как основной мишенью поражения при гриппе являются дыхательные пути, целесообразно применение ингаляционных форм антибиотиков.

Большинство больных гриппом нуждаются в симптоматической терапии. При гипертермии рекомендуются нестероидные противовоспалительные препараты. Строго противопоказаны ацетилсалициловая кислота из-за опасности развития синдрома Рея (острой печеночной энцефалопатии у детей и

подростков) и метамизол натрия (анальгин) – из-за возможного развития агранулоцитоза. При сухом болезненном кашле в начале заболевания назначают препараты, снижающие чувствительность рецепторов трахеобронхиального дерева и угнетающие кашлевой центр. С пятых – шестых суток болезни, когда кашель меняет характер на более мягкий, назначают препараты с муколитическим и отхаркивающим эффектом. Муколитические средства можно применять и в виде ингаляций. Показаны также антигистаминные препараты. Сосудосуживающие назальные капли применяют при выраженных симптомах ринита.

Лечение различных форм гриппа следует проводить в соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации стандартами специализированной медицинской помощи.

ВОЗ подчеркивает, что лечение туберкулеза должно продолжаться и во время пандемии гриппа. Особое внимание следует уделять уязвимым пациентам, среди которых вероятны менее благоприятные исходы. Например, грипп у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, может протекать тяжелее. Среди больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя обычно больше вероятность смертельных исходов, поэтому прогноз после гриппа для них также может быть менее благоприятным.

Санатории, туберкулезные больницы и диспансеры, а также обычные больницы и поликлинические отделения являются местами возможной передачи гриппа больным туберкулезом. В связи с этим следует принимать меры по ограничению передачи гриппа в этих учреждениях. Необходимо выполнять рекомендации ВОЗ по предотвращению инфицирования туберкулезом и подтвержденной или подозреваемой инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа A/H1N1/pdm09. Хотя способы передачи этих двух заболеваний несколько различаются, меры борьбы с источниками обоих инфекций (например, правила «этикета при кашле», изоляция кашляющих людей) и предотвращение скопления большого числа людей имеют большое значение для ограничения передачи и туберкулеза, и гриппа [21].

Профилактика гриппа

Самым эффективным методом профилактики гриппа и его тяжелых последствий является вакцинация, которая в абсолютном большинстве предотвращает заболевание гриппом, уменьшает количество тяжелых осложнений и, следовательно, летальных исходов. На эпидемический сезон 2013-2014 гг. ВОЗ рекомендован следующий состав гриппозных вакцин: A/H1N1/pdm09 – A/Калифорния/07/2009, A(H3N2) – A/Техас/50/2012), подобный A/Виктория/361/2011, B – B/Массачусетс/2/2012 (Ямагата) [8, 11]. Среди взрослых лиц в первую

очередь рекомендуется проводить вакцинацию медицинскому персоналу, лицам с сердечно-сосудистой патологией и патологией дыхательной системы, онкологическими заболеваниями, диабетом.

Для больных туберкулезом, в том числе, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, применяют стандартные рекомендации по иммунизации против сезонного гриппа.

Заключение

Особенностью современного эпидемического процесса в России является одновременная циркуляция нескольких подтипов вирусов гриппа, включая пандемический – A/H1N1/pdm09. Свойственное гриппу нарушение мукоцилиарного клиренса при остром воспалении верхних дыхательных путей, трахеи и крупных бронхов делает возможным проник-

новение микобактерий в бронхиолы и альвеолы, приводя к манифестации туберкулеза легких. Хронические заболевания органов дыхания относятся к факторам риска тяжелого течения гриппа. Кроме того, особой тяжестью отличаются пневмонии при гриппе у больных с отягощенным преморбидным фоном, в частности у пациентов с туберкулезом, у которых грипп может оказать фатальное влияние на его течение. Сходство в ряде случаев клинических и рентгенологических проявлений тяжелого гриппа и туберкулеза легких могут приводить к диагностическим ошибкам. При развитии тяжелых форм гриппа противовирусные препараты назначают с момента госпитализации пациента, независимо от дня болезни. Вакцинация в большинстве случаев предотвращает заболевание гриппом, уменьшает количество тяжелых осложнений.

Литература

1. Авдеев С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа A/H1N1 // Пульмонология. – 2010. – Прил. – С. 3-8.
2. Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Намазова Л.С. и др. Ингибиторы нейраминидазы. Новые возможности в лечении гриппа // Педиатр. фармакология. – 2007. – Т. 4. – № 2. – С. 1-9.
3. Белокрыницкая Т.Е., Шпаповалов К.Г., Трубицина А.Ю. и др. Клиническая характеристика гриппа A(H1N1)09 и ассоциированной с ним пневмонии у беременных // Инфекц. болезни. – 2013. – Т. 11. – № 1. – С. 33-36.
4. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / под ред.: О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. – М.: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2002. – 496 с.
5. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом A/H1N1/swi: клиника, диагностика, лечение: метод. рекомендации № 28. – М., 2009. – С. 9.
6. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии: рук. для врачей. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – 208 с.
7. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: справ. – 2-е изд. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – 312 с.
8. Ершов Ф.И., Киселёв О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: Гэотар-Медиа, 2005. – 368 с.
9. Информационный бюллетень / Всемирная организация здравоохранения. – 2009. – № 211.
10. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания // Терапевт. архив. – 2011. – № 9. – С. 48-53.
11. Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 66-69.
12. Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии – история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций // Вopr. вирусологии. – 2012. – № 5. – Прил. № 1. – С. 5-20.
13. Об утверждении временных методических рекомендаций «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного высокопатогенным вирусом типа A/H1N1, для взрослых: информ. письмо № 24-0/10/1-5039 от 25 августа 2009 г. / Минздравсоцразвития России. – М., 2009.
14. Пименова И.В., Бахарева А.В. Ранняя диагностика госпитальной пневмонии у пациентов реанимационных отделений // Неотложная медицина. – 2012. – № 3. – С. 13-18.
15. Тимофеева Е.А., Изгатьяева А.В., Руднева И.А. и др. Влияние мутаций, меняющих антигенную специфичность, на рецепторсвязывающую активность гемагглютинаина вирусов гриппа А подтипов H1 и H5 // Вopr. вирусологии. – 2013. – № 1. – С. 24-27.
16. Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты) // Пульмонология. – 2010. – Прил. – С. 3-8.
17. Atkins C.Y., Patel A., Taylor T.H. et al. Estimating effect of antiviral drug use during Pandemic (H1N1) 2009 outbreak, United States // Emerging infect. Dis. – 2011. – Vol. 17. – N. 9 – P. 1591-1598.
18. Bin C., Xingwang L., Yelong S. et al. Clinical and epidemiologic characteristics of 3 early cases of influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus infection, Peoples Republic of China, 2009 // Emerging Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15. – N. 9. – P. 1418-1422.
19. Smith J.R., Ariano R.E., Toovey S.J. The use of antiviral agents for the management of severe influenza // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 3. – N. 38. – P. 31-39.
20. <http://www.rospotrebnadzor.ru/news>
21. <http://www.who.int>

Сведения об авторах

Малышев Николай Александрович – главный врач ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63

Тел. + 7 (495) 490-14-14, факс + 7 (495) 942-48-39

e-mail: info@ikb1.mosgorzdrav.ru

Базарова Марина Викторовна – заместитель главного врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63

Тел. + 7 (495) 490-14-14, факс + 7 (495) 942-48-39

e-mail: info@ikb1.mosgorzdrav.ru

Кареткина Галина Николаевна – доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России», кандидат медицинских наук

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Тел. + 7 (495) 490-14-14, факс + 7 (495) 942-48-39

e-mail: karetkinagn@mail.ru

Кардонова Елена Викторовна – заведующая организационно-методическим отделом по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63

Тел. + 7 (495) 490-14-57

e-mail: info@ikb1.mosgorzdrav.ru

Келли Елена Ивановна – заведующая патологоанатомическим отделением ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63

Тел. + 7 (495) 490-14-14, факс + 7 (495) 942-48-39

e-mail: info@ikb1.mosgorzdrav.ru, pjcjrjn@mail.ru

Пашенин Михаил Аркадьевич – врач-инфекционист организационно-методического отдела по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63

Тел. + 7 (495) 490-14-57

e-mail: mpashenin@yandex.ru