

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК [616.921.5-022.6:616.24-002]-036-091.8.-053.-18-079.4

**Г.И. Градиль, Г.И. Губина-Вакулик, Е.И. Могиленец, Н.В. Анциферова,
Л.М. Амелина*, И.С. Юрченко***

Харьковский национальный медицинский университет

**КУЗ «Областная клиническая инфекционная больница», г. Харьков*

ГРИПП А (H1N1)pdm, ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ИЛИ ПНЕВМОНИЯ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДВУХ ЛЕТАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ

Представлены клинико-лабораторные данные двух летальных случаев. В одном случае у больного на фоне гриппа А (H1N1) pdm09 развился острый респираторный дистресс-синдром, в другом – внегоспитальная пневмония, обусловленная *Klebsiella pneumoniae*. Описаны клинические проявления заболеваний, а также патоморфологические изменения, преимущественно в легких. В сравнительном аспекте дана характеристика морфологическим изменениям в ткани легкого при внегоспитальной пневмонии, обусловленной *Klebsiella pneumoniae* и острым респираторным дистресс-синдромом при гриппе. Проведен клинико-патоморфологический анализ летальных исходов, анализ критериев синдрома системного воспалительного ответа и показателей, характеризующих лейкоцитарный индекс интоксикации во время пребывания пациентов в палате интенсивной терапии. У обоих пациентов значительно повышен лейкоцитарный индекс интоксикации, индекс резистентности организма в большей мере снижен при гриппе, а реактивный ответ нейтрофилов – при пневмонии, обусловленной *Klebsiella pneumoniae*. Отмечены прогностические неблагоприятные клинико-лабораторные факторы.

Ключевые слова: *грипп А(H1N1) pdm09, острое повреждение легкого, острый респираторный дистресс-синдром, внегоспитальная пневмония, обусловленная Klebsiella pneumoniae, лейкоцитарный индекс интоксикации, синдром системного воспалительного ответа.*

В настоящее время непредсказуемость эволюции вирусов гриппа А вызывает тревогу [1]. После распространения гриппа А(H1N1) по всему миру в июне 2009 г. ВОЗ впервые за последний 41 год объявила пандемию гриппа [2]. ГУ «УЦКМЗ МОЗ» информирует, что в эпидемическом сезоне 2015–2016 годов в Украине возможна циркуляция вируса, подобного А/California/7/2009 (H1N1) pdm09; вируса, подобного А Швейцария /9715293/2013(H3N2); вируса, подобного В/Phuket/3073/2013. При диагностике и лечении гриппа будут учитываться рекомендации клинического руководства, основанного на доказательствах [3]. Пересортировка генетического материала вируса гриппа А (H1N1) pdm09 привела к появлению негативных из-

менений в патогенезе, патоморфозе как этой классической инфекции, так и ее до недавнего времени наиболее частого осложнения – пневмонии.

На сегодня анализ летальных случаев при гриппе А(H1N1)pdm09 представлен достаточно широко [2, 4–8]. Вместе с тем, многие авторы указывают на необходимость лучшего понимания роли вторичных бактериальных пневмоний, осложняющих грипп, что, возможно, будет иметь решающее значение для лечения тяжелобольных пациентов [2, 4]. Именно эта мысль и явилась ключевым аргументом для выбора темы нашего клинико-морфологического анализа. Так James R. Gill et al. [2] отмечают, что среди 34 умерших во время последней пандемии гриппа бак-

© Г.И. Градиль, Г.И. Губина-Вакулик, Е.И. Могиленец и др., 2015

териальная пневмония была установлена в 55 % случаев. Частота выявления бактериальных пневмоний в тот же период, по данным [8], составила 20 %. H. Skalova et al. [6] во всех анализируемых случаях аутопсии описывают вирусную пневмонию и трактуют ее как атипичную. Некоторые авторы сообщают, что трахеит, бронхит, диффузное альвеолярное повреждение, внутриаальвеолярные кровотечения и воспалительные инфильтраты в разной степени при гриппе А (H1N1) были выявлены в большинстве случаев [2, 4, 5]. Рыхлый фиброз, преимущественно в межальвеолярных перегородках, гиперплазия альвеолоцитов II типа определяются в фазе организации [9]. Гиалиновые мембраны являются гистологически ключевым признаком диффузного альвеолярного повреждения [9–12]. Установлено, что стремительное ухудшение общего состояния при гриппе А (H1N1) pdm09 на 4-й–5-й день болезни у значительной части пациентов было связано с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [13, 14]. Практически все пациенты с ОРДС нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких, сложной также является дифференциальная диагностика ОРДС и внегоспитальной пневмонии и особое внимание уделяется респираторным вирусам, в том числе коронавирусам как причинному фактору этого синдрома [15]. Пациенты с синдромом острого легочного повреждения (СОЛП) и/или (ОРДС) представляют одну из самых тяжелых категорий больных, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии [16]. Патогенез этих осложнений изучен не полностью. Существует точка зрения, что именно нейтрофилы индуцируют гибель клеток эндотелия альвеолярно-капиллярной мембраны, а накопление нейтрофилов, хотя и имеет решающее значение для иммунной защиты, может привести к острому повреждению легких [17]. Лечение ОРДС сегодня является крайне сложной проблемой [18–20]. Критерии ОРДС были обозначены на Американско-Европейской согласительной конференции [21], затем, в 2012 г., было принято новое определение ОРДС, известное как Берлинские критерии [22]. В зависимости от степени гипоксемии обозначены три категории тяжести ОРДС: легкая, средняя и тяжелая. Они были связаны с увеличением смертности на 27, 32 и 45 % соответственно. Берлинское определение улучшает надежность прогно-

зирования исхода заболевания, а применение критериев определения спектра тяжести должно способствовать более последовательной стратегии лечения ОРДС. Тем не менее сохраняются значительные трудности диагностики, в том числе дифференциальной диагностики ОРДС при гриппе как на догоспитальном этапе, так и в стационаре. Патогенетические механизмы острого повреждения легкого при вирусных инфекциях, прежде всего при гриппе, требуют дальнейшего изучения. Тотальное поражение легких при развитии ОРДС в связи с гриппозной инфекцией требует проведения дифференциальной диагностики случаев с тотальным поражением легких по типу крупозного воспаления при бактериальной инфекции, а также при тяжелом течении очаговой пневмонии при двусторонней локализации. Дифференциация между тяжелой двусторонней пневмонией и ОПЛ/ОРДС также может быть сложной задачей [23]. Национальные системы сбора медицинской информации обычно не учитывают данные анализа отдельных клинических наблюдений.

Цель данной работы – провести сравнительный клинико-патолого-анатомический анализ двух клинических случаев с тотально-субтотальным поражением легких и летальным исходом.

Материал и методы. Первый пациент Ф., 38 лет, без основополагающих факторов риска, был госпитализирован в областную клиническую инфекционную больницу 01.10.09. Вторая пациентка М., 47 лет, госпитализирована в областную клиническую инфекционную больницу 04.03.15, в анамнезе жизни злоупотребление алкоголем. При бактериологическом исследовании крови этой пациентки выделена и *Kl. pneumoniae*, а также посмертно в мазке из ткани легкого. Изучали клинико-лабораторные данные, результаты рентгенологического исследования. Было проведено гистологическое исследование срезов тканей дыхательных путей и легкого, фиксированных формалином и заключенных в парафин, при их окраске гематоксилин-эозином. Исследовали мазки из носоглотки и секционного материала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при подозрении на грипп А (H1N1). Проводили бактериологическое исследование крови, мокроты, а также анализ критериев системного воспалительного ответа (ССВО) и показателей, характеризующих лейкоцитарный

индекс интоксикации (ЛИИ) во время пребывания пациентов в палате интенсивной терапии.

Дизайн исследования. Клинический осмотр первого пациента был проведен в отделении интенсивной терапии. Также изучили истории болезни, протоколы вскрытий, результаты вирусологического и микробиологического исследований, препараты для микроскопии двух умерших пациентов. Классификация заболеваний, диагностика, антибактериальная терапия проводились в соответствии с требованиями протокола оказания клинической помощи (приказ МЗ Украины № 128). При анализе клиники, диагностики и лечения первого пациента учитывали данные национального клинического руководства, основанные на доказательствах [3]. После летального исхода были проведены аутопсии в патоморфологическом отделении областной клинической инфекционной больницы с дополнительным консультированием микропрепаратов в ЦНИЛ ХНМУ (микроскоп AxioStar plus. Производитель: Zeiss, страна: Германия). Вирусологические исследования проводили методом ПЦР в режиме реального времени. Диагноз первого пациента подтвержден методом ПЦР (в том числе в референс-лаборатории в Лондоне).

Результаты. Первый случай. Пациент Ф. был госпитализирован на 3-й день болезни в состоянии средней тяжести. Диагноз при поступлении – острая респираторная вирусная инфекция, фаринго-трахеобронхит, негоспитальная пневмония 2-й клинической группы. ДН 0. Жалобы при поступлении на повышение температуры тела до 38,8 °С, сухой кашель с болью в грудной клетке, озноб, ломоту во всем теле, дискомфорт, общую слабость. Заболевание началось с повышения температуры тела до 39 °С, сухого кашля, насморка, общей слабости. Сразу обратился к участковому врачу, назначенное лечение оказалось неэффективным. Вызвана машина скорой помощи. Эпидемиологический анамнез: контакт с инфекционным больным отрицает, за пределы города не выезжал, заболевание связывает с переохлаждением. Анамнез жизни: не часто болел ОРВИ, сахарный диабет, туберкулез, венерические заболевания отрицает, аллергологический анамнез не отягощен. Объективно: нормостеник, умеренного питания, средняя тяжесть состояния обусловлена инток-

сикацией, кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Слизистая зева гиперемирована, налетов нет. При аускультации дыхание в легких ослабленное в задненижних отделах справа. Число дыхательных движений (ЧДД) 18 в 1 мин, тоны сердца ритмичны, приглушены, пульс 86 ударов в 1 мин, ритмичен, артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст. Обращает на себя внимание результат флюорографии органов грудной клетки на 3-й день болезни; при госпитализации: легкие и сердце без патологических изменений. Пневмония была заподозрена клинически, на основании данных перкуссии и аускультации легких. В ночь с 3-го на 4-й день болезни возникло резкое ухудшение общего состояния, пациент жаловался на частый сухой кашель и выраженную одышку в покое. Переведен в отделение интенсивной терапии в связи с нарастанием дыхательной недостаточности. При осмотре на 6-й день болезни состояние тяжелое, t тела – 38,5 °С, ЧДД – 34 в 1 мин, пульс – 140 ударов в 1 в мин. Предъявлял жалобы на одышку, сухой надсадный кашель. Жалоба пациента при осмотре: «...я не могу откашляться». При аускультации в легких дыхание жесткое на всем протяжении, очень скудная крепитация справа в нижних отделах грудной клетки. Обращают на себя внимание маловыраженные данные физического обследования легких при тяжелом состоянии пациента, что весьма характерно для ОРДС. Состояние пациента прогрессирующе (в течение нескольких часов) ухудшалось, ЧДД – 48 в 1 мин, пульс – 140 ударов в 1 мин, SpO_2 – 88 %, АД – 140/70 мм рт. ст., t тела – 36,4 °С, переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). На фоне ИВЛ SpO_2 – 83 %, ЧСС – 150 ударов в 1 мин, АД – 80/40 мм рт. ст., t тела – 36,4 °С. Рентгенограмма органов грудной клетки на 6-й день болезни – на фоне легочных полей с обеих сторон негомогенные участки снижения прозрачности легочной ткани, корни не дифференцируются. Заключение – пневмония двусторонняя тотальная. Клинический анализ крови на 4-й и 5-й дни болезни: общее количество лейкоцитов – $4,2 \times 10^9 / л$ ($5,0 \times 10^9 / л$), эозинофилы – изредка (1 %), палочкоядерные нейтрофилы – 7 % (24 %), сегментоядерные нейтрофилы – 75 % (47 %), лимфоциты – 16 % (34 %), моноциты – 2 % (4 %), СОЭ – 4 мм/ч (11 мм/ч). Особое внимание нами обращено на лейкопению и лимфопению на

4-й день болезни, в этот день рентгенологически еще не были выявлены изменения в легких. Антибиотикотерапия: цефтриаксон – 1 г 2 раза в сутки в/м, в отделении интенсивной терапии – цефтазидим 2 г 3 раза в сутки в/в, тебрис 400 мг 1 раз в/в. Тамифлю – 75 мг 2 раза в сутки. Летальный исход наступил на 6-й день от начала заболевания.

Заключительный клинический диагноз стационара. Грипп А (H1N1) pdm, ринофаринго-трахеобронхит, тяжелое течение. Внегоспитальная вирусно-бактериальная пневмония, двусторонняя, тотальная, IV клиническая группа, ДН III, отек легких, отек и набухание головного мозга с дислокацией ствола и ущемлением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

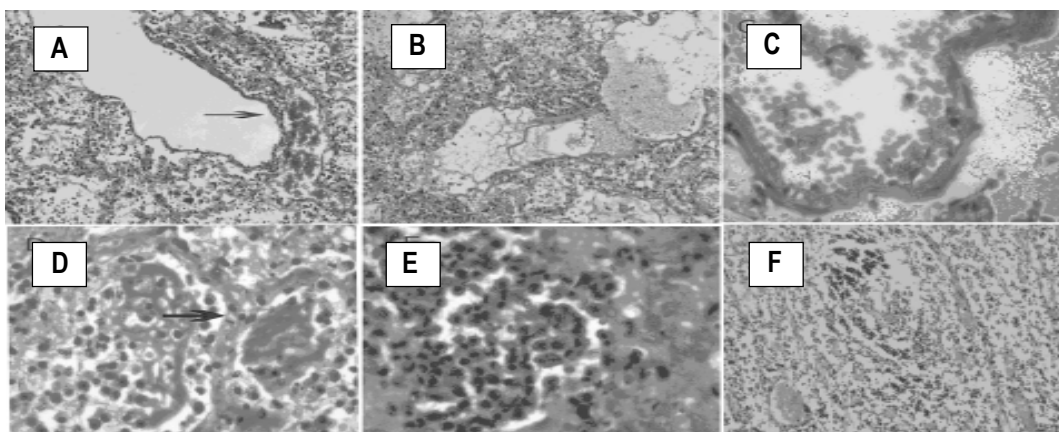
Данные аутопсии по органам дыхания. Макроскопически слизистая трахеи и главных бронхов красновато-синюшная, покрыта мутноватой пенистой мокротой. Легкие на ощупь справа на всем протяжении, слева большей частью в области нижней и средней доли маловоздушны, очагово уплотнены, тестоваты. На разрезе ткань на всем протяжении буровато-вишневого цвета с пестрыми, частью сливающимися между собой тускловатыми участками зернистого вида, несколько выбухающими над поверхностью разреза. Стенки сосудов и бронхов эластич-

ные, в просвете мелких бронхов также мутноватые пенистые массы. При сдавлении с поверхности разреза стекает значительно увеличенное количество кровянистой пенистой жидкости. В просвете легочной артерии жидкая кровь.

Микроскопически альвеолы и бронхиолы расширены, многие выстланы уплотненным слоем фибрина («гиалиновые мембраны»), рисунок, А. Альвеолоциты часто десквамированы. Просветы альвеол – большей частью заполнены отеочной жидкостью с примесью волокон фибрина и десквамированных альвеолоцитов (рисунок, В). Капилляры межальвеолярных перегородок гиперемированы, причем эритроциты местами размещены в виде монетных столбиков («сладж»-синдром). В более крупных сосудах хорошо видно десквамацию эндотелия (рисунок, С).

Диагноз патологоанатомический заключительный. Основной диагноз: J10. Грипп А (H1N1) (pdm – на основании ПЦР-исследования), тяжелое течение: двустороннее острое повреждение легких по типу острого респираторного дистресс-синдрома взрослых, острый геморрагический трахеобронхит.

Осложнения: очаги геморрагического инфарктирования селезенки, мелкоочаговые



Микроскопия препаратов. А, В, С – первый пациент, D, E, F – второй пациент.

- А – серозно-геморрагический и серозно-фибринозный экссудат в альвеолах и бронхиолярных ходах с формированием «гиалиновых» мембран. Полнокровие, $\times 100$;
 В – парез капилляров, участки ателектаза чередуются с участками эмфиземы, в просвете крупных групп альвеол серозный экссудат с примесью неизмененных эритроцитов, единичных альвеолоцитов и местами фибринозный экссудат, $\times 100$; С – мелкая артерия с десквамацией эндотелиоцитов и фиксацией эритроцитов на обнажившейся поверхности, $\times 100$;
 D – две альвеолы со смешанным экссудатом фибринозным и геморрагическим с примесью десквамированных эндотелиоцитов. Альвеолярная структура сохранена, $\times 400$;
 E – участок распада легочной ткани с наличием нейтрофилов в экссудате, $\times 400$;
 F – региональный лимфоузел в состоянии «опустошения», $\times 100$.

Окраска гематоксилин-эозином.

периваскулярные кровоизлияния в веществе головного мозга, отек-набухание вещества головного мозга, очаговая жировая дистрофия печени, «шоковая» почка.

Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия. Интубация трахеи. ИВЛ проводилась в течение 35 минут. Причина смерти: острая дыхательная недостаточность.

Второй случай. Пациентка М., 47 лет, доставлена машиной скорой помощи в областную клиническую инфекционную больницу 04.03.15, умерла в этот же день, провела в стационаре 2 часа 15 минут. В приемном отделении сознание на уровне сопора. Температура тела 36 °С, АД 75/55 мм рт. ст. Анамнез болезни: заболела 5 дней назад (28.02.15), когда появились общая слабость, недомогание, насморк, покашливание, тошнота, повторная рвота, головная боль, повышение температуры тела до 37,5 °С, лечилась самостоятельно. В последующем общее состояние продолжало ухудшаться, пациентка перестала отвечать на вопросы. Вызвана повторно машина скорой помощи. Произведена госпитализация. Эпидемиологический анамнез: якобы сожитель перенес ОРВИ. При исследовании объективного статуса кожные покровы бледны, цианотичны. Видимые слизистые обычной окраски. Перкуторно определялось укорочение звука по лопаточной и задней аксиллярной линиям в нижних отделах справа, там же выслушивалась крепитация. ЧДД – 38 в 1 мин, SpO₂ не определяется, тоны сердца резко приглушены, число сердечных сокращений (ЧСС) – 140 ударов в 1 мин. Немедленно переведена в отделение интенсивной терапии. При осмотре в палате интенсивной терапии общее состояние крайней степени тяжести. Сознание на уровне сопора, по шкале Глазго – 9 баллов, локализация болевых раздражителей сохранена. При осмотре: цианоз губ, нарушение микроциркуляции на коже бедер по типу ячеистого цианоза. ЧДД – 38 в 1 мин, одышка смешанного характера, без участия вспомогательной мускулатуры, t тела – 36,1 °С, SpO₂ не определяется, ЧСС – 140 ударов в 1 мин. При пальпации живота печень на 3 см выступает из-под края реберной дуги. В динамике: ЧДД – 38 в 1 мин, ЧСС – 136 ударов в 1 мин, АД 0/0 мм рт. ст., температура тела – 36,1 °С. В легких перкуторно притупление звука справа в задненижних отделах, стетоакустически ослабленное дыхание, в средних и нижних отделах выслушивается

крепитация. Слева выслушивается жесткое дыхание, в нижних отделах – крепитация. Диагноз в отделении интенсивной терапии: негоспитальная двусторонняя пневмония, IV клиническая группа, период разгара, ДН III ст., инфекционно-токсический шок III ст. Синдром полиорганной недостаточности (острая сердечно-сосудистая недостаточность III ст., острая дыхательная недостаточность III ст., отек-набухание головного мозга, острая почечная недостаточность). Сопутствующий диагноз: злоупотребление алкоголем анамнестически. Токсический гепатит? Данные лабораторных исследований: клинический анализ крови 03.04.15: Нв – 146 г/л, общее количество лейкоцитов – 1000 (!) в 1 мкл, палочкоядерные нейтрофилы – 1 %, сегментоядерные нейтрофилы – 32 %, лимфоциты – 62 %, плазматические клетки – 1 %, СОЭ – 19 мм/ч. Креатинин сыворотки крови – 117 мкмоль/л, АлАТ сыворотки крови – 1,62 (ммоль·ч)/л, амилаза сыворотки крови – 10,4 мг/(с·л), сахар крови – 5,7 ммоль/л. Бактериологическое исследование крови: выделена Кі. Рнеитоніае.

Лечение. В отделении интенсивной терапии пациентка сразу же была переведена на искусственную вентиляцию легких. Проводилась этиотропная, патогенетическая, симптоматическая терапия в соответствии с рекомендациями протокола оказания клинической помощи. Антибиотикотерапия: цефтриаксон 2 г 2 раза в сутки в/в, лефлацин 500 мг 1 раз в сутки в/в. 4.03.2015 в 20 ч наступила остановка сердца.

Заключительный клинический диагноз. Негоспитальная двусторонняя пневмония, IV клиническая группа, период разгара, синдром полиорганной недостаточности (острая сердечно-сосудистая недостаточность III ст., острая дыхательная недостаточность III ст., отек-набухание головного мозга, острая почечная недостаточность). Сопутствующий диагноз: злоупотребление алкоголем анамнестически. Токсический гепатит?

Данные аутопсии по органам дыхания. Макроскопически слизистая воздухоносных путей сероватая, покрыта мутной кровянистой мокротой. На оцупь правое легкое на всем протяжении и левое на большем протяжении, за исключением небольшого участка верхней доли печеночной плотности, маловоздушны. Плевра правого легкого в обрывках спаек, левого буро-вишневого цвета с синюшным

оттенком и разрозненными тускловатыми участками. На разрезе ткань легких вишнево-красного цвета с несколько более светлыми тускловатыми участками неправильной формы, местами сливающимися между собой. Стенки бронхов слегка уплотнены. При сдавлении с поверхности разреза стекает увеличенное количество слегка мутноватой кровянистой пенистой жидкости. В просвете легочной артерии жидкая кровь.

Микроскопически в легочной ткани альвеолярная структура сохранена (рисунок, D). Полости альвеол заполнены экссудатом с наличием эритроцитов, макрофагов, нейтрофилов, десквамированных альвеолоцитов; обращает внимание обилие фибрина в виде тонких нитей, образующих сеть. Отмечается полнокровие венозных сосудов и капилляров. В ткани селезенки обнаружено полное опустошение белой пульпы. По-смертно в мазке из ткани легкого обнаружена *Kl. pneumoniae*.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: J13. Пневмония двусторонняя (справа тотальная, слева субтотальная), вызванная *Kl. pneumoniae*, стадия красного опеченения с признаками начала стадии серого опеченения, левосторонний очаговый фибринозный плеврит.

Реанимационные мероприятия: ИВЛ. Осложнения: инфекционно-токсический шок (шоковая почка, отек-набухание головного мозга). Сопутствующее заболевание: алкоголизм. Причина смерти: острая дыхательная недостаточность.

Микроскопия ткани легкого. Гистологические результаты показаны на рисунке.

Результаты сравнительного анализа критериев синдрома системного воспалительного ответа и лейкоцитарного индекса интоксикации во время пребывания пациентов в па-

лате интенсивной терапии приведены в таблице.

У обоих пациентов значительно повышен ЛИИ, индекс резистентности организма в большей мере снижен при гриппе, а реактивный ответ нейтрофилов – при пневмонии, обусловленной *Kl. pneumoniae*. В обоих случаях снижена реактивность организма, возможно развитие полиорганной недостаточности.

Обсуждение. Таким образом, проанализированы клинические данные и результаты патологоанатомического изучения легких двух летальных случаев с картиной острого тотально-субтотального поражения легких и смертью на 5-е–6-е сутки после начала заболевания. Окончательный диагноз позволила поставить аутопсия. У первого пациента микроскопических признаков вирусной (гриппозной) пневмонии не обнаружено, тогда как в наличии оказались гистологические признаки острого респираторного дистресс-синдрома легких (полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, гибель эндотелиоцитов и альвеолоцитов, многочисленные «гиалиновые» мембраны на поверхности альвеол и альвеолярных ходов.

Причины возникновения ОРДС при гриппе не до конца ясны, а согласно одной из гипотез, главное звено в его механизме – это вирусное поражение альвеолокапиллярной мембраны, что было подтверждено авторами обнаружением вирусного антигена как в эндотелии, так и в альвеолоцитах [23]. При анализе микропрепаратов первого пациента мы увидели результат вирусного повреждения эндотелия и альвеолоцитов – их гибель, десквамацию, вследствие чего и произошло проникновение молекул фибриногена из сыворотки крови в полость альвеол, где из фибрина сформировались «гиалиновые» мембраны.

Сравнительный анализ критериев синдрома системного воспалительного ответа и лейкоцитарного индекса интоксикации во время пребывания пациентов в палате интенсивной терапии

Параметр	Пациент 1 (ОРДС)	Пациент 2 (пневмония)	Норма
Температура тела, °С	38,5	36,1	35,5–37,4
ЧСС в 1 мин	140	140	60–80
ЧДД в 1 мин	34	38	16–20
Лейкоциты, тыс /мкл	4200	1000	4000–9000
Палочкоядерные лейкоциты %	7	1	1–6
ЛИИ	4,6	5	(1,0–1,6)±0,5
Индекс резистентности организма	23	41	50–100
Реактивный ответ нейтрофилов	9,2	0,5	8,1±0,34

У второго пациента развилось паренхиматозное воспаление легких по типу крупозного, так как в альвеолах обнаружен экссудат, содержащий волокна фибрина. Параллельно отмечены признаки плеврита. Особенность этого случая – в массивности поражения, т.к. воспаление развилось не в одной доле одного легкого, а во всех долях обоих легких, что затрудняет диагностику. Известно, что особенностью поврежденных легких при гриппе A(H1N1)pdm являлось несоответствие между клиническими, рентгенологическими данными и насыщением крови кислородом (сатурации), лейкопения при развитии тяжелой пневмонии, малая эффективность искусственной вентиляции легких. При госпитализации пациентов отмечались одышка, цианоз, тахикардия, как правило, отсутствовал эффект от кислородотерапии, при аускультации легких выявляли необильные, чаще сухие хрипы, на позднем этапе стетоакустически в задненижних отделах – «молчащее легкое». Рентгенографически определялись двусторонние инфильтраты в легких. Симптом «снежной бури» – классический симптом ОРДС – наблюдался не всегда. В клиническом анализе крови чаще отмечалась лимфопения, токсическая зернистость нейтрофилов, умеренное нарастание концентрации билирубина и трансаминаз. Отсутствовал эффект от проводимой антибактериальной терапии, что, на наш взгляд, во многих случаях позволяет усомниться в значимой роли бактериального компонента в развитии острого воспалительного процесса в легком при гриппе. В работе James R. Gill et al. [2, с. 5] сказано: «Причины, определяющие развитие инфекции преимущественно верхней части респираторного тракта в смертельное легочное заболевание, являются плохо понятными, но, возможно, включают в себя большое число различных факторов, таких как возраст, иммунитет и фоновое состояние здоровья, предсуществующий иммунитет к вирусным антигенам (в основном к гемагглютиниру) и глоточную бактериальную флору». Авторы этой работы также считают, что тяжелое заболевание связано с развитием гриппозной вирусной пневмонии с наличием вторичной бактериальной пневмонии или без нее [2]. Механизмы развития ОРДС в этой работе не обсуждаются.

Следующая проблема – трудность выявления больных, склонных к развитию ОРДС,

что является одним из самых важных препятствий на пути профилактических мероприятий [25]. В связи с этим представляется актуальным поиск ранних прогностических факторов ОРДС. При анализе клинического материала и изучении результатов микроскопии тканей, полученных при аутопсии, нам не удавалось четко объяснить появление выраженной лейкопении в клиническом анализе крови, которая у некоторых пациентов развивалась до выявления пневмонической инфильтрации в легких рентгенологически. Складывается впечатление, что именно раннее появление резко выраженной лейкопении может быть предиктором летального исхода при обсуждаемой патологии. В отдельных случаях при микроскопии ткани легкого других пациентов, умерших от гриппа A(H1N1)pdm09, в препаратах мы почти не видели нейтрофилов. При изучении патоморфологических изменений в ткани легкого во втором случае нашего наблюдения определялись участки с сохраненной структурой альвеол (рисунок, D). Приводим более детальное описание.

Отмечается полнокровие. Все сосуды – вены, венулы, капилляры в межальвеолярных перегородках – полнокровны. Альвеолы сохранили свою структуру. Некоторые фокусы включали до 15 альвеол на срезе. Сегментоядерные и палочкоядерные нейтрофилы встречаются изредка, несмотря на острый гнойный воспалительный процесс. Много десквамированных альвеолоцитов, лимфоцитов, макрофагов. Местами в просвете альвеол кровь. Свободных альвеол нет, они загружены плотно клетками с большой эозинофильной цитоплазмой. Полно фибрина в альвеолах, некоторые из них частично или полностью заполнены сетью фибрина, что характерно для фибринозно-десквамативного процесса. Отмечаются участки распада легочной ткани без формирования вокруг них стеньки. Ув.100.

Механизмы поглощения нейтрофилов в легких при вирусно-бактериальных пневмониях активно изучаются [17], меньше они изучены при первичной вирусной пневмонии. Как отмечается в работе [24], морфологические особенности поражения легких у умерших от пневмонии на фоне подтвержденного гриппа H1N1 не характерны для собственно вирусной (интерстициальной) пневмонии [24]. Стремительность развития повреждения ткани легкого во время острой фазы (ОПЛ/

ОРДС) диктует необходимость изучения точных механизмов накопления нейтрофилов в легких, роли цитокинов и других факторов в этом процессе [17]. На основании анализа данных литературы можно предполагать некоторое сходство патологических процессов в ткани легкого при острой интерстициальной пневмонии и повреждении ее при гриппе с развитием ОРДС. Возможно, именно ускоренный легочный фиброз [16] наиболее характерен для ОРДС при гриппе, тогда как в нашем понимании основную роль играет вирусное повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны, поскольку эндотелиоциты капилляров и альвеолоциты десквамированы, что совпадает с гипотетическим предположением [23]. Механизмы развития ускоренного легочного фиброза требуют изучения. При бактериальной пневмонии ОПЛ именно нейтрофилы осуществляют повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны [24]. Наконец следующий важный вопрос: каковы перспективы регенерации легочной ткани при диффузном альвеолярном повреждении? Если регенерация возможна в течение нескольких недель, то сохранение жизни пациента на этот период может обеспечить экстракорпоральная мембранная оксигенация. Очевидно, что гиалиновые мембраны при ОРДС формируются не во всех альвеолах. Можно предположить, что экссудат и отечная жидкость из альвеол без гиалиновых мембран в течение периода использования экстракорпоральной мембранной оксигенации утилизируются, альвеолярная выстилка и эндотелий капилляров восстановятся (или сформируются новые капилляры). Перспективным направлением дальнейших исследований, на наш взгляд, является поиск способов

ускоренной коррекции регенераторных механизмов воспаления с целью оптимизации лечения ОРДС.

Настоящее исследование имеет ограничения. Мы не могли должным образом изучить влияние иммунного статуса на развитие ОРДС и пневмонии в обоих клинических случаях. В рамках настоящего исследования не дана оценка развития бактериемии во втором клиническом случае.

Выводы

1. Для острого респираторного дистресс-синдрома при гриппе А(H1N1) характерно стремительное (в течение нескольких часов) развитие тяжелой дыхательной недостаточности, морфологический субстрат которой – формирование «гиалиновых» мембран в альвеолах из-за массивного повреждения альвеолокапиллярных мембран.

2. Развитие резко выраженной лейкопении в клиническом анализе крови в 1-й–4-й дни от начала заболевания в представленных клинических случаях предположительно может рассматриваться как критерий вероятности летального исхода.

3. Для острого респираторного дистресс-синдрома характерны весьма скудные данные физикального обследования легких на фоне тяжелого состояния пациента.

4. При тяжелом течении пневмонии, обусловленной *Klebsiella pneumoniae*, данные перкуторного и стетоакустического обследования чаще отчетливые и коррелируют с тяжестью состояния пациента.

5. При изучении показателей лейкоцитарного индекса интоксикации реактивный ответ нейтрофилов в большей мере снижен при пневмонии, обусловленной *Klebsiella pneumoniae*.

Литература

1. Taubenberger J.K. Influenza viruses: breaking all the rules Jeffery / J.K. Taubenberger, D.M. Morens // MBio. – 2013. – Vol. 4, № 4. – DOI: 10.1128/mBio.00365-13. <http://mbio.asm.org/content/4/4/e00365-13>
2. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections // James R. Gill, Zong-Mei Sheng, Susan F. Ely et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2010 Feb. – Vol. 134 (2). – P. 5.
3. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Грип та гострі респіраторні інфекції // Актуальна інфектологія. – 2014. – № 3 (4). – С. 123–191.
4. Morens D.M. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness / D.M. Morens, J.K. Taubenberger, A.S. Fauci // J. Infect. Dis. – 2008 Oct 1. – Vol. 198 (7). – P. 962–970, doi: 10.1086/591708
5. 2009 Pandemic influenza A (H1N1) pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States // Am. J. Pathology. – 2010, July. – Vol. 177, № 1, American Society for Investigative Pathology DOI: 10.2353/ajpath.2010.100115

6. Histopathological autoptic findings in 8 patients with pandemic influenza A (H1N1) pneumonia / H. Skalova, C. Povysil, J. Hofmanova et al. // *Patol.* – 2012. – Vol. 48 (3). – P. 161–164.
7. Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection / N. Nakajima, Y. Sato, H. Katano et al. // *Mod Pathol.* – 2012, Jan. – Vol. 25 (1). – P. 1–13. doi: 10.1038/modpathol.2011.125. Epub 2011 Aug 26
8. Патологическая анатомия гриппа А/Н1N1 / А.Л. Черняев, О.В. Зайратьянц, Н.И. Полянко и др. // *Архив патол.* – 2010, май-июнь. – Т. 72, № 3. – С. 3–6.
9. Лискина И.В. Гистоморфологическая характеристика идиопатических интерстициальных пневмоний / И.В. Лискина, Н.Е. Моногарова // *Український пульмонологічний журнал.* – 2007. – № 4. – С. 37–43.
10. Фещенко Ю.И. Идиопатические интерстициальные пневмонии: классификация, дифференциальная диагностика / Ю.И. Фещенко, В.К. Гаврисяк, Н.Е. Моногарова // *Український пульмонологічний журнал.* – 2007. – № 2. – С. 5–11.
11. Острая интерстициальная пневмония / С.И. Авдеев, А.Л. Черняев // *Медицина неотложных состояний.* – 2006. – № 5 (6). – С. 24–27.
12. Новиков Н.Ю. Патоморфологические различия острого респираторного дистресс-синдрома первого и второго типа / Н.Ю. Новиков // *Клінічна та оперативна хірургія.* – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 88–90.
13. Follow-up after acute respiratory distress syndrome caused by influenza a (H1N1) virus infection / C.Jr. Toufen, E.L. Costa, A.S. Hirota et al. // *Clinics (San Paulo).* – 2011. – Vol. 66, № 6. – P. 933–937.
14. Salihefendic N. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) from endemic influenza A/H1N1: Prehospital Management / N. Salihefendic, M. Zildzic, S. Ahmetagic // *Med. Arch.* – 2015. – Vol. 69, № 1. – P. 62–63. – DOI:10.5455/medarh.2015.69.62-63
15. Acute respiratory distress syndrome and pneumonia: A comprehensive review of clinical data // T.T. Bauer, S. Ewig, A.C. Rodloff, E.E. Muller // *Clinical Infectious Diseases.* – 2006. – Vol. 43. – P. 748–756, CID 2006;43 (15 September) Clinical practice P. 748–756.
16. Глумчер Ф.С. Острый респираторный дистресс-синдром: определение, патогенез, терапия / Ф.С. Глумчер // *Мистецтво лікування.* – 2004. – № 9. – С. 30–35.
17. Mechanisms of neutrophil accumulation in the lungs against bacteria / Gayathriy Balamayooran, Sanjay Batra, Michael B. Fessler et al. // *Am. J. Respir. Cell Mol Biol.* 2010, Jul. – Vol. 43 (1). – P. 5–16. – Published online 2009 Sep 8. doi:10.1165/rcmb.2009-0047TR
18. ARDS and influenza A (H1N1): patients characteristics and management in intensive care unit. A literature review / S. Jaber, M. Conseil, Y. Coisel et al. // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* – 2010. – Vol. 29, № 2. – P. 117–125. – DOI:10.1016/j.annfar.2009.12.026
19. Standiford T.J. Therapeutic targeting of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome / T.J. Standiford, P.A. Ward // *Transl. Res.* – 2015. ? DOI:10.1016/j.trsl.2015.04.015.
20. Shtabnitskiy V.A. Acute respiratory distress syndrome: how to optimize oxygen transport and to improve prognosis / V.A. Shtabnitskiy, A.G. Chuchalin // *Ter. Arkh.* – 2014. – Vol. 86, № 11. – P. 115–122.
21. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination / G.R. Bernard, A. Artigas, K.L. Brigham et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149, 3 pt 1. – P. 818–824.
22. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition // *JAMA.* – 2012, June 20. – Vol. 307, № 23. – P. 2526–2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669
23. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with infectious pneumonia // M. Kojicic, G. Li, A.C. Hanson et al. // *Critical Care.* – 2012. – Vol. 16, is. 2: R46. <http://ccforum.com/content/16/2/R46>. P.9
24. Рекалова Е.М. Поражения легких в период пандемии свиного гриппа А (H1N1) 2009–2010 гг / Е.М. Рекалова // *Журнал Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.* – 2010, сентябрь. – № 3. – С. 42–48.
25. Acute respiratory distress syndrome: prevention and early recognition / Candelaria de Haro, Ignacio Martin-Loeches, Eva Torrents, Antonio Artigas // *Annals of Intensive Care.* – 2013. – Vol. 3, № 11. – <http://www.annalsofintensivecare.com/content/3/1/11>. PMC3639084. doi: 10.1186/2110-5820-3-11

Г.І. Граділь, Г.І. Губіна-Вакулік, О.І. Могиленець, Н.В. Анциферова, Л.М. Амеліна, І.С. Юрченко
ГРИП А (H1N1) pdm, ГОСТРИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ ДИСТРЕС-СИНДРОМ АБО ПНЕВМОНІЯ:
ПОРІВНЯЛЬНИЙ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ДВОХ ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ

Представлені клініко-лабораторні дані двох летальних випадків. У одному випадку у хворих на тлі грипу А(H1N1) pdm09 розвинувся гострий респіраторний дистрес-синдром, в іншому – негоспітальна пневмонія, обумовлена *Klebsiella pneumonia*. Описані клінічні прояви захворювань, а також патоморфологічні зміни, переважно в легенях. У порівняльному аспекті дана характеристика морфологічним змінам в тканині легені у разі негоспітальної пневмонії, обумовленої *Klebsiella pneumonia* і гострим респіраторним дистрес-синдромом при грипі. Проведений клініко-патоморфологічний аналіз летальних результатів, аналіз критеріїв синдрому системної запальної відповіді і показників, що характеризують лейкоцитарний індекс інтоксикації під час перебування пацієнтів у палаті інтенсивної терапії. У обох пацієнтів значно підвищений лейкоцитарний індекс інтоксикації, індекс резистентності організму більшою мірою понижений при грипі, а реактивна відповідь нейтрофілів – при пневмонії, обумовленій *Klebsiella pneumonia*. Відмічені прогностичні несприятливі клініко-лабораторні чинники.

Ключові слова: грип А (H1N1) pdm09, гостре пошкодження легені, гострий респіраторний дистрес-синдром, негоспітальна пневмонія, обумовлена *Klebsiella pneumonia*, лейкоцитарний індекс інтоксикації, синдром системної запальної відповіді.

G.I. Gradil', G.I. Gubina-Vakulik, E.I. Mogilenets, N.V. Anciferova, L.M. Amelina, I.S. Yurchenko
INFLUENZA A (H1N1) pdm, ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME OR PNEUMONIA:
COMPARATIVE CLINICAL-MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF TWO LETHAL CASES

The article presents the clinical and laboratory data of the two fatal cases. In one of them developed acute respiratory distress syndrome on the background of the influenza A (H1N1) pdm09, in the other – community-acquired pneumonia due to *Klebsiella pneumonia*. There is detailed description of the clinical manifestations of disease. There was described pathologic changes mainly in the lungs. In a comparative perspective the characteristic morphological changes in the lung tissue in the community-acquired pneumonia due to *Klebsiella pneumonia* and ARDS caused by. Clinical and pathologic analysis of fatal outcomes, the analysis of the criteria of systemic inflammatory response syndrome and indicators characterizing leukocyte index of intoxication while in the intensive care unit patients were made. Both patients significantly increased leukocyte intoxication index, the index of resistance of the body is reduced to a greater extent with the flu, and the reactive response of neutrophils – pneumonia caused by *Klebsiella pneumonia*. Adverse prognostic clinical and laboratory factors was marked.

Key words: influenza A (H1N1) pdm09, acute lung injury, acute respiratory distress-syndrome, community-acquired pneumonia caused by *Klebsiella pneumonia*, leukocyte index of intoxication, systemic inflammatory response syndrome.

Поступила 20.11.15