

## Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе А / Н1N1 / 09

1 – ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития России: 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29;

2 – Медицинское объединение "Новая больница": 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

*I.V.Leshchenko, A.V.Krivotonogov*

## Character features of community-acquired pneumonia during the pandemic influenza A / N1N1 / 2009

### Summary

Course and complications of community-acquired pneumonia (CAP) during the pandemic influenza A / N1N1 / 2009 were studied based on clinical, laboratory and radiology data. The study involved 250 patients, of them 57 patients with uncomplicated CAP (the 1<sup>st</sup> group), 124 patients with CAP and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (the 2<sup>nd</sup> group), 53 patients with CAP and severe sepsis (the 3<sup>rd</sup> group), and 16 patients with CAP and septic shock (the 4<sup>th</sup> group). All patients received antiviral, antibacterial and symptomatic therapy; 193 (77.2 %) patients needed supplemental oxygen, 108 (56 %) were admitted to ICU, 15.6 % of patients needed mechanical ventilation. Bilateral lung injury was diagnosed in 225 patients (90.0 %). Overall mortality was 10.4 %, mortality in obese patients was 30.0 %.

**Key words:** community-acquired pneumonia, pandemic influenza A / N1N1 / 2009, clinical course, complications, treatment.

### Резюме

Изучали особенности течения и осложнения внебольничной пневмонии (ВП) при пандемическом гриппе А / Н1N1 / 09 на основании клинико-лабораторных и рентгенологических данных. В исследовании участвовали 250 больных, которых распределили по 4 группам: 1-я группа – 57 пациентов с неосложненной ВП, 2-я – 124 больных с ВП и синдромом системной воспалительной реакции, 3-я – 53 пациента с ВП, осложненной тяжелым сепсисом, и 4-я – 16 больных ВП с септическим шоком. У 225 больных (90,0 %) установлено 2-стороннее поражение легочной ткани. 193 (77,2 %) пациента нуждались в кислородотерапии, 108 из них (56 %) госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, у 15,6 % проводилась искусственная вентиляция легких. Общая летальность составила 10,4 %, среди больных с ожирением – 30,0 %.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, пандемический грипп А / Н1N1 / 09, клиника, осложнения, лечение.

Среди острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) гриппу неслучайно всегда уделялось наибольшее внимание. В настоящее время актуальность изучения данной инфекции обусловлена уникальной антигенной изменчивостью вируса, которая способствует возникновению эпидемий, высоким уровнем заболеваемости в различных возрастных группах, возможностью развития тяжелых осложнений и летальных исходов, значительными экономическими затратами. ОРВИ и грипп занимают основное место по частоте и количеству случаев в мире и составляют 95 % всех инфекционных заболеваний. В России ежегодно регистрируют от 27,3 до 41,2 млн заболевших гриппом и другими ОРВИ. Самой страшной в истории человечества принято считать пандемию "испанки", которая протекала по нетипичной для гриппа схеме: в отличие от предыдущих эпидемий, практически у всех заболевших грипп переходил в воспаление легких. Считается, что многие вирусы, вызывавшие крупные эпидемии гриппа в XX в., произошли напрямую от "испанки". 15 и 17 апреля 2009 г. у 2 инфицированных пациентов в США был идентифицирован новый вирус гриппа А, получивший название "свиной", а в июне 2009 г. в связи с его распространением Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила уро-

вень наивысшей эпидемиологической опасности [1]. К марту 2010 г. ВОЗ сообщила о 17 700 летальных исходах среди пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом А / Н1N1 / 09 [2]. Анализ причин летальных исходов показал, что наиболее частыми причинами смертей были тяжелые поражения легких – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и пневмония с септическими проявлениями [3].

Свердловская обл. – один из многочисленных регионов России, где был зафиксирован подъем заболеваемости гриппом. Установлено, что во время эпидемических вспышек гриппа А / Н1N1 / 09 2009–2010 гг. и 2010–2011 гг. здесь повышалась заболеваемость пневмонией (рисунок).

Мониторинг ведения пациентов с подозрением на грипп и его осложнения возможно только при внедрении научно обоснованных клинико-организационных руководств, определяющих единые подходы к профилактике и лечению гриппа. Уже при первых зарегистрированных случаях гриппа А / Н1N1 / 09 в августе 2009 г. по инициативе главного терапевта Свердловской обл. *З.Д.Бобылевой* было разработано клинико-организационное руководство "Порядок оказания медицинской помощи жителям Свердловской области при инфекции, вызван-

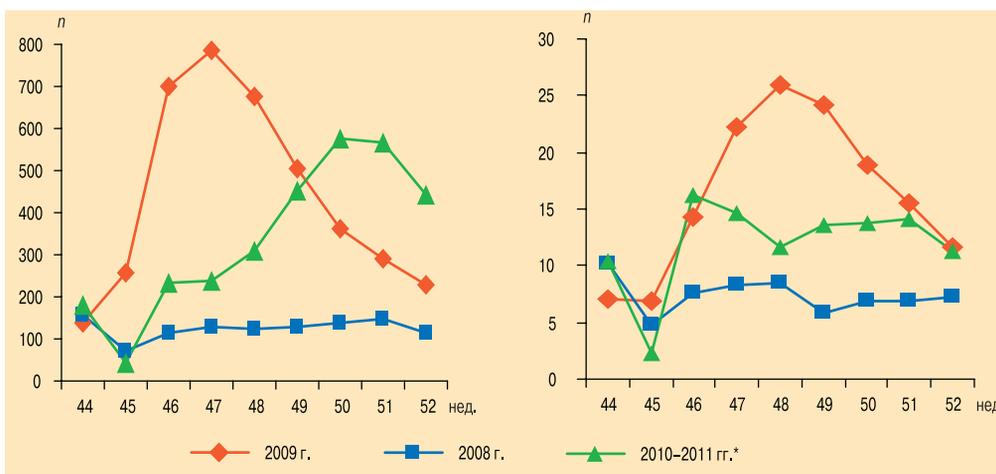


Рисунок. Динамика еженедельной заболеваемости: А – ОРВИ-гриппом; Б – внебольничной пневмонией на 100 тыс. взрослого населения в период эпидемической вспышки гриппа А / H1N1 / 09 в Свердловской обл. Данные Роспотребнадзора по Свердловской обл. \* – заболеваемость ОРВИ / гриппом и внебольничной пневмонией в 2010–2011 гг. представлена с 52-й нед. 2010 г. по 8-ю нед. 2011 г.

ной пандемическим вирусом гриппа А / H1N1 / 09", утвержденном приказом министра здравоохранения 21.08.09 [4].

Целью настоящей работы явилось определение особенностей течения пневмонии, развившейся у больных с тяжелой формой гриппа А / H1N1 / 09.

### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 250 больных с пневмонией, госпитализированных во время эпидемического роста заболеваемости ОРВИ / гриппом в ГКБ № 40 г. Екатеринбурга с 09.11.09 по 28.12.09, из них 137 мужчин (54,8 %) и 113 женщин (45,2 %). У всех пациентов в динамике оценивали клинико-лабораторные показатели и данные лучевой диагностики (рентгенологического обследования органов грудной клетки и компьютерной томографии высокого разрешения – КТВР). Дополнительно у больных, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), определяли уровень общего прокальцитонина. Вирусологическое исследование мазков из полости носа и ротоглотки проводили методом полимеразной цепной реакции обратной транскрипции (ПЦР), бактериологическое исследование осуществляли, определяя наличие специфического растворимого

антигена *Streptococcus pneumoniae* в моче при помощи иммунохроматографического метода (использовались тест-системы *BifaxNOW*, США) и проводя бактериологическое исследование мокроты. О наличии дыхательной недостаточности (ДН) судили по уровню насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови (SpO<sub>2</sub>) при помощи пульсоксиметрии. При выписке из стационара проводились 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) и оценка одышки по шкале Борга.

В соответствии с критериями тяжести пневмонии у 193 (77,2 %) пациентов диагностировано тяжелое течение пневмонии и осложнения, связанные с основным заболеванием [5]. В зависимости от тяжести пневмонии и этих осложнений все больные были разделены на 4 группы. Осложнениями пневмонии, в соответствии с современными представлениями о едином инфекционном процессе, считали сепсис (пневмония + синдром системной воспалительной реакции – ССВР), тяжелый сепсис (пневмония + сепсис с гипоперфузией и органной дисфункцией) и септический шок (пневмония + сепсис с гипотензией, несмотря на адекватное восполнение объема циркулирующей крови в сочетании с гипоперфузией) [6–8]. Основанием для определения ССВР у больного с пневмонией являлось наличие ≥ 2 симптомов [6, 7]:

Таблица 1  
Общая характеристика больных и распределение больных с пневмонией в зависимости от тяжести течения и осложнений, Me (95%-ный ДИ)

Группа	Средний возраст, годы			
	n	%	мужчины, n	женщины, n
1-я (пневмония без осложнений)	57 41,3 (36,6–45,9)	22,8	32 38,9 (32,9–44,9)	25 44,2 (36,7–51,7)
2-я (пневмония с ССВР)	124 45,2 (42,4–48,0)	49,6	68 44,8 (40,7–48,8)	56 45,8 (41,9–49,7)
3-я (пневмония, осложненная тяжелым сепсисом)	53 48,6 (44,1–53,2)	24,2	29 51,3 (44,9–57,6)	24 45,5 (38,7–52,3)
4-я (пневмония, осложненная септическим шоком)	16 45,1 (35,4–54,7)	6,4	8 54,6 (38,8–70,5)	8 35,5 (26,3–44,7)
Всего	250 45,0 (42,9–47,0)	100,0	137 45,4 (42,4–48,3)	113 44,6 (41,7–47,5)

Примечание: здесь и далее Me – медиана, 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

**Таблица 2**  
**Методы обследования и схемы ведения больных с тяжелой формой пандемического гриппа А / H1N1 / 09, осложненного пневмонией, или с подозрением на пневмонию в период эпидемической вспышки, n = 250**

Обследование при поступлении	Дополнительное обследование	Противовирусная терапия	Схемы АБТ [2]
Анализ крови с определением числа эритроцитов и тромбоцитов в динамике каждые 3 дня до нормализации показателей	АСТ, АЛТ	Осельтамивир 75–150 мг 2 раза в день № 5–10	1-й вариант: цефалоспорины III поколения + макролиды II поколения
Пульсоксиметрия (при SpO <sub>2</sub> < 92 %, мониторинг SpO <sub>2</sub> через 6 ч до нормализации – 95 %)	Общий билирубин		
Рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях в динамике каждые 3 дня при нестабильном состоянии	Креатинин, мочевина		
ПЦР-диагностика группы респираторных вирусов	ЭКГ		2-й вариант: цефалоспорины III поколения ± респираторные фторхинолоны
Бактериологическая диагностика			
Консультация врача-реаниматолога			

Примечание: диагностика группы респираторных вирусов методом ПЦР (полимеразной цепной реакции) была проведена у 172 больных (68,8 %); бактериологическая диагностика была выполнена у 158 больных (63,2 %), из них у 102 человек – иммунохроматографическим методом (тест-система *VinaxNOW*, США) для определения антигена *S. pneumoniae*, у 56 пациентов образцы валидной мокроты подвергали бактериологическому анализу в 1-е сут. пребывания больного в стационаре; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЭКГ – электрокардиография.

- частота дыхательных движений (ЧДД) – > 20 мин<sup>-1</sup>;
- повышение температуры тела > 38 °С;
- уровень лейкоцитов крови – > 12 000 × 10<sup>6</sup> / л или < 4 000 × 10<sup>6</sup> / л;
- содержание палочкоядерных нейтрофилов – > 10 %.

В табл. 1 приведена общая характеристика больных и представлено их распределение по группам.

В табл. 2 представлены методы исследования и схемы ведения больных с тяжелой формой пандемического гриппа А / H1N1 / 09, осложненного пневмонией или подозрением на пневмонию.

Показанием для перевода больного с гриппом в ОРИТ было наличие 1 большого критерия или, по крайней мере, ≥ 2 малых [4].

К большим критериям относились:

- необходимость проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
- септический шок, потребность в введении вазопрессоров;
- нарушение сознания с заторможенностью, избыточной ажитацией, растерянностью или развитием судорожного приступа.

Малые критерии были следующими:

- t° тела – < 36 °С или > 39 °С;

- ЧДД – > 30 мин<sup>-1</sup>;
- SpO<sub>2</sub> < 90 %;
- систолическое артериальное давление ≥ 80 мм рт. ст.;
- лейкопения – < 4 000 × 10<sup>6</sup> / л;
- тромбоцитопения – < 100 тыс. × 10<sup>9</sup> / л;
- другая органная недостаточность (острая почечная недостаточность, энцефалопатия, коагулопатия и др.);
- долевое, многодолевое или 2-стороннее поражение легких.

Больного выписывали из стационара при наличии одного из признаков:

- отсутствие вируса гриппа А / H1N1 / 09;
- окончание курса противовирусной терапии;
- окончание курса антибактериальной терапии (АБТ);
- отсутствие инфильтрации в легочной ткани или положительная динамика рентгенологической картины органов дыхания при условии наличия всех нижеперечисленных признаков;
- отсутствие дыхательной недостаточности (ЧДД < 20 мин<sup>-1</sup>, SpO<sub>2</sub> – ≥ 95 % при дыхании комнатным воздухом);

**Таблица 3**  
**Распределение антибактериальных препаратов у наблюдаемых больных в зависимости от тяжести пневмонии**

Наименование антибактериальных препаратов (МНН)	1-я группа (n = 57)	2-я группа (n = 124)	3-я группа (n = 53)	4-я группа (n = 16)
<b>1-й вариант:</b>				
А) цефтриаксон 2,0 в / в (1 раз в день) + азитромицин 500,0 мг в / в или внутрь (1 раз в день) № 3–5, затем амоксициллина клавуланат 625 мг (3 раза в день) или 1 000 мг (2 раза в день) внутрь № 5–7	40 (70,1 %)	49 (39,5 %)	10 (18,9 %)	5 (31,3 %)
Б) цефтриаксон 2,0 в / в (1 раз в день) + кларитромицин 500,0 мг в / в или внутрь (2 раза в день) № 7, затем амоксициллина клавуланат 625 мг (3 раза в день) или 1 000 мг (2 раза в день) внутрь № 5–7	12 (21,0 %)	20 (16,1 %)	4 (7,5 %)	1 (6,3 %)
<b>2-й вариант:</b>				
В) левофлоксацин в / в 500 мг (2 раза в день) ± цефтриаксон 2,0 (1 раз в день) № 3–5, затем левофлоксацин 500 мг (1 раз в день) внутрь № 4–7	5 (8,7 %)	49 (39,5 %)	35 (66,0 %)	8 (50 %)
Г) моксифлоксацин в / в 400 мг (1 раз в день) № 3–5, затем моксифлоксацин 400 мг внутрь (1 раз в день) № 4–5	0	6 (4,8 %)	4 (7,5 %)	2 (12,5 %)
Продолжительность АБТ, сут., Me (95%-ный ДИ)	8,9 (8,3–9,6)	10,5 (10,0–11,0)	9,9 (8,7–11,2)	11,7 (6,7–16,6)

Примечание: МНН – международное непатентованное название.

Таблица 4  
Основные статистические показатели у больных с пневмонией в зависимости от осложнений,  
Me (95%-ный ДИ)

Показатель	1-я группа (пневмония без осложнений)	2-я группа (пневмония с ССВР)	3-я группа (пневмония, осложненная тяжелым сепсисом)	4-я группа (пневмония, осложненная септическим шоком)	$p_{1-4}$	$p_{2-4}$
<i>n</i>	57	124	53	16		
Длительность заболевания до госпитализации, сут.	5,5 (4,9–6,2)	5,8 (5,4–6,1)	5,9 (5,2–6,6)	6,4 (4,6–8,2)		
Средний койко-день	12,6 (11,3–13,9)	16,5 (15,2–17,9)	18,9 (16,1–21,7)	25,4 (15,4–35,4)	0,006	
Продолжительность лихорадочного периода, сут.	4,2 (3,6–4,8)	5,2 (4,6–5,8)	7,7 (5,8–9,5)	10,2 (2,2–18,2)		
Продолжительность противовирусной терапии (осельтамивир), сут.	3,0 (2,2–3,7)	6,7 (6,2–7,1)	8,1 (7,1–9,2)	8,7 (6,2–11,2)	0,005	
Продолжительность АБТ, сут.	8,9 (8,3–9,6)	10,5 (10,0–11,0)	11,9 (10,7–13,2)	16,7 (11,0–22,4)	0,004	0,016

Примечание:  $p_{1-4}$  – достоверность различий между 1-й и 4-й группой;  $p_{2-4}$  – достоверность различий между 2-й и 4-й группой.

- нормализация  $t^\circ$  тела или субфебрильная  $t^\circ$  (до  $37,4^\circ\text{C}$ ) в течение 3 сут. без применения жаропонижающих препаратов;
- отсутствие гнойной мокроты;
- лейкоциты в периферической крови  $< 10^9$  / л и / или палочкоядерные нейтрофилы  $< 10\%$ .

Ингаляции увлажненным кислородом 3–5 л / мин в течение 15–18 ч в сутки проводились всем больным при  $\text{SpO}_2 < 92\%$ . Все пациенты получали противовирусную терапию и АБТ. Распределение антибактериальных препаратов у наблюдаемых больных в зависимости от тяжести пневмонии представлено в табл. 3.

Принципами ведения больных с ОРДС, находящихся на ИВЛ, являлись ограничение дыхательного объема (ДО) до 6 мл / кг и плато инспираторного давления ( $P_{\text{plat}}$ ) до 30 см вод. ст. с допустимой гиперкапнией в сочетании со специализированной нутритивной поддержкой ( $\Omega$ -3 жирные кислоты +  $\gamma$ -линоленовая кислота + антиоксиданты). Инфузия метилпреднизолона проводилась в следующем режиме: нагрузочная доза – 1 мг / кг / сут., затем инфузия 1 мг / кг / сут. с постепенным снижением до 0,125 мг / кг / сут. и отменой.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась посредством программы STATA 5.0. Для сравнения количественных показателей использовался критерий Стьюдента. Качественные признаки выражались в долях от целого с указанием 95%-ного ДИ.

Сравнение между собой  $\geq 2$  групп по качественным признакам проводилось расчетом отношения шансов (ОШ). Статистически значимые различия определялись при  $p < 0,05$  [9].

## Результаты и обсуждение

Типичными клиническими симптомами у больных с пневмонией, развившейся как осложнение гриппа, были озноб, непродуктивный кашель, боль в грудной клетке при дыхании, одышка. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки, прове-

денном через  $1,1 \pm 0,5$  сут. после госпитализации, у 225 пациентов (90,0 %) было диагностировано 2-стороннее поражение легочной ткани. Вирусологическое исследование методом ПЦР проведено у 172 больных (68,8 %), из них у 109 (43,6 % пациентов из всех, вошедших в разработку) подтвержден вирус гриппа А / H1N1 / 09, у 11 (4,4 %) – сезонный вирус гриппа А / H1N1, у 5 (2,0 %) – вирус гриппа А / H3N2. Еще у 5 пациентов (2,0 %) выявлен вирус гриппа В, и у 40 больных (16 %) при обследовании вирусной принадлежности не установлено. У 108 человек (43,2 %) выделен бактериальный возбудитель. Наиболее частыми бактериальными агентами являлись *S. pneumoniae* (31 %), другие стрептококки (19 %) и *Staphylococcus aureus* (11 %).

Основные статистические показатели у больных пневмонией, в зависимости от пневмонических осложнений, отражены в табл. 4 (представлены данные только по больным, закончившим лечение и выписанным из стационара).

Из 250 пациентов, включенных в исследование, 224 человека благополучно закончили лечение, 26 больных умерли (10,4 %).

Анализ основных статистических показателей показал, что характерной для всех больных, независимо от тяжести заболевания, является поздняя госпитализация из-за несвоевременного обращения пациентов за медицинской помощью (длительность заболевания до госпитализации между группами больных не различалась). Средний койко-день и продолжительность лихорадочного периода наибольшие у больных с ВП, осложненной септическим шоком (4-я группа). Более длительное стационарное лечение и большая продолжительность АБТ у пациентов 4-й группы связаны не только с тяжелым осложнением пневмонии, но и с присоединением нозокомиальной инфекции. У 3 из 10 пациентов, закончивших стационарное лечение, повторная АБТ заключалась в назначении карбапенемов из-за нозокомиальной пневмонии и обнаружения при бактериологическом исследовании мокроты в диагностически значимом титре *Pseudomonas aeruginosa*, причем

Таблица 5

Характеристика больных с тяжелым течением пневмонии ( $n = 193$ )

Показатель	2-я группа (пневмония с ССВР)	3-я группа (пневмония, осложненная тяжелым сепсисом)	4-я группа (пневмония, осложненная септическим шоком)	$p_{2-3}$	$p_{2-4}$
$n$	124	53	16		
Больные, госпитализированные в ОРИТ, $n$ (%)	39 (31,5)	53 (100)	16 (100)	< 0,001	< 0,001
Длительность пребывания больных в ОРИТ, сут., Ме (95%-ный ДИ)	5,9 (4,7–7,1)	7,3 (5,6–8,9)	9,5 (4,2–14,8)	–	–
Больные на ИВЛ2, $n$ (%)	4 (3,2)	23 (43,4)	12 (75,0)	< 0,01	< 0,001
Продолжительность ИВЛ, сут.					
Ме (95%-ный ДИ)	7,5 (1,8–13,2)	5,8 (4,4–7,2)	9,5 (3,0–16,1)	–	–
ДН 0 степени, $n$ (%)	29 (23,4)	6 (11,3)	1 (6,3)	–	–
ДН I степени, $n$ (%)	62 (50,0)	18 (34,0)	3 (18,7)	–	–
ДН II степени, $n$ (%)	32 (25,8)	24 (45,3)	6 (37,5)	–	–
ДН III степени, $n$ (%)	1 (0,8)	5 (9,4)	6 (37,5)	–	–

Примечание:  $p_{2-3}$  – достоверность различий между 2-й и 3-й группой;  $p_{2-4}$  – достоверность различий между 2-й и 4-й группой.

одна 27-летняя пациентка дополнительно нуждалась в назначении ванкомицина. Что касается продолжительности противовирусной терапии, то, согласно рекомендациям ВОЗ и вирусологическим исследованиям, репликация вируса гриппа при тяжелой вирусной инфекции прекращается при продолжительности терапии осельтамивиром до 10 суток (доза – 300 мг в сутки) [10]. Наиболее продолжительный курс противовирусной терапии проводился у больных пневмонией, осложненной септическим шоком (4-я группа).

Пневмонические осложнения диагностированы у 193 больных (77,2 %), 108 из них, (56 %) госпитализированы в ОРИТ. Характеристика больных с осложненным течением пневмонии представлена в табл. 5.

Вполне понятно, что с нарастанием тяжести осложнений (от ССВР до септического шока) появлялась необходимость госпитализации больных в ОРИТ (3-я и 4-я группы). Продолжительность пребывания пациентов в ОРИТ в разных группах статистически не различалась.

Все больные с тяжелым осложненным течением ВП нуждались в кислородотерапии (77,2 % от общего числа пациентов, находившихся под наблюдением), из них 39 пациентам (15,6 %) проводилась ИВЛ. Среди больных ВП, осложненной тяжелым сепсисом или септическим шоком (3-я и 4-я группы), в ИВЛ нуждались 35 человек (50,7 %).

Тяжесть дыхательной недостаточности (ДН) увеличивалась с тяжестью пневмонических осложнений. Так, у больных с ВП 1-й группы (неосложненное течение), ДН I степени была выявлена в 36 случаях (63,1 %), у 21 пациента (36,9 %) ДН при госпитализации отсутствовала. Среди больных с тяжелыми осложнениями ВП ( $n = 193$ ) ДН при поступлении была диагностирована в большинстве случаев (81,4 %), причем у 74 человек (29,6 %) ДН соответствовала II и III степени. Динамика основных объективных, лабораторных и функциональных показателей у больных, в зависимости от тяжести течения пневмонии и осложнений основного заболевания представлена в табл. 6.

Результаты лечения свидетельствовали о положительной динамике заболевания во всех группах. Установлены статистически достоверные различия между показателями при госпитализации и при выписке из стационара. У больных, перенесших ВП без осложнений, значения изучаемых параметров не отклонялись от нормы. У пациентов, перенесших пневмонические осложнения, после стационарного лечения отмечались умеренное тахипноэ и тахикардия, лабораторные показатели не были изменены. По данным пульсоксиметрии, при выписке из стационара у 21,0 % больных 1-й группы была диагностирована ДН I степени, остальные пациенты из этой группы завершили стационарное лечение без ДН. Среди выписанных из стационара больных 2-й группы (ВП, осложненная ССВР) у 28,7 % определялась ДН I степени и у 18,8 % – II степени.

У пациентов после более тяжелых осложнений пневмонии, при выписке из стационара снижение  $SpO_2$ , свидетельствующее о ДН I степени, определялось у 46,8 % обследованных лиц и практически у всех больных, перенесших ВП, осложненную септическим шоком (90,0 %).

По данным рентгенографии органов грудной клетки (ОГК), при выписке из стационара только у 45 больных (20,1 %) отсутствовали изменения в легочной ткани. Результаты лучевой диагностики органов грудной клетки при выписке из стационара и отдаленные результаты в группах больных представлены в табл. 7. Наиболее частыми изменениями в легочной ткани являлись усиление и / или деформация легочного рисунка, независимо от тяжести пневмонических осложнений. Почти у 1/2 больных (48,7 %) при выписке из стационара при рентгенологическом исследовании ОГК обнаруживалась инфильтрация легочной ткани, у 1/2 пациентов были выявлены 2-сторонние изменения в легких. Больные, закончившие стационарный этап лечения, у которых определялись изменения в легких, нуждались в дальнейшем амбулаторном наблюдении. Однако после окончания стационарного лечения продолжения

Таблица 6  
Динамика основных объективных, лабораторных и функциональных показателей у больных с пневмонией в зависимости от тяжести течения и осложнений, Me (95%-ный ДИ)

Показатель	1-я группа (пневмония без осложнений)			2-я группа (пневмония с ССВР)			3-я группа (пневмония, осложненная тяжелым сепсисом)			4-я группа (пневмония, осложненная септическим шоком)		
	А	Б	$p_1$	А	Б	$p_2$	А	Б	$p_3$	А	Б	$p_4$
<i>n</i>	57	57		124	122		53	35		16	10	
$t^\circ$ тела, $^\circ\text{C}$	38,0 (37,8–38,2)	36,5 (36,4–36,5)	< 0,001	38,6 (38,5–38,8)	37,1 (36,9–37,3)	< 0,001	38,4 (38,2–38,6)	36,7 (36,6–36,8)	< 0,001	38,2 (37,5–38,8)	36,5 (36,2–36,9)	0,001
ЧДД, мин <sup>-1</sup>	19,7 (19,1–20,3)	17,3 (16,7–18,0)	< 0,001	26,2 (25,2–27,3)	22,2 (20,9–23,4)	< 0,001	28,8 (27,2–35,0)	20,2 (19,8–20,6)	< 0,001	34,1 (30,0–38,1)	21,1 (20,1–22,1)	< 0,01
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	90,9 (87,1–94,8)	76,1 (72,6–79,6)	< 0,001	100,1 (97,1–103)	90,3 (86,8–93,8)	< 0,001	102,8 (98,7–107)	89,6 (85,0–94,1)	< 0,001	118,9 (108–130)	95,4 (87,2–103,7)	0,001
SpO <sub>2</sub> , %	94,0 (93,5–94,5)	96,3 (95,8–96,8)	< 0,001	90,9 (90,1–91,6)	93,4 (92,5–94,3)	< 0,001	87,2 (84,9–89,5)	94,7 (93,8–95,6)	< 0,001	75,9 (62,5–89,2)	92,7 (91,8–93,6)	0,003
Лейкоциты $\times 10^9$ / л, <i>n</i>	7000 (6 300–7600)	7000 (6 500–7 500)		8 100 (7 200–8 900)	7 300 (6 900–7 700)		7 100 (6 110–8 100)	7 810 (7 000–8 630)		11 700 (4 600–18 800)	7 820 (5 260–10 370)	
Палочкоядерные нейтрофилы $\times 10^9$ / л	638 (550–726)	103 (57–149)	0,0015	977 (777–1 177)	135 (102–169)	< 0,001	1 076 (765–1 388)	189 (118–259)	< 0,001	1 779 (987–2 571)	277 (83–567)	0,021
АЛТ, МЕ / л	42,7 (28,2–57,3)	29,7 (24,8–34,7)		44,9 (30,8–59,1)	36,7 (30,2–43,1)		62,6 (48,9–76,3)	50,3 (34,6–66,1)		82,6 (33,7–131,5)	65,8 (–3,6–135,1)	
АСТ, МЕ / л	39,4 (31,7–47,1)	30,7 (26,5–34,7)		47,2 (38,3–56,1)	37,7 (32,8–42,6)		63,3 (50,9–75,7)	44,8 (33,0–56,5)	0,009	86,3 (47,6–125,0)	45,5 (19,8–71,1)	
Билирубин, мкмоль / л	11,9 (10,8–13,0)	11,8 (10,8–12,8)		11,9 (10,4–13,5)	12,5 (11,2–13,7)		10,4 (8,8–12,1)	10,2 (8,9–11,4)		13,1 (9,3–16,8)	10,3 (7,3–13,2)	
Мочевина, мкмоль / л	5,1 (4,1–5,9)	5,2 (4,5–5,7)		5,3 (4,8–5,9)	5,2 (4,8–5,5)		9,4 (7,5–11,2)	7,2 (4,9–9,4)		10,4 (6,5–14,2)	5,4 (3,9–6,8)	0,015
Креатинин, мкмоль / л	99,2 (73,2–125,2)	92,4 (71,4–113,5)		81,9 (78,7–85,0)	78,0 (75,1–80,9)		117,3 (92,1–142,4)	98,9 (78,5–119,3)		115,3 (87,5–143,2)	79,8 (65,3–94,4)	0,023
А / Н1N1 / 09, <i>n</i> (%)	6 (10,5)	44 (35,5)		43 (81,1)								

Примечание: А – при госпитализации; Б – при выписке из стационара; указаны достоверные статистические различия в группах больных между показателями при госпитализации и при выписке из стационара.

противовирусной и / или антибактериальной терапии пациентам не требовалось.

При выписке из стационара больным был рекомендован прием антиоксиданта N-ацетилцистеина 1 200 мг в сутки в 2 приема в течение 22–24 нед. Отдаленные результаты изучали у 36 больных, перенесших пневмонию на фоне гриппа А / Н1N1 / 09. Проведенная КТВР показала позитивные изменения в легких. В большинстве случаев у пациентов обеих групп сохранялись усиление или деформация легочного рисунка (36,1 % из всех обследованных), обра-

щало внимание наличие признаков интерстициальной инфильтрации (симптом "матового стекла") у 41,7 % больных. При дополнительном обследовании больных данных, указывающих на ДН, не получено. При 6-МШТ одышка по шкале Borg соответствовала 2,1 балла (95%-ный ДИ – 1,8–2,4). SpO<sub>2</sub> до проведения теста составила 94,0 % (95%-ный ДИ – 93,1–95,0), после 6-МШТ – 93,8 % (95%-ный ДИ – 92,5–95,2). Полученные результаты свидетельствовали о необходимости дальнейшего наблюдения за больными и продолжения терапии N-ацетилцистеином.

Таблица 7  
Результаты лучевой диагностики органов грудной клетки (ОГК) при выписке из стационара в группах больных, Me (95%-ный ДИ)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Сроки проведения рентгенографии ОГК с начала заболевания, сутки, <i>n</i>	16,4 (15,1–17,8) 57	20,6 (19,2–22,0) 122	22,5 (20,1–24,9) 35	29,1 (19,4–38,8) 10
Сроки проведения рентгенографии ОГК со дня госпитализации, сутки, <i>n</i>	11,2 (10,0–12,4) 57	15,0 (13,7–16,3) 122	16,5 (14,3–18,8) 35	24,2 (15,4–33,0) 10
Отсутствие изменений в легочной ткани, <i>n</i>	0,28 (0,16–0,40) 16	0,16 (0,10–0,23) 20	0,20 (0,06–0,34) 7	0,20 (–0,10–0,50) 2
Инфильтрация легочной ткани, <i>n</i>	0,37 (0,24–0,50) 21	0,5 (0,41–0,59) 61	0,63 (0,20–0,54) 22	0,5 (0,13–0,87) 5
Усиление и / или деформация легочного рисунка, <i>n</i>	0,65 (0,52–0,78) 37	0,69 (0,61–0,77) 84	0,69 (0,52–0,85) 24	0,7 (0,36–1,04) 7
Плевральные изменения, <i>n</i>	0,02 (–0,02–0,05) 1	0,07 (0,02–0,11) 8	0,23 (0,08–0,37) 8	0,2 (–0,1–0,5) 2
2–сторонние изменения в легких, <i>n</i>	0,53 (0,39–0,66) 30	0,44 (0,35–0,53) 54	0,60 (0,43–0,77) 21	0,7 (0,36–1,04) 7

## Показатели летальности в различных группах больных

Показатель	Всего (n = 250)	1-я группа (n = 57)	2-я группа (n = 124)	3-я группа (n = 53)	4-я группа (n = 16)
Общая летальность, n (%)	26 (10,4)	0	2 (1,6)	18 (34)	6 (37,5)
Летальность в ОРИТ, n (%)	26 (24,1)	0	2 (5,1)	18 (34)	6 (37,5)
Летальность среди больных, получавших ИВЛ, n (%)	24 (63,2)	0	2 (50)	16 (69,6)	6 (50)

Анализ больничной летальности у больных с пневмонией на фоне гриппа А / H1N1 / 09 позволил установить, что среди больных с ожирением летальность составила 30,0 %, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких – 16,3 % и среди больных с артериальной гипертензией – 13,6 %.

Обращал на себя внимание высокий процент летальности среди больных, получавших ИВЛ. Это были пациенты, госпитализированные в тяжелом или крайне тяжелом состоянии с уровнем SpO<sub>2</sub> 81,2 % (95%-ный ДИ – 75,9–86,5), 33 человека из 39 (84,6 %) с 2-сторонним поражением легких. Уровень общего прокальцитонина у этих пациентов составил 4,61 ± 3,19 нг / мл. ИВЛ проводилась в течение 7,1 ± 6,5 сут. У 22 из 24 умерших больных (91,7 %), находящихся на ИВЛ, диагностирован тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью или септический шок, 18 пациентов страдали ожирением III–IV степени (95%-ный ДИ – 0,30–0,63). Показатели летальности в различных группах больных представлены в табл. 8.

### Заключение

Результаты нашего исследования показали высокий риск поражения органов дыхания при гриппе А / H1N1 / 09. Наиболее неблагоприятным фактором, оказывающим влияние на исход заболевания при гриппе А / H1N1 / 09 у больных с тяжелой пневмонией, является ОРДС с острой ДН. Поражения легких при гриппе А / H1N1 / 09 были преимущественно 2-сторонними. Показано, что ожирение является наиболее значимым фактором риска неблагоприятного исхода пневмонии у больных с гриппом А / H1N1 / 09, в отличие от прошлых пандемий гриппа. У пациентов, перенесших пневмонию на фоне гриппа А / H1N1 / 09, независимо от тяжести, после окончания противовирусной терапии и АБТ сохраняется инфильтрация легочной ткани с усилением легочного рисунка, сопровождающаяся ДН I степени и не требующая продолжения противовирусной и антибактериальной терапии. Длительное применение N-ацетилцистеина в суточной дозе 1 200–

1 800 мг обеспечивает положительную динамику патологических изменений в легочной ткани.

### Литература

1. Rai S., Rane S., Kumar S. et al. Swine-origin influenza A / H1N1 / 09: An update. *Bombay Hosp. J.* 2009; 51 (3): 331–341.
2. Bautista E., Chotpitayasunondh T., Gao Z. et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza a / H1N1 / virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1708–1719.
3. Borgatta B., Rello J. The 2009 influenza A / H1N1 / pandemic-a blast from the past. *US Respir. Dis.* 2010; 6: 65–70.
4. Клинико-организационное руководство. Порядок оказания медицинской помощи при инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа А / H1N1 / Калифорния / 04 / 09, жителям Свердловской области. Екатеринбург; 2009.
5. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., the ACCP / SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644–1655. Updated: Jul. 28, 2009 [Medline].
6. Bone R.C. Systemic inflammatory response syndrome: a unifying concept of systemic inflammation. In: Fein A., Abraham A. et al. *Sepsis and multiorgan failure*. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams & Wilkins; 1997. 1–10.
7. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intens. Care Med.* 2008; 34 (1): 17–60.
8. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. М.; 2010.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999.
10. WHO Guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Geneva: World Health Organization, 2009.

### Информация об авторах

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., проф. кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития России; тел. / факс: (343) 246-44-75, (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru  
Кривоногов Алексей Викторович – врач-пульмонолог медицинского объединения "Новая больница"; тел. / факс: (343) 242-48-42, (343) 246-44-75; e-mail: angedonia35@mail.ru

Поступила 09.08.11  
© Лещенко И.В., Кривоногов А.В., 2011  
УДК [616.98:578.831]-06:616.24-002