

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2009
УДК 616/24-002-022.6/7+616.921.5-036.21]-097

І.Я. Господарський, О.І. Яшан, В.О. Панічев, Л.А. Грищук, Х.О. Господарська, Н.Г. Шпікула

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІРУСНО-БАКТЕРІЙНИХ ПНЕВМОНІЙ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ ГРИПУ А/Н1N1/КАЛІФОРНІЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Тернопільський обласний центр клінічної імунології та алергології, Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина»

Наведені клініко-імунологічні особливості перебігу вірусно-бактерійних пневмоній, які спостерігали у 34 хворих на грип А/Н1N1. Відмічено, що вірусно-бактерійні пневмонії мають чіткі анамнестичні, клінічні та лабораторні відмінності порівняно з типовими бактерійними пневмоніями, що дозволяє достатньо легко їх диференціювати навіть до отримання результату мікробіологічного підтвердження. Встановлено критерії, які дозволяють спрогнозувати тяжкий перебіг хвороби. Доведено, що у хворих з тяжким перебігом вірусно-бактерійної пневмонії, ефективно раннє призначення внутрішньовенного імуноглобуліну біовену у добовій дозі 2 мг/кг маси протягом 3-5 днів.

Ключові слова: грип А/Н1N1, ускладнення, вірусна пневмонія.

Вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів на сьогодні є найбільш поширеними інфекційними захворюваннями людей [1, 2]. В епідемічний період серед них грип займає від 78 до 83 % випадків, у міжепідемічний – 35-40 % [7]. На відміну від класичних, щорічних епідемій, приблизно двічі на століття людство стикається з так званими пандеміями – ситуаціями, коли спалах грипу охоплює практично всю планету.

За твердженням ВООЗ, зараз на земній кулі триває чергова пандемія грипу. Як усі попередні пандемії, у тому числі «іспанська» та «азіатська», цьогорічна має чимало особливостей. З осені 2009 р. пандемія розпочалася також і на території України, майже одночасно уразивши декілька областей Західної України. Вже станом на 12 листопада 2009 р. в країні було зафіксовано 1 млн 253 558 хворих на грип та інші ГРВІ, більше 65 тис. з них – госпіталізовані. У результаті епідемії померло 239 людей – переважно молоді особи віком від 18 до 45 років. Але передусім необхідно наголосити, що окрім каліфорнійського штаму Н1N1, в

Україні одночасно циркулюють ще декілька збудників ГРВІ – у тому числі інші збудники грипу (сезонний – теж А/Н1N1, типу В), парагрипу, РСВ, аденовіруси, ротавіруси, що суттєво утруднює діагностику [7].

За даними експертів, на каліфорнійський грип у світі переохворіло 442 234 особи, летальних випадків зафіксовано 6051. До речі, вчені зазначають, що вірус А/Н1N1 не настільки агресивний, як збудник пташиного грипу (H5N1), — смерть від якого було зафіксовано у 50 % випадків, а так званий свинячий грип призводить до смерті приблизно у 2 % випадків.

На сьогодні вже є достатня кількість робіт, присвячених особливості перебігу грипу, викликаного каліфорнійським штамом вірусу. Нашим завданням було виявити клініко-імунологічні особливості пневмонії, яка розвинулася як ускладнення цієї інфекції.

Матеріали і методи

Обстежено 34 пацієнти з вірусно-бактерійною позагоспітальною пневмонією, з них 12 – із перебігом пневмонії середньої тяжкості, 22 – з тяжким перебігом. Імунологічне обстеження проводили за допомогою моноклонових антитіл на проточному цитофлюориметрі Бекман-Култер (визначення CD3, 4, 8, 16, 54). Рівні імуноглобулінів класів А, М і G визначали за Манчіні. Обстеження проводили на 3-4-й день стаціонарного лікування (6-8-й день хвороби).

Результати досліджень та їх обговорення

Вік обстежуваних хворих був від 21 до 46 років, серед них – 15 жінок і 19 чоловіків. Вагітних жінок ми свідомо не залучали до аналізу через значні особливості функціонування імунної системи, що унеможливорює адекватне статистичне порівняння показників імунограми у зіставних групах.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При порівнянні перебігу вірусно-бактерійних пневмоній з класичними бактерійними відразу ж виділяються декілька особливостей:

- серед пацієнтів з вірусно-бактерійними пневмоніями практично відсутні люди старших вікових категорій (понад 60 років), у той час, коли у когорті типових позагоспітальних пневмоній вони складають до 50 %, а серед пацієнтів із тяжкими і дуже тяжкими пневмоніями – більше 80-85 %;

- зв'язок з перенесеною респіраторною інфекцією із ураженням верхніх дихальних шляхів. При цьому тяжкість ГРВІ, так само, як і рівень гарячки у різних хворих можуть суттєво відрізнятись;

- ранній розвиток пневмонії – переважно на 3-й, рідше – 4-й день хвороби (табл. 1);

- незначний і переважно непродуктивний кашель, що зовсім не виснажує пацієнта, як це має місце при бактерійній пневмонії, кашель підсилювався здебільшого на етапі розрешення пневмонії, хоча і далі залишався малопродуктивним;

- виразний дисонанс між самопочуттям хворих і об'єктивною тяжкістю стану – пацієнти з двобічним чи навіть субтотальним ураженням легенів суб'єктивно почувалися достатньо непогано аж до моменту зменшення показника сатурації нижче 93-94 %. У той же час, при бактерійних пневмо-

ніях, очевидно за рахунок впливу бактерійних токсинів, такого дисонансу не існує у переважній більшості випадків;

- переважний розвиток двобічного нижньочасткового ураження легень з подальшим поширенням процесу переважно правою легенею;

- відсутність лейкоцитозу у переважній більшості пацієнтів, у випадку тяжкого перебігу пневмонії – лейкоцитопенія у значної частини хворих (72,7 %);

- лімфоцитоз на початку хвороби, який зникає на 5-6-й день хвороби. У випадку тяжкого перебігу – розвиток лімфоцитопенії на тлі лейкоцитопенії. Така динаміка, як правило, передуює швидкому погіршанню стану і розвитку набряку легень;

- ранній розвиток набряку легень у випадку тяжкого перебігу пневмонії з наступним зниженням показників сатурації і потребою у штучній вентиляції легень;

- частий розвиток респіраторного дистрес-синдрому (у 27,3 % пацієнтів з тяжким перебігом пневмонії) та низька ефективність великих доз стероїдів, які зазвичай дієві при дистрес-синдромі;

- тяжкий перебіг і гірший прогноз пневмонії в осіб з надмірною масою тіла;

- вкрай низька ефективність антибіотиків.

Таблиця 1

Клінічні та імунологічні показники у хворих на вірусно-бактерійні пневмонії на 3-4-й день після госпіталізації залежно від тяжкості перебігу

Показник	Середня тяжкість (n=12)	Тяжкий перебіг (n=22)
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	92,3±12,1	118,4±16,2
Частота дихання, хв ⁻¹	20,2±3,1	31,4±5,0*
Потреба у ШВЛ	0 %	54,5 %*
Лейкоцити, абс. x 10 ⁹	6,82±1,14	3,80±0,92*
Лімфоцити, %	22,2±3,1 %	14,1±1,8 %*
Лімфоцити, абс. x 10 ⁹	1,50±0,19	0,53±0,12*
CD3, %	55,6±12,1 %	38,3±9,8 %
CD3, абс. x 10 ⁶	834±142	201±54*
CD4, %	33,3±11,1 %	32,1±6,7 %
CD4, абс. x 10 ⁶	499±121	170±73*
CD16/56, %	16,7 %	16,2 %
CD16/56, абс. x 10 ⁶	251±94	86±35
Необхідність в антибіотиках	1 антибіотик	Поєднання 2 антибіотиків
Ефективність захищених пеніцилінів і цефалоспоринів	Ефективні	Неефективні
Потреба у внутрішньовенних імуноглобулінах	Ні	Так
Летальність	0 %	45,5 %

Примітка: * – достовірна різниця з показником у групі середньої тяжкості (p < 0,05).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При порівнянні перебігу вірусно-бактерійної пневмонії у груп з різною тяжкістю його можна прийти до висновку про такі відмінності у пацієнтів з тяжким перебігом:

- достовірно вища частота дихання і частота серцевих скорочень;
- нижчі показники лейкоцитів і лімфоцитів;
- нижчі рівні Т-лімфоцитів, Т-хелперів (лише в абсолютних показниках);
- суттєва різниця у лікуванні та вислідах.

Зважаючи на незначну ефективність антибіотиків, як засобів етіотропної терапії, особливо у

хворих з тяжким перебігом, ми вирішили проаналізувати дієвість внутрішньовенних імуноглобулінів, застосувавши їх у дозі 2 мл/кг на добу протягом 3-5 днів (до стабілізації клінічної картини та показників гемограми). З метою лікування використовували препарат полівалентних імуноглобулінів для внутрішньовенного введення біовен (виробництва «Біофарма», Україна). Результати 12 хворих, у лікуванні яких були застосовані внутрішньовенні імуноглобуліни, були зіставлені з даними пацієнтів, які лікувалися тільки антибіотиками (табл. 2).

Таблиця 2

Клінічні та імунологічні показники у хворих на вірусно-бактерійні пневмонії з тяжким перебігом на 8-9-й день після госпіталізації залежно від етіотропного лікування

Показник після 5 днів терапії	Антибіотики (n=10)	Антибіотики+внутрішньовенний імуноглобулін (n=12)
ЧСС	112,1±23,3	98±14
ЧД	32,3±5,6	24,2±2,2
Необхідність у ШВЛ, %	100 %	20 %
Лейкоцити, абс. x 10 ⁹	3,25±1,11	4,40±0,89
Лімфоцити, %	9,2±1,21	18,1±2,35*
Лімфоцити, абс. x 10 ⁹	0,299±0,033	0,798±0,116*
CD3, %	25,5±3,4	32,3±4,2
CD3, абс. x 10 ⁶	76±6	258±33*
CD4, %	10,1±3,5	18,2±4,1
CD4, абс. x 10 ⁶	29±4	14±3*
CD16/56, %	12,6±2,8	12,8±2,2
CD16/56, абс. x 10 ⁶	27±3	10±2*
Рентген-динаміка через 5 днів	У 2 (20 %) – позитивна, У 4 (40 %) – без змін У 2 (20 %) – негативна	У 8 (66,7 %) – позитивна, У 4 (33,3 %) – без змін
Летальність, %	7 пацієнтів (70 %)	3 пацієнти (25 %)

Примітка: * – достовірна різниця з показником у групі без імуноглобуліну (p < 0,05).

Таким чином, у тій групі хворих, в яких застосовувався внутрішньовенний імуноглобулін, не спостерігалось подальше падіння показників вмісту лейкоцитів і лімфоцитів у ході лікування, не знижувалися рівні загальних Т-лімфоцитів, Т-хелперів. У цих пацієнтів спостерігалась сприятливіша динаміка рентгенологічної картини і суттєво нижча летальність. Характерно, що у пацієнтів, які отримували низькі дози внутрішньовенного імуноглобуліну (25-50 мл на добу), або ж отримали його занадто пізно (після 7-8-го дня госпіталізації або після 10-12-го дня хвороби), не спостерігали клінічного ефекту від призначення препарату.

У значної частини пацієнтів після введення препарату спостерігали небажані побічні ефекти, частота яких зростала після кожного наступного

введення (табл. 3). Відмічені ефекти не були сильно вираженими і небезпечними для життя. Саме тому вони не стали підставою для відміни препарату, зважаючи на життєві показання для його призначення. Надалі, з урахуванням високої частоти небажаних ефектів саме у цієї категорії пацієнтів, внутрішньовенне введення імуноглобуліну їм проводили після премедикації (1 мл дексаметазону і 1 мл димедролу внутрішньом'язово).

З урахуванням сказаного, можна припустити, що внутрішньовенні імуноглобуліни у пацієнтів з тяжким перебігом вірусно-бактерійної пневмонії чинять не стільки імунотропний вплив, скільки етіотропну (протівірусну) дію, зумовлюючи суттєвий вплив на клінічний перебіг захворювання, сприяючи позитивній динаміці лабораторних та

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рентгенологічних показників. Вплив на показники імунограми, очевидно, був опосередкованим і

зумовлювався зменшенням імуносупресивного пресингу збудників.

Таблиця 3

Найбільш часті небажані ефекти (%) при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну у хворих на вірусно-бактерійні пневмонії з тяжким перебігом (n=10)

Небажаний ефект	День введення		
	1-й	2-й	3-й
Озноб	20	40	100
Кропив'янка	0	20	40
Місцева гіперемія	0	0	20

Висновки

1. Вірусно-бактерійні пневмонії мають чіткі анамнестичні, клінічні та лабораторні відмінності порівняно з типовими бактерійними пневмоніями, що дозволяє достатньо легко їх диференціювати навіть до отримання результатів мікробіологічного підтвердження.

2. У пацієнтів з вірусно-бактерійними пневмоніями є чіткі клінічні, лабораторні (у тому числі імунологічні) критерії, які дозволяють спрогнозувати тяжкий перебіг хвороби.

3. У хворих з тяжким перебігом вірусно-бактерійної пневмонії ефективно раннє призначення внутрішньовенного імуноглобуліну біовену у добовій дозі 2 мг/кг маси протягом 3-5 днів.

Література

1. Возіанова Ж.І., Печінка А.М. ГРЗ – проблема з багатьма невідомими // Мистецтво лікування. – 2003. – № 5. – С. 6-11.
2. Возіанова Ж.І., Печінка А.М. Грип // Лікування та діагностика. – 2002. – № 2. – С. 23-30.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: Астропринт, 1999. – 603 с.
4. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммуная недостаточность (выявление и лечение). – М.: Медицинская книга, 2003. – 442 с.
5. Понякина И.Д., Лебедев К.А. Классификация типов и причин иммунной недостаточности // Физ. человека. – 2003. – Т. 29, № 3. – С. 147.
6. 05 November 2009 - Weekly swine flu update. – http://www.dh.gov.uk/en/PublicHealth/Flu/Swineflu/DH_107962.

7. Epidemiology and Diagnostics of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. – 2005. – V. 54. – P. 1-40.

8. H1N1 Flu: Infection Control. – <http://www.cdc.gov/h1n1flu/infectioncontrol>

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES OF VIRAL-BACTERIAL PNEUMONIAS COURSE IN THE PANDEMY OF FLU A/H1N1/ CALIFORNIA

I.Ya. Hospodarsky, O.I. Yashan, V.O. Panichev, L.A. Hryshchuk, Kh.O. Hospodarska, N.H. Shpikula

SUMMARY. Clinical and immunological peculiarities of viral bacterial pneumonias course, in 34 patients of H1N1 flu are described in article. It is noted, that the viral bacterial pneumonias have clear anamnestic, clinical and laboratory differences in comparison to typical bacterial pneumonias, that allows their clear differentiation even before the results of microbiological approval. Patients with the viral bacterial pneumonias have clear clinical, laboratory (including – immunological) criteria, which allow to predict the severity of the pneumonia course. Using of intravenous immune globulin in patients with severe grade of the bacterial pneumonia is effective in daily dose of 2 mg/kg during the first 3-5 days of illness.

Key words: flu A/H1N1, complications, viral pneumonia.