

В.В.Лютков<sup>1</sup>, Ю.В.Рудаков<sup>1</sup>, М.А.Харитонов<sup>2</sup>, М.К.Шишкин<sup>2</sup>, С.М.Сергеев<sup>3</sup>, В.В.Коцюба<sup>1</sup>,  
В.С.Засимов<sup>1</sup>, О.А.Зайцева<sup>1</sup>

## Фатальное течение гриппа А / Н1N1 / 09, осложненного генерализованной нозокомиальной инфекцией

1 – 442-й окружной военный клинический госпиталь Ленинградского военного округа: 191124, Санкт-Петербург, Суворовский пр., 63;

2 – Военно-медицинская академия: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

3 – Медицинская служба Ленинградского военного округа: 191124, Санкт-Петербург, Суворовский пр., 63

V.V.Lyutov, Yu.V.Rudakov, M.A.Kharitonov, M.K.Shishkin, S.M.Sergeev, V.V.Kotsyuba, V.S.Zasimov, O.A.Zaytseva

## A fatal case of swine flu (A / H1N1 / 09) complicated by generalized nosocomial infection

**Key words:** swine flu (A/H1N1/09), bacterial infection, respiratory distress-syndrome, multiorgan failure.

**Ключевые слова:** свиной грипп, пневмония, нозокомиальная инфекция.

Впервые аналогия между свиным и человеческим гриппом была проведена во время пандемии гриппа в 1918 г., когда свиньи заболели в то же самое время, что и люди. Идентифицировали вирус гриппа лишь 10 лет спустя – в 1930 г. В течение следующих 60 лет типом гриппа, встречающимся у свиней, был почти исключительно Н1N1. Однако между 1997 и 2002 гг. возникла новая разновидность 3 различных подтипов и 5 генотипов, получившая название Н3N2 [1]. Эти штаммы, полученные в результате мутации вирусов человека, свиньи и птицы, стали главной причиной свиного гриппа в Северной Америке.

Штамм А / *California* / 04 / 2009 был выделен в апреле 2009 г. и получил название от штата Калифорния (США). Позже были получены также А / *California* / 05 / 2009, А / *Texas* / 04 / 2009, А / *New York* / 19 / 2009 и др. В англоязычных источниках распространено сокращение нового штамма гриппа S-OIV: *Swine-Origin Influenza A (H1N1) Viruses*. Название этого подтипа вируса А происходит от 2 его главных поверхностных антигенов – гемагглютинина (Н подтип 1) и нейраминидазы (N подтип 1) [2].

Вспышка пандемического гриппа А / Н1N1 / 09 впервые была зарегистрирована в федеральном округе Мехико (Мексика), где в клиники обратились > 300 человек с симптомами острого вирусного заболевания дыхательных путей [3]. Согласно сводным данным, представленным Всемирной организацией здравоохранения, по состоянию на 15 ноября 2009 г. было зарегистрировано > 526 060 случаев подтвержденного пандемического гриппа А / Н1N1 / 09 в 206 странах и > 6 770 летальных исходов (летальность – 1,29 %) [4]. Но поскольку во многих странах подсчет заболевших прекращен из-за невозможности провести полноценный мониторинг всех случаев заражения, число подтвержденных случаев заболевания представляется значительно ниже реального.

22 мая 2009 г. пандемический грипп А / Н1N1 / 09 был зарегистрирован и в России. По состоянию на 2 ноября 2009 г. в РФ лабораторно были подтверждены 3 122 случая гриппа А / Н1N1 / 09. Помимо этого, зарегистрировано 19 летальных исходов, 14 из которых были верифицированы лабораторно [5].

У подавляющего большинства людей во всем мире при заражении гриппом А / Н1N1 / 09 развивается острое заболевание дыхательных путей. Инфекция распространяется воздушно-капельным путем. Инкубационный период длится 2–7 дней. В большинстве случаев (> 90 %) болезнь протекала без осложнений, полное выздоровление наступало в течение 1 нед. [6].

Однако в 30 % случаев фатального течения пандемического гриппа диагностируются вторичные бактериальные инфекции, основными возбудителями которых являются *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллинрезистентные штаммы. Самыми распространенными причинами смерти являются дыхательная недостаточность и рефракторный к проводимым врачом вмешательствам септический шок [7].

Приводим собственное наблюдение – случай смерти больного К. 19 лет, находившегося на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с 15.11.09 по 28.11.09.

Пациент поступил с жалобами на редкий кашель с мокротой темно-красного цвета, боль в правой половине грудной клетки, усиливающуюся при кашле и глубоком вдохе, выраженную слабость.

Анамнез заболевания: на фоне полного здоровья в период переезда из г. Ухты в Санкт-Петербург появились выше перечисленные симптомы. Самостоятельно принимал жаропонижающие средства без особого эффекта. Госпитализирован на 4-е сутки болезни (15.11.09).

При поступлении общее состояние больного было средней степени тяжести, температура тела – 36,0 °С, акроцианоз, число

дыханий – 24 мин<sup>-1</sup>. При дыхании правая половина грудной клетки отстаёт от левой. При перкуссии легких определяется притупление перкуторного звука над нижними отделами правого легкого, там же при аускультации – резко ослабленное дыхание с мелкопузырчатыми звучными влажными хрипами. Пульс – 95 мин<sup>-1</sup>, ритмичный. Тоны сердца глухие, ритмичные. Артериальное давление – 95 / 60 мм рт. ст. При рентгенографии органов грудной клетки от 15.11.09 была обнаружена инфильтрация в средней и нижней доле правого легкого (рис. 1а, 1б).

С диагнозом внебольничная вирусно-бактериальная билобарная сливная пневмония средней и нижней долей правого легкого тяжелого течения больной госпитализирован в ОРИТ. К исходу 1-х сут. с момента госпитализации состояние пациента резко ухудшилось: возникло угнетение сознания до степени оглушения, усугубилось расстройство гемодинамики и дыхания, в связи с чем были выполнены интубация трахеи и перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

В общем анализе крови при поступлении отмечалось наличие агранулоцитоза (лейкоциты –  $0,8 \times 10^9$  / л), палочкоядерного сдвига формулы крови влево – до 48 %, лимфопении – до 10 %, затем развились анемия (гемоглобин – 68 г / л; эритроциты –  $2,0 \times 10^{12}$  л), тромбоцитопения (тромбоциты –  $15,0 \times 10^{12}$  л), повышение СОЭ – 58 мм / ч. На фоне лечения количество лейкоцитов увеличилось до  $42,0 \times 10^9$  / л, а затем снизилось до  $8,3 \times 10^9$  / л,

содержание палочкоядерных нейтрофилов уменьшилось до 6 %, количество тромбоцитов возросло до  $96,0 \times 10^{12}$  / л.

В общем анализе мочи обнаруживались протеинурия (белок – 0,75–1,50 г / л), эритроциты – 50–250 в поле зрения; лейкоциты – 25 в поле зрения. В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 106 ед. / л, аспаратаминотрансферазы (АСТ) – 580 ед. / л, креатинфосфокиназы (КФК) – 2 150 ед. / л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 3 200 ед. / л, мочевины – 35,1 моль / л, креатинина – 387 мкмоль / л, калия – 7,2 ммоль / л, глюкозы – 8,6 ммоль / л, снижение общего белка – 53,7 г / л. В процессе терапии снизился уровень АЛТ до 34,1 ед. / л, АСТ – 47,5 ед. / л, КФК – 609 ед. / л, ЛДГ – 1 330 ед. / л, мочевины – 28,1 ммоль / л, креатинина – 188,1 мкмоль / л, калия – 5,0 ммоль / л, глюкозы – 6,4 ммоль / л, увеличилось содержание общего белка до 62,9 г / л.

Показатели кислотно-основного состояния и газового состава артериальной крови отражали прогрессирование дыхательной недостаточности: снижение рН с 7,35 (16.11.09) до 7,2 (28.11.09); уменьшение парциального напряжения кислорода в артериальной крови с 55 мм рт. ст. (16.11.09) до 30 мм рт. ст. (28.11.09); увеличение парциального напряжения углекислого газа с 45 мм рт. ст. (16.11.09) до 70 мм рт. ст. (28.11.09).

Показатели коагулограммы в динамике свидетельствовали о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого

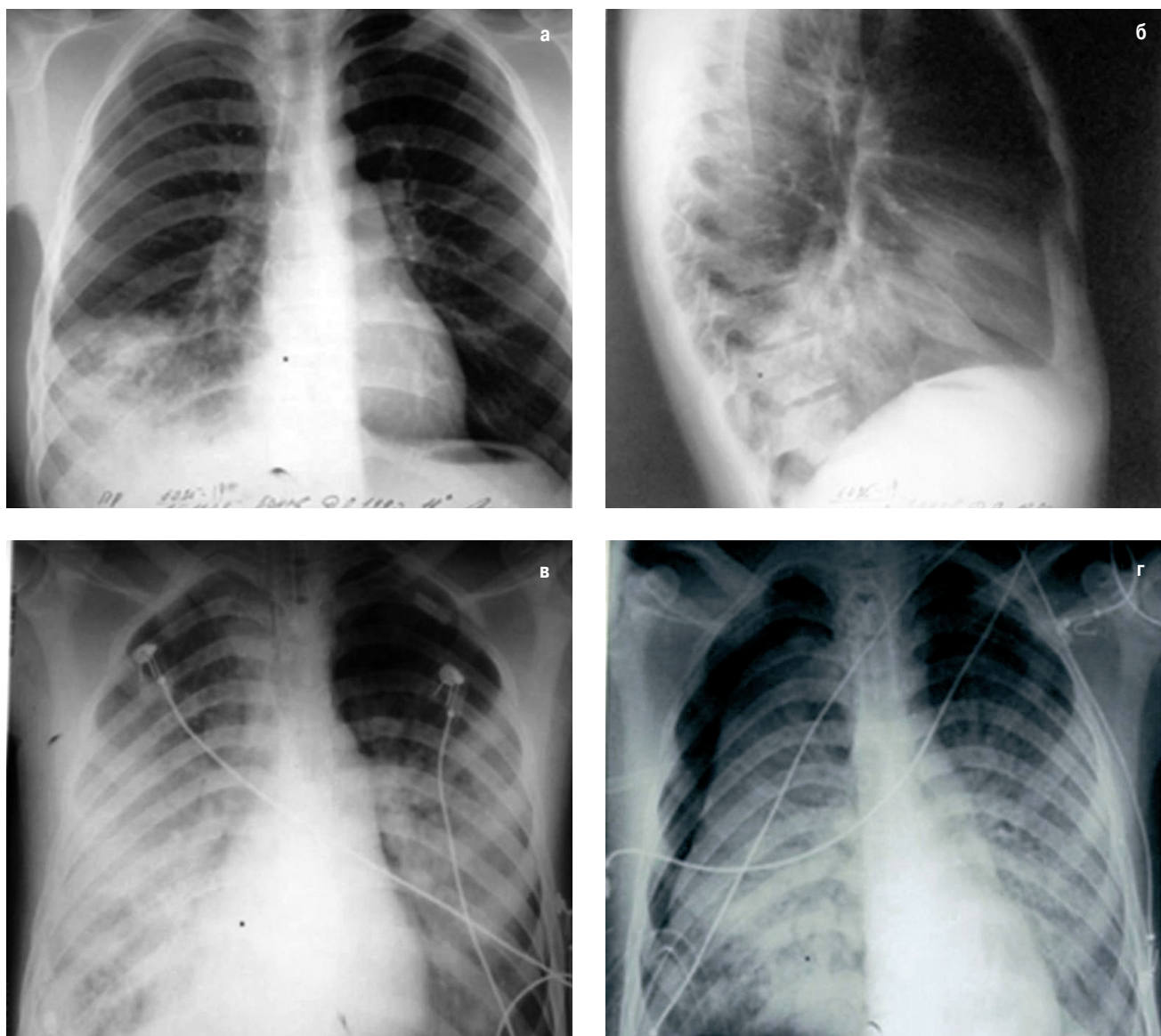


Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки больного К. 19 лет: а – прямая проекция; б – правая боковая проекция: инфильтрация в средней и нижней долях правого легкого; в – тотальная правосторонняя и субтотальная левосторонняя пневмония; г – 2-сторонний пневмоторакс

свертывания (ДВС). Результаты коагулограммы от 27.11.09 были следующими: активированное парциальное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 54,3 с, фибриноген – 3,37 г / л, протромбиновый индекс (ПТИ) – 46,7 %, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,63, время свертывания крови – 11 мин 20 с, длительность кровотечения – 2 мин 5 с. Показатели от 28.11.09 были такими: АЧТВ – 84,1 с, фибриноген – 1,03 г / л, ПТИ – 33,5 %, МНО – 2,08.

При иммуноферментном анализе сыворотки крови 25.11.09 был обнаружен титр антител к вирусам гриппа А (H1N1) S-OIV – 640. Согласно миелограмме от 16.11.09, костномозговой пунктат гипоклеточный, представлены все ростки кроветворения на всех стадиях созревания. В нейтрофильном ряду клеток наблюдается дисцитогенез, присутствуют клетки с уродливыми формами ядер со сниженным количеством специфических гранул в цитоплазме.

Анализ мокроты 19.11.09: *S. aureus* в титре  $1,5 \times 10^6$  КОЕ / мл. Бактериологическое исследование промывных вод из бронхов от 23.11.09: *S. aureus* в значительном количестве, *Streptococcus viridans* – единичное количество.

В серии электрокардиограмм регистрировались: синусовая тахикардия, нарушения процессов реполяризации миокарда в области левого желудочка сердца и появление в динамике неполной блокады правой ножки пучка Гиса. При эхокардиографии от 23.11.09 выявлялись: незначительная дилатация правого желудочка до 32 мм, утолщение митрального клапана сердца с митральной регургитацией I степени, выраженное утолщение трикуспидального клапана – возможно, за счет вегетаций с трикуспидальной регургитацией I степени.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости от 18.11.09, печень увеличена (правая доля – до 16,4 см, левая доля –  $10,4 \times 9,0$  см), поджелудочная железа, селезенка, почки без патологии, в правой плевральной полости обнаруживается значительное количество жидкости, в полости малого таза определяется небольшое количество свободной жидкости. УЗИ органов брюшной полости от 26.11.09: печень увеличена за счет обеих долей, структура однородная, повышенной эхогенности; селезенка увеличена в размерах, в верхнем полюсе, на границе с диафрагмой – участок сниженной эхогенности, без четких контуров, без капсулы, неоднородный по структуре, размером 1,6–1,7 см (абсцесс селезенки?). В правой плевральной полости после пункции обнаруживается до 150–200 мл жидкости, слева – неоднородная по структуре жидкость (до 1 000 мл), в малом тазу – умеренное количество жидкости. УЗИ от 27.11.09: со стороны печени, поджелудочной железы, почек – без существенной динамики; селезенка –  $12,0 \times 6,2$  см, определяется очаг размером  $1,9 \times 1,7$  см в диаметре, контуры более четкие; в левой плевральной полости лоцируется до 400 мл жидкости, в правой плевральной полости свободной жидкости нет.

По данным рентгенографии органов грудной клетки от 17.11.09 диагностирована тотальная правосторонняя и субтотальная левосторонняя пневмония (рис. 1в). По результатам от 26.11.09 обнаружен 2-сторонний пневмогидроторакс. После удаления жидкости из плевральных полостей сохраняется инфильтрация легочной ткани в обоих легких, в обеих плевральных полостях присутствует незначительное количество свободного газа (рис. 1г).

Больному проводилось лечение: массивная антимикробная терапия, карбапенемы (меронем по 1,0 внутривенно (в / в) каждые 8 ч в сутки в течение 2 дней, затем дарипрекс по 250 мг в / в каждые 8 ч в сут.) в комбинации с гликопептидами (ванкомицин по 1,0 г в / в каждые 12 ч в сутки) и респираторными фторхинолонами (авелокс по 400 мг в / в один раз в сутки); инфузионно-детоксикационная терапия (физиологический раствор и 5%-ный раствор глюкозы в / в в объеме из расчета 20 мл / кг в сут. под контролем центрального венозного давления и диуреза); инотропная терапия (допамин в дозе 5–10 мкг / кг / мин в / в), респираторная терапия (кислородотерапия со средней скоростью потока кислорода от 5–7 л / мин до 10 л / мин в зависимости от уровня оксигенации крови; ИВЛ в режиме принудительной вентиляции легких с управлением по давлению (*pressure control ventilation* – PCV) и установлением адекватного уровня положительного давления в конце выдоха (ПКДВ) 12–15 см водн. ст. под контролем показателей газообмена и механики дыхания) и нутритивная функция (гемодиализ, ультрагемофильтрация); эндобронхиаль-

ное введение сурфактанта-БЛ по 6 мг / кг дважды в сутки в течение 3 дней; иммунокорректирующая и заместительная терапия (антистафилококковая плазма, альбумин, препараты иммуноглобулинов, гепарин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, тромбомасса); симптоматическая терапия. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, на 13-й день с момента госпитализации (28.11.09) наступила смерть больного.

Таким образом, у молодого ранее здорового человека с очень тяжелой формой гриппа А / H1N1 / 09 (по данным серологического исследования от 25.11.09, титр антител – 640, также проведено посмертное вирусологическое исследование методом полимеразной цепной реакции к РНК вируса гриппа А (H1N1) S-OIV) развилось быстро прогрессирующее поражение нижних отделов респираторного тракта в виде вирусной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома со стойкой гипоксемией. Затем присоединились вторичные инфекционные осложнения: стафилококковая пневмония (анализ мокроты от 19.11.09: *S. aureus* в титре  $1,5 \times 10^6$  Кое / мл; бактериологическое исследование промывных вод из бронхов от 23.11.09: *S. aureus* в значительном количестве), сепсис (посмертно из крови выделены *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter gergoviae*), септический шок, почечная и полиорганная недостаточность, панкардит, гнойный энцефалит, инфаркт селезенки, правой почки, панцитопения (анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения), ДВС-синдром, полисерозит (2-сторонний экссудативный плеврит, асцит, перикардит), рецидивирующий пневмоторакс.

По результатам аутопсии вынесено заключение: причиной смерти больного К. 19 лет явилась 2-сторонняя вирусно-бактериальная пневмония (рис. 2, 3) вызванная гриппом типа А (H1N1) S-OIV. Заболевание осложнилось нозокомиальным синегнойным сепсисом, протекавшим в форме септикопиемии, с развитием



Рис. 2. Легкое больного К. 19 лет: гнойно-фибринозно-геморрагическая пневмония

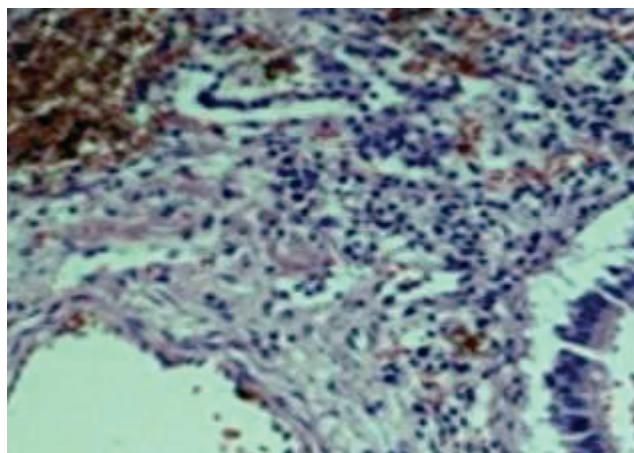


Рис. 3. Микропрепарат легких больного К. 19 лет: очаги некроза с перифокальными кровоизлияниями и гнойной инфильтрацией; окраска гематоксилином и эозином;  $10 \times 10$

острого полипозного эндокардита митрального клапана (рис. 4), гнойного энцефалита (рис. 5), апостематозного нефрита, инфаркта селезенки (рис. 6), правой почки, генерализованного васкулита, что и явилось непосредственной причиной смерти больного.

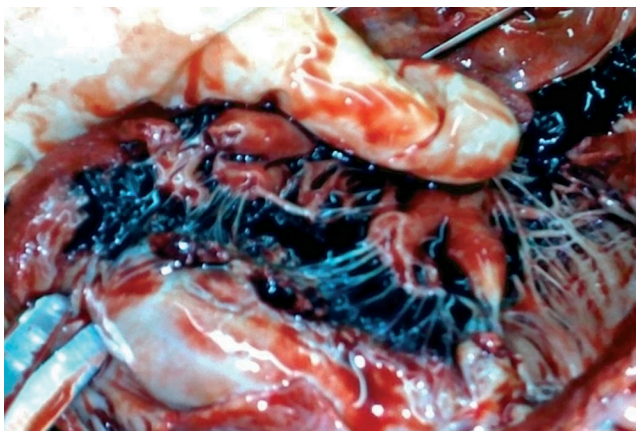


Рис. 4. Сердце больного К. 19 лет: полипозный эндокардит митрального клапана давностью около 1 нед.



Рис. 5. Головной мозг больного К. 19 лет: очаговые и субарахноидальные кровоизлияния, тромбоваскулит, кровоизлияния в веществе мозга, гнойный энцефалит, отек мозга

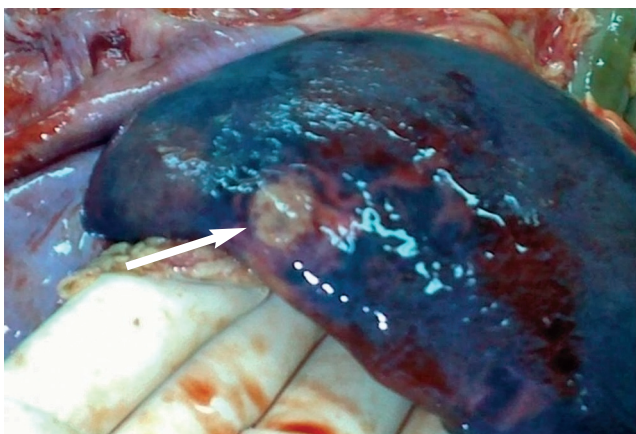


Рис. 6. Селезенка больного К. 19 лет: инфаркт селезенки

Данный случай демонстрирует пример фатального течения у ранее здорового молодого человека вирусно-бактериальной пневмонии с развитием вторичной нозокомиальной инфекции в виде сепсиса с мультиорганной недостаточностью, которая определила неблагоприятный исход. Пациент оставался рефрактерным ко всем современным методам интенсивной терапии в условиях многопрофильного специализированного лечебного учреждения.

## Литература

1. Варич Н.Л., Гутельман А.К., Шилов А.А. и др. Дифференцированное включение геномных сегментов в состав реассортантов вируса гриппа А при смешанной инфекции. *Вопр. вирусол.* 2009; 1: 7–11.
2. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гриппа, вызываемого пандемическим вирусом А / H1N1 / 09 / Синопальников А.И., Лещенко И.В., Козлов Р.В. и др. М.; 2009.
3. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in human. Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team. *N. Engl. J. Med.* 2009; 10: 1–10.
4. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2009; 58: 433–435.
5. Wood J. The 2009 influenza pandemic begins. *Influenza Other Respir. Virus.* 2009; 5: 197–198.
6. Osterhaus A., Openshaw P., Monto A. Influenza A (H1N1) pandemic: the right steps were taken / Science based arguments to support this statement. The European scientific group working group on influenza. Brussels, 22 Jan. 2010.
7. Методические рекомендации по лечению больных гриппом H1N1 (для врачей) / Рахманова А.Г., Полушин Ю.С., Яковлев А.А. и др. СПб.; 2009.

## Информация об авторах

Лютюв Владимир Викторович – д. м. н., заслуженный врач Российской Федерации, проф., полковник медицинской службы, начальник 442-го окружного военного клинического госпиталя Ленинградского военного округа; тел.: +7-812-271-87-61; факс: (812) 274-48-25; e-mail: info@hospital442.spb.ru

Рудаков Юрий Викторович – к. м. н., ведущий терапевт 442-го окружного военного клинического госпиталя Ленинградского военного округа; e-mail: rudakov\_yura@mail.ru

Харитонов Михаил Анатольевич – д. м. н., проф., зам. начальника 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии; тел.: +7-812-495-72-48; e-mail: micjul11@yandex.ru

Шишкин Михаил Константинович – к. м. н., доцент, преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии; тел.: +7-812-495-72-48

Сергеев Сергей Михайлович – к. м. н., главный терапевт Ленинградского военного округа; e-mail: info@hospital442.spb.ru

Кошуба Виктор Васильевич – начальник пульмонологического отделения 442-го окружного военного клинического госпиталя Ленинградского военного округа; e-mail: info@hospital442.spb.ru

Засимов Владимир Сергеевич – начальник центра анестезиологии реанимации, реанимации и интенсивной терапии 442-го окружного военного клинического госпиталя Ленинградского военного округа, главный анестезиолог-реаниматолог Ленинградского военного округа; e-mail: info@hospital442.spb.ru

Зайцева Оксана Борисовна – начальник патологоанатомической лаборатории 442-го окружного военного клинического госпиталя Ленинградского военного округа; e-mail: info@hospital442.spb.ru

Поступила 17.08.10  
© Коллектив авторов, 2011  
УДК 616.98-578.831-06