

М.Б. Дашо, О.Б. Надрага, С.А. Лищенко

**ГРИП А: ПЕРЕБІГ, ТИПОВІ Й НЕТИПОВІ УСКЛАДНЕННЯ**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

У більшості пацієнтів грип, спричинений збудником А/Н1N1, характеризують як неускладнене фебрильне захворювання, яке, як правило, минає без лікування. Симптоми захворювання здебільшого аналогічні до симптомів сезонного грипу (кашель, біль у горлі, ринорея, біль голови, міалгія), відмінність полягає лише у діарейному синдромі, що виявляється досить часто (приблизно у 38 % пацієнтів з грипом А/Н1N1) і не є характерним для сезонного грипу. На сьогодні чітко визначено групи ризику осіб, у яких грип, зумовлений вірусом А/Н1N1, може перебігати тяжко, атипово чи спричинити серйозні ускладнення. Представлено клінічний випадок перебігу грипу у 17-річного хлопця, який пізно звернувся за медичною допомогою і відразу був госпіталізований у відділення інтенсивної терапії. У хворого було діагностовано вірусну двобічну атипову пневмонію, яка ускладнилася пневмотораксом, емболією легеневих артерій, інфарктом легень. Протягом 10 днів перебування його у стаціонарі, незважаючи на інтенсивну терапію та лікування специфічними противірусними препаратами, захворювання закінчилося летально.

**Ключові слова:** грип А, патогенез, клінічний перебіг, ускладнення.

Щорічно приблизно 5-20 % популяції людей у світі інфікується вірусами грипу, що призводить до значного зростання захворюваності і збільшення кількості смертних випадків у дітей і дорослих, які віднесені до груп ризику. Незважаючи на широке охоплення профілактичною вакцинацією населення у більшості розвинених країн, на сьогодні під час епідемій грипу хворіє майже 500 мільйонів людей, 250-500 тис. з яких помирає [1].

У 2009 р. людство охопила епідемія грипу, спричинена вірусом грипу А/Н1N1. Вважають, що цей вірус виник в результаті потрійного пересортування антигенної структури вірусу грипу; новий вірус містить гени вірусу грипу А людини, вірусів грипу свині і вірусів пташиного грипу [2, 3]. За даними низки спостережень за перебігом хвороби у пацієнтів, в яких підтверджено грип А/Н1N1, встановлено, що перебіг грипу можна охарактер-

изувати як неускладнене фебрильне захворювання, яке минає без лікування (в англійській літературі описують терміном: self-limited); симптоми його здебільшого аналогічні до симптомів сезонного грипу (кашель, біль у горлі, ринорея, біль голови, міалгія), а відмінність часто (у 38 % випадків) полягає лише у наявності діарейного синдрому [4].

На сьогодні, за даними вітчизняної і світової літератури, досить чітко визначено групи ризику осіб, в яких грип А/Н1N1 може перебігати тяжко або атипово. Згідно з «Протоколом діагностики та лікування нового грипу А/Н1N1/Каліфорнія у дорослих», до груп ризику щодо виникнення ускладнень належать: особи з хронічними захворюваннями дихальної, серцево-судинної систем та нирок, тяжкими імунодефіцитами, цукровим діабетом, вік від 60 років [5]. Тяжкий перебіг грипу часто пов'язаний з ускладненнями, до яких відносять первинні вірусні пневмонії, а також вторинні бактерійні ураження легень, спричинені стрептококом групи А, *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pneumoniae*, або ускладнення, що виникають у пацієнтів при загостренні фононих хронічних недуг.

Випадок захворювання на грип А, який ми вважаємо за обов'язкове донести до відома широкого загалу працівників практичної охорони здоров'я, вразив нас своїм трагізмом і призвів до роздумів над причинами летального вислід хвороби.

Юнак А., віком 17,5 років, лікувався у відділенні реанімації Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні з 28.10.2009 по 10.11.2009 р. Поступив наприкінці третьої доби від початку захворювання у тяжкому стані з вираженими ознаками дихальної недостатності та скаргами на високу температуру тіла, кашель з відходженням кров'янистого харкотиння, задишку, біль у грудній клітці, що посилювався при спробі глибокого вдихання.

У дитячому і підлітковому віці хлопець був схильний до ожиріння. Про це свідчать виявлені в стаціонарі депігментовані рубці від розтягнутої ожирінням шкіри.

## ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

За даними епіданамнезу, на час захворювання юнака в академічній групі більшість студентів хворіли на грип або інші респіраторні захворювання. З анамнезу з'ясували, що захворів гостро, за три дні до госпіталізації. У перші 2 дні недуги температура тіла сягала 38-39,5 °С, турбували нежить, загальна слабкість. На третій день захворювання виник вологий кашель з виділенням харкотиння, кількість якого збільшувалась, воно набувало рожевого кольору, поступово почала наростати задишка, біль у грудях.

При рентгенологічному обстеженні справа (мал. 1) в нижніх легеневиx полях виявлено зниження пневматизації (значне негомогенне затемнення), зліва спостерігалися численні вогнищеві тіні різної інтенсивності. В загальному аналізі крові виявлено лейкопенію, лімфоцитоз.



Мал. 1. Рентгенограма легень пацієнта на час госпіталізації.

Від першого дня перебування у стаціонарі пацієнту призначено препарат «Таміфлю» у дозі 75 мг двічі на добу. З моменту госпіталізації він отримував оксигенотерапію, антибіотики (цефпіром, левофлокс), глюкозо-сольові та колоїдні розчини, препарати мембранопротективної, муколітичної та неспецифічної протизапальної дії.

У динаміці хвороби загальний стан залишався стабільно тяжким. З результатів лабораторних обстежень найбільш виразні зміни спостерігалися у загальному аналізі крові: лейкопенія протягом перших 4 днів стаціонарного лікування ( $3,90 \pm 1,80$ ) Г/л при нормі (4,5-12,2) Г/л, абсолютна ( $0,92 \pm 1,71$ ) Г/л, при нормі (1,2-5,2) Г/л, і відносна лімфоцитопенія з підвищеним вмістом нейтрофілів і особливо паличкоядерних лейкоцитів. Надалі у периферичній крові зростала кількість лімфоцитів – ( $1,91 \pm 0,81$ ) Г/л, проте різко наростав нейтрофільний лейкоцитоз ( $13,85 \pm 4,70$ ) Г/л, поступово прискорювалась ШОЕ. У показниках коагу-

лограми протягом усього часу лікування хворого спостерігалось прискорення протромбінового часу, часу рекальцифікації плазми, підвищення рівня фібриногену в межах 4,8-7,8 г/л.

Динаміка кількості лейкоцитів і ШОЕ послужила підставою для зміни на 7-му добу лікування комбінації антибіотиків на максипін + авалокс. Упродовж усього періоду антибіотикотерапії хворий отримував протигрибкові препарати системної дії.

На 9-й день інтенсивного лікування стан хворого гостро погіршився через розвиток пневмотораксу правої легені. У пацієнта раптово посилилась задишка, наріс ціаноз. При аускультатії легень справа перестали прослуховуватись дихальні шуми. Рентгенологічне обстеження підтвердило наявність правобічного пневмотораксу. Хворому проведено дренування правої плевральної порожнини за Бюлау. При контрольному рентгенологічному дослідженні констатовано позитивну динаміку, яка виявлялась у розправленні легені зі збереженою структурою легеневиx полів при зниженій з обох сторін пневматизації легень. Проте рентгенологічне поліпшення стану після дренування не відтворилося позитивною динамікою клінічних проявів хвороби. Стан хворого прогресивно погіршувався. У нього посилювались прояви дихальної недостатності, у зв'язку з чим був переведений на ШВЛ.

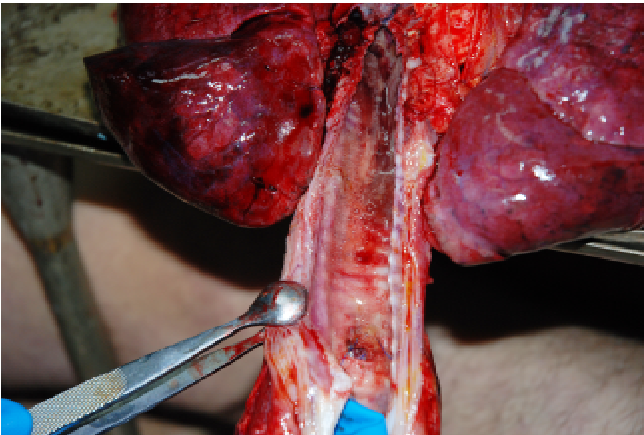
З цього часу протягом наступних 3 днів лікування зусилля стабілізувати стан хворого не увінчалися успіхом. Незважаючи на проведення респіраторної терапії (ШВЛ), параметри якої підвищували і корегували відповідно до наростання респіраторного дистресу, у пацієнта не вдалося компенсувати дихальну недостатність, нормалізувати показники сатурації крові. На 13-й день від моменту ушпиталення (16-й день хвороби) хворий помер.

Вірус грипу А було виявлено і підтверджено в сертифікованих лабораторіях МОЗ України та лабораторії ВООЗ (м. Лондон, Великобританія).

У результаті патоморфологічного дослідження виставлено діагноз: гостра респіраторна (морфологічно вірусна) інфекція: серозний трахеобронхіт з десквамацією та плоскоклітинною метаплазією епітелію, двобічна тотальна атипична пневмонія. Правобічний спонтанний пневмоторакс. Дренування правої плевральної порожнини за Бюлау. Тромбоз внутрішньорганних гілок легеневої артерії. Червоні інфаркти легень. Початкові прояви організації в альвеолах. Множинно-вогнищеві крововиливи у внутрішніх органах і головному мозку. Паренхіматозна дистрофія, повнокров'я, набряк строми внутрішніх органів. Набряк головного мозку. Безпосередньою причиною смерті визначено дихальну недостатність.

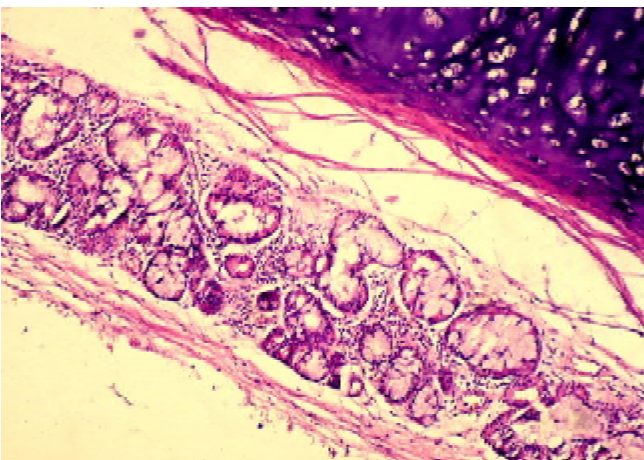
## ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

При патологоанатомічному дослідженні макроскопічно виявлено ознаки запалення. Слизова оболонка гортані, трахеї та головних бронхів була яскраво-рожевою з точковими червоними ділянками. В просвіті гортані, трахеї і головних бронхів знаходився сіро-коричневий слиз (мал. 2).



Мал. 2. Трахея, виражена десквамацію епітелію.

При мікроскопічному дослідженні цих органів одночасно з ознаками запалення спостерігались і ознаки репаративного процесу, що є характерним для тривалого захворювання дихальних шляхів. У трахеї було виявлено десквамацію епітелію на значному протяжі (мал. 3) та плоскоклітинну метаплазію в збережених епітеліальних пластах. У підслизовій основі – круглоклітинну інфільтрацію. Аналогічні зміни спостерігались і в бронхах, де епітелій на значному протяжі був зруйнований, а в збережених епітеліальних пластах виникли плоскоклітинна метаплазія та дифузна круглоклітинна інфільтрація підслизової оболонки.



Мал. 3. Трахея – десквамація епітелію на значному протяжі та плоскоклітинна метаплазія в збережених епітеліальних пластах.

Легені померлого були червоно-бордового кольору з гладкою блискучою поверхнею та більш темними, неправильної форми ділянками, нечітко відмежованими від оточуючих тканин. Вони різались з хрустом і були дифузно ущільнені. Шматочки з усіх часток легенів тонули у фіксуєчому розчині. При гістологічному дослідженні п'яти часток легенів виявлені зміни, характерні для інтерстиціального запалення з переходом процесу на альвеоли. Міжальвеолярні перегородки в багатьох ділянках були зруйнованими. Інтерстицій дифузно інфільтрований лімфоцитами та макрофагами. У просвітах альвеол виявлено численні еритроцити, гомогенну рожеву рідину та щільні гомогенні рожеві маси, що у вигляді тонкої смужки розташовувались на внутрішній поверхні альвеол і вільно лежали у просвітах. Окрім цього, були ділянки дистелектазів та фокальної емфіземи. Макро- і мікроскопічно виявлялись множинні вогнищеві субплевральні крововиливи та крововиливи в інтерстицій, тромбоз внутрішньоорганних гілок легеневої артерії та червоні інфаркти легень. Було помірно виражене інтраальвеолярне розростання пухкої сполучної тканини.

У наведеному випадку епіданамнез свідчив про наявність контактів з хворими на гострі респіраторні захворювання, а тривалість інкубаційного періоду захворювання, початок хвороби, клінічні симптоми були характерними для грипу. Впродовж перших двох днів хвороби ніхто не бачив загрозливих для життя провісників. Хворий отримував традиційні антипіретичні засоби та очікував одужання. Натомість стан хлопця почав швидко погіршуватися і виникли симптоми, які не були типовими для звичайного перебігу захворювання. Поява на 3-тю добу хвороби утрудненого дихання, інтенсивного болю в грудній клітці, рожевого харкотиння спонукали батьків хворого звернутись за медичною допомогою.

На сьогодні відомо, що вірус грипу передається інгаляційним шляхом і може поширюватися на відстань до декількох метрів через дрібні частинки аерозолі при чханні та кашлі. Вірус інфікує клітини епітелію дихальних шляхів, пік вірусної реплікації настає на 1-3-ю добу після інокуляції збудника, реплікація триває, за даними різних авторів, від кількох хвилин до 4-6 годин [6]. Ураження епітелію дихальних шляхів супроводжується некрозом епітеліальних клітин, набряком, вираженою запальною реакцією. В патологічний процес швидко залучаються нижні дихальні шляхи – бронхіоли і альвеоли. При виході зрілих



## ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

вірусів виникає масовий некроз клітин епітелію з клінічними проявами ураження трахеї, бронхів, який супроводжується токсемією. Картина гнійного та фібринозно-геморагічного трахеобронхіту обумовлена приєднанням бактерійної флори. Основною рисою репаративного процесу дихальних шляхів є метаплазія циліндричного епітелію слизової оболонки та судинної сітки, що найбільш інтенсивно проходить у трахеї. Зіставляючи клінічні прояви хвороби та макро- і мікроскопічні препарати патологоанатомічного дослідження, можна пересвідчитись, що саме так і відбувалось в описаному випадку.

За даними дослідження особливостей епідемії грипу в 1918 р. було встановлено, що гемаглютиніни деяких штамів вірусу грипу мають тропність першочергово до альвеолярного епітелію, в той час як інші «менш патогенні» штами в основному інфікують лише епітелій великих дихальних шляхів [7]. Проте було б помилкою зводити всі патоморфологічні зміни лише до вірусного ушкодження епітелію. У патогенезі тяжкого перебігу недуги одне з вирішальних значень має здатність імунної системи контролювати реплікацію вірусу, а також низка імуноопосередкованих механізмів і процесів, що призводять до ураження стінок кровоносних судин.

Тяжкість легеневого ураження, спричиненого респіраторними вірусами, залежить від альвеолярного антигенного навантаження й інтенсивності CD8 Т-клітинної відповіді імунної системи. CD8 Т-лімфоцити відіграють ключову роль у звільненні макроорганізму від вірусу, яке реалізується виділенням низки біологічно-активних субстанцій – перфоліну, CD95L, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ . Одночасно ці субстанції (першочергово IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) спричиняють і ушкодження легеневої тканини [7].

В імунокомпетентних осіб при попаданні відносно низько вірулентних штамів вірусу грипу відбувається належний контроль над реплікацією вірусу і лише незначна кількість віріонів проникає у просвіт альвеол. У пацієнтів з недостатністю адаптивного імунітету може виникнути неконтрольована реплікація вірусу до моменту розвитку адекватної адаптивної відповіді, що спричинить пізні чи змінені ураження легень. Водночас при інфікуванні імунокомпетентних осіб високо вірулентними штамами вірусу чи штамами з вираженим тропізмом до альвеолярного епітелію (що спричиняє значне антигенне навантаження) відбувається інтенсивна CD8 Т-клітинна імунна відповідь і тяжкі альвеолярні ушкодження [8].

Не менше значення в патогенезі змін, які виникають при грипі, відіграє ураження судинної системи внаслідок дії вірусу, продуктів порушеного обміну речовин, розпаду клітин, виділення медіаторів запалення, клітинних ферментів тощо. Це проявляється підвищенням проникності судин, ламкістю їх стінок, порушенням мікроциркуляції, що зумовлює появу у хворих носових кровотеч, геморагічної висипки на шкірі і слизових оболонках, крововиливів у внутрішні органи. Різке падіння тону судин призводить до виникнення венозної гіперемії шкіри і слизових оболонок, застійного повнокров'я внутрішніх органів, порушення мікроциркуляції та діapedезних крововиливів, іноді й до тромбозу вен, капілярів, судин великого калібру [4]. Крововиливи практично в усі внутрішні органи було виявлено при патологоанатомічному і гістологічному дослідженнях.

Гостра інтерстиціальна пневмонія, яка може розвинути при грипі, характеризується інтерстиціальними змінами, коли виявляються набряк в міжальвеолярній і міжлобулярній перегородках, перибронхіальній і периваскулярній тканині, а також розвитком мононуклеарної або плазматичної клітинної інфільтрації і проліферацією інтерстиціальної тканини легень вогнищового чи розповсюдженого характеру. Надалі процес переходить на альвеолярну тканину. Відбувається пропотівання рідини та проникнення формених елементів крові в альвеоли. Саме такі зміни виявлені патоморфологами в легнях хворого. Перехід від інтерстиціального до альвеолярного набряку легень є критичним для хворих на грип [9]. Можливо, що і в описаному випадку погіршення загального стану пов'язане саме з таким процесом.

Патологоанатомічною знахідкою для клініцистів виявився інфаркт легені, ділянка якого рентгенологічно відповідала зоні гомогенного затемнення і була трактована як правобічна нижньочасткова пневмонія (мал. 4). Імовірно, тромбоз легеневої судини великого калібру ще на догоспітальному етапі призвів до виникнення у розпал хвороби інфаркту легені, що клінічно маніфестувало болем у грудній клітці, дихальною недостатністю, виділенням геморагічного харкотиння. Хочемо зазначити, що чітких клінічних і рентгенологічних диференційно-діагностичних ознак інфаркту легені та тяжкої геморагічної пневмонії в літературі нами не знайдено.



Мал. 4. Ділянки інфаркту легені.

Зниження тонусу дрібних судин і підвищення їх проникності призводить до ранніх змін в легенях: набряку легеневої тканини та множинних крововиливів в альвеоли та інтерстицій легені [2, 9]. Розвиток такого патогенетичного механізму хвороби підтверджено як клінічно (геморагічне харкотиння, що відходило при кашлі), так і патоморфологічно.

Початкова лейкопенія та лімфоцитоз, характерні для грипу, спостерігалися і в нашого хворого. Підвищення рівня нейтрофільного лейкоцитозу з 5-6-го дня захворювання, за даними літератури, є прогностично несприятливою ознакою. Така динаміка даних лабораторних досліджень насторожила лікарів щодо можливого прогресування бактерійних ускладнень і була передумовою для зміни антибактерійних препаратів. Очевидно, що в описаному випадку зростання нейтрофільного лейкоцитозу було провісником розвитку грізного ускладнення – пневмотораксу, який визначив подальший перебіг хвороби.

При бактеріологічному дослідженні як харкотиння і виділень із трахеостомічної трубки, так і патоморфологічного матеріалу, жодна патогенна мікробна флора не була виділена. Тому зароджуються сумніви стосовно раціональності такої потужної антибіотикотерапії. Також є достовірні дані про вищу терапевтичну ефективність при атипівій пневмонії антибактерійних препаратів бактеріостатичної дії порівняно з бактерицидними антибіотиками [10].

На препарат «Таміфлю», відповідно до рекомендацій протоколів лікування грипу [5], даних літератури [7], лікарі поклали великі надії. ВООЗ рекомендує озельтамівір та занамівір (не зареєстрований в Україні) для лікування грипу А/Н1N1,

які діють як інгібітори нейрамінідази цього виду вірусу. Однак відомо, що в усьому світі у більшості інфікованих цим пандемічним вірусом спостерігаються типові симптоми грипу і повне одужання настає через 5-7 днів навіть за відсутності будь-якого медикаментозного лікування. Пацієнти, хвороба у яких перебігає без розвитку ускладнень, не потребують лікування противірусними препаратами. Тому особливе значення озельтамівір має для запобігання розвитку тяжкої форми хвороби і його пізнє застосування не завжди є доцільним, особливо на тлі тяжкої пневмонії, яка ускладнилась інфарктом легенів чи респіраторним дистрес-синдромом дорослого типу.

З літератури відомо, що схильними до розвитку тяжких форм грипу є молоді люди, у яких відсутній специфічний імунітет до епідемічного чинника [9]. У тяжко хворих на грип фоновими станами найчастіше є захворювання легень в анамнезі, куріння, ожиріння, гіпертонія, цукровий діабет. Як нам вдалося встановити з анамнезу хвороби, у підлітковому віці пацієнт страждав від ожиріння. У доступній нам літературі ми не знайшли чіткого пояснення причин такого патогенетичного зв'язку, але можемо його підтвердити цим клінічним випадком.

Отже, у представленому клінічному випадку відображено тяжкий перебіг грипу А (очевидно А/Н1N1, хоча антигенну структуру вірусу остаточно з'ясовано не було). Лікарі нашої клініки вперше зіткнулися з тяжкими характерними (вірусна інтерстиційна пневмонія) і нехарактерними (інфаркт легені) ускладненнями грипу. Відсутність чітких критеріїв щодо диференційної діагностики пневмонії та інфаркту легені зумовили труднощі у встановленні клінічного діагнозу і виборі адекватних методів лікування цих ускладнень. Тому на сьогодні важливим завданням є визначення критеріїв оцінки тяжкості грипу з метою прогнозування можливих ускладнень хвороби та оптимізації лікування ускладнених форм.

### Література

1. Задорожна В.І., Фролов А.Ф., Мойсеева Г.В. Імунопрофілактика грипу та її перспективи в сучасних умовах // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 3. – С. 67-71.
2. Андрейчин М.А., Копча В.С. Проблема грипу А/Н1N1/Каліфорнія: минуле і сучасність // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 4. – С. 5-19.
3. Андрейчин М.А., Малий В.П. Пандемічний грип А/Н1N1/Каліфорнія // Інфекційні хвороби. – 2009. – №4. – С. 103-128.
4. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1)

## ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Virus in Humans // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360, N 25. – P. 2605-2615.

5. Протокол діагностики та лікування нового грипу А (H1N1) – Каліфорнія у дорослих // Сучасні інфекції. – 2009. – № 2. – С. 10-113.

6. Swine influenza viruses: a North American perspective / Vincent A.L., Ma W., Lager K.M. et al.] // Adv. Virus Res. – 2008. – Vol.72. – P. 127-154.

7. Kuiken T., Taubenberger J.K. Pathology of human influenza revisited // Vaccine. – 2008. – Vol. 12, N 26, Suppl. 4. – P. 59-66.

8. Bruder D., Srikiatkachorn A., Enelow R.I. Cellular immunity and lung injury in respiratory virus infection // Viral Immunol. – 2006. – Vol. 19, N 2. – P. 147-155.

9. Бондаренко А.М. Грип А/Н1N1 – реалії та особливості // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 4. – С. 96-102.

10. Скипский И.М., Данциг И.И., Радченко В.Г. Эффективность антибиотиков при типичных и атипичных пневмониях в зависимости от их сочетания с глюкокортикостероидами // Клин. медицина. – 2007. – № 10. – С. 68-70.

### INFLUENZA A: CLINICAL COURSE, COMMON AND UNCOMMON COMPLICATIONS

M.B. Dasho, A.B. Nadraha, S.A. Lyshenyuk

*SUMMARY. In the World to date, most confirmed cases of pandemic influenza A infection have been*

*characterized by self-limited, uncomplicated febrile respiratory illness and symptoms similar to those of seasonal influenza (cough, sore throat, rhinorrhea, headache, and myalgia), but approximately 38 % of cases have also involved vomiting or diarrhea, neither of which is typical of seasonal influenza. However, some patients have been hospitalized with more severe disease. 17-year-old boy developed a sore throat, fever, cough, and nasal congestion. The patient's condition worsened, and he subsequently went into respiratory distress with diffuse pulmonary infiltrates. He was transferred to the intensive care unit, where he was intubated. Influenza A was isolated from a sputum specimen. In spite of intensive care the patient died of respiratory failure and multiple organ dysfunction syndrome on day 10. Autopsy revealed pulmonary edema, hemorrhage, pulmonary arteries thrombosis, exudation and focal lung infarction.*

**Key words:** influenza A infection, pathogenesis, clinical course, complication.

Отримано 08.06.2010 р.