

ФГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра госпитальной терапии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

д.м.н., проф. Обрезан А.Г

« » _____

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ:

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ В ЭПИДЕМИЮ ГРИППА 2015-2016 ГГ ПО ДАННЫМ
ГОРОДСКОГО ЦЕНТРА ПУЛЬМОНОЛОГИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Выполнила студентка

Медведева М.В.

605 группы

Научный руководитель

д.м.н., проф. Куколь Л.В.

Санкт-Петербург

2017

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----------|
| Введение | 5 |
| Глава 1. Внебольничная пневмония (ВП) на фоне гриппа, её этиопатогенетические особенности, клиническое течение и методы диагностики | 9 |
| 1.1 Этиология вируса гриппа..... | 9 |
| 1.2 Эпидемиология вируса гриппа..... | 9 |
| 1.3 Патогенез вируса гриппа..... | 10 |
| 1.4 Внебольничные пневмонии..... | 11 |
| 1.5 Лабораторная диагностика..... | 17 |
| 1.6 Инструментальная диагностика..... | 19 |
| 1.7 Критерии тяжелого течения ВП | 21 |
| 1.8 Осложнения..... | 21 |
| 1.9 Вакцинация как метод профилактики развития ВП в период эпидемии гриппа..... | 24 |
| Глава 2. Исследование особенностей течения ВП на фоне гриппа и оценка исходов..... | 26 |
| 2.1 Характеристика группы пациентов с внебольничной пневмонией на фоне гриппа..... | 26 |
| 2.2 Оценка особенностей течения ВП от времени госпитализации..... | 29 |
| 2.3 Исследование и оценка клинического течения ВП на фоне гриппа..... | 31 |
| 2.4 Оценка исходов ВП на фоне гриппа..... | 37 |
| Глава 3. Определение основных закономерностей течения и исходов ВП на фоне гриппа..... | 40 |
| 3.1 Определение зависимости тяжести ВП от анамнестических и физикальных данных пациентов..... | 40 |
| 3.2 Определение зависимости тяжести ВП от наличия сопутствующих заболеваний различных систем органов..... | 42 |

| | | |
|-----|--|-----------|
| 3.3 | Определение зависимости тяжести ВП от клинико-рентгенологических особенностей..... | 43 |
| | Заключение..... | 46 |
| | Выводы..... | 49 |
| | Список литературы..... | 50 |

Список сокращений

АД – артериальное давление

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВП – внебольничная пневмония

ДН – дыхательная недостаточность

ДС – дыхательная система

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РТГА – реакция торможения гемагглютинации

ССС – сердечно-сосудистая система

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧД – частота дыхания

ЧП – чрескожная пульсоксиметрия

ЧСС – частота сердечных сокращений

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

СРБ – С-реактивный белок

PEEP - positive end expiratory pressure

Введение

Грипп-это острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусами различных серотипов. Несмотря на достаточно изученное течение заболевания, проблема гриппа остается актуальной и по сей день. Смертность в результате развития гриппа и его осложнений занимает первое место среди всех заболеваний инфекционной этиологии. [25]

На протяжении своей истории человечество неоднократно переживало пандемии гриппа. В XX веке специалисты отмечают три пандемии: в 1918, 1957 и 1968 годах. Начавшаяся в 1918 году в США и Китае пандемия, постепенно распространяясь по миру, привела к смерти 50 млн человек. Начало пандемии 1957 года в Китае и её распространение привели к смерти 4 млн человек. В последующую за ней пандемию 1968 года количество умерших составило 2 млн. [9]

В апреле 2009 года сотрудниками CDC были замечены первые случаи поражения вирусом гриппа А(Н1N1), впервые за многолетний перерыв в его активности. Вирус достаточно быстро распространялся по территории Америки и Евроазиатской территории, что послужило поводом ВОЗ объявить о начале пандемии гриппа. В период пиковой активности пандемии остро встал вопрос с осложнениями гриппа в виде вирусных и вирусно-бактериальных пневмоний, имевших крайне тяжелое течение и высокий уровень летальности. [21] По данным ВОЗ, к ноябрю 2009 года в 206 странах общее число людей с данным заболеванием составило 526 тыс человек, а количество умерших – 6,75 тыс человек [31]

Проводимые в США статистические исследования показали, что в 2010 году насчитывалось более 1 миллиона случаев госпитализаций по поводу внебольничной пневмонии, развившейся на фоне гриппа, и еще 7 тысяч случаев госпитализации по поводу гриппа, т.е. количество госпитализированных с ВП было на порядок выше. [66].

За последующие 2012-2013 годы в США смертность от гриппа и его осложнений составила 56,8 тыс случаев, из них 3,5 тыс человек умерли

непосредственно от гриппа, причиной смерти остальных 53,3 тыс стала вирусно/вирусно-бактериальная пневмония, развившаяся как осложнение гриппа [66].

Цель данной работы - исследование особенностей течения и исходов внебольничных пневмоний в эпидемию гриппа 2015-2016 гг. (по данным городского центра пульмонологии).

Задачи исследования:

1. Ретроспективное изучение и анализ данных пациентов, находившихся на лечении по поводу внебольничной пневмонии в 3-ем отделении городского центра пульмонологии в период эпидемии гриппа 2015-2016 гг.
2. Оценка особенностей течения ВП на фоне гриппа по анамнестическим, физикальным данным и результатам лабораторных, серологических и инструментальных методов исследований.
3. Анализ основных закономерностей течения и исходов ВП на фоне гриппа.

Объект исследования – истории болезни пациентов, проходивших лечение на базе Введенской больницы с декабря 2015 по февраль 2016 года.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе городского центра пульмонологии в Санкт-Петербурге. Вид исследований - ретроспективное, тип исследований - несплошное. Был произведен анализ историй болезни пациентов, находившихся на данной клинической базе и проходивших лечение в период эпидемии вируса гриппа с декабря 2015 по февраль 2016 года. Было отобрано 30 пациентов на основании следующих критериев включения:

-подтвержденные случаи заболевания вирусом гриппа.

Подтверждение осуществлялось с помощью РТГА и ПЦР

-наличие инфильтративных изменений, характерных для внебольничной пневмонии, при рентгенологическом исследовании

Критерии исключения:

-возраст младше 18 лет

-отсутствие изменений при рентгенологическом исследовании

Методы исследования:

1. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов, включающая в себя пол, возраст, ИМТ, курение, наличие сопутствующей патологии, вакцинация, время от начала заболевания до момента госпитализации, уровень лихорадки, АД, ЧП при поступлении, сроки госпитализации, переход на ИВЛ

2. Данные лабораторных методов исследования:

- клинический анализ крови с оценкой уровня лейкоцитов, лейкоцитарной формулы

- биохимический анализ крови: СРБ, креатинин, мочеви́на

-серологическая диагностика – РТГА и ПЦР

3. Данные рентгенологического исследования органов грудной клетки в первые дни госпитализации и перед выпиской с описанием распространенности инфильтративных изменений

4. Статистическая обработка

Статистическая обработка проводилась с использованием программ Exel и Statistica

Глава 1. Внебольничная пневмония на фоне гриппа, её этиопатогенетические особенности, клиническое течение и методы диагностики.

1.1 Этиология вируса гриппа

Возбудителями гриппа являются вирусы семейства Orthomyxoviridae. Семейство включает в себя род Influenzavirus, в котором выделяют 3 серотипа: А, В и С. Геном вируса представляет собой однонитевую РНК, в которой в зависимости от серотипа выделяют 7 (серотип С) и 8 сегментов (серотипы А и В). [44, 50]

Капсид состоит из нуклеопротеина (NP) и белков полимеразного комплекса (Р), являющиеся внутренними антигенами. Снаружи от капсида имеется липопротеиновая оболочка с расположенными на ней гликопротеинами: гемагглютинином (Н) и нейраминидазой (N), поверхностными антигенами. Поверхностные антигены же определяют подтип вируса и индуцируют продукцию специфических защитных антител. [50]

Серотип вируса А подразделяется на подтипы в зависимости от поверхностных гликопротеинов и отличается высокой степенью изменчивости. На данный момент выделяют 15 подтипов гемагглютининов (Н1–Н15) и 9 подтипов нейраминидаз (N1–N9). [35] Серотип А имеет наибольшее эпидемиологическое значение в связи с высокой степенью изменчивости и способностью к антигенной трансформации. [50] В серотипе вируса типа В выделяют 5 подтипов, которые отличаются большей стабильностью, нежели А. Серотип вируса С не подвержен изменениям, нейраминидаза у него отсутствует. [44]

1.2 Эпидемиология

Источник вируса является человек с начала инкубационного периода и по прошествии 5-7 дней после исчезновения симптомов. Механизм

передачи вируса - аэрозольный. Путь передачи - воздушно-капельный. Возможно заражение через предметы, загрязнённые выделениями больного [50]. Восприимчивость людей к вирусу гриппа высокая.

1.3 Патогенез вируса гриппа

Установлено, что вирус гриппа имеет тропность к эпителиальным клеткам. При попадании в организм он проникает в клетки цилиндрического эпителия слизистой оболочки дыхательных путей. [52] Поражённые вирусом гриппа клетки некротизируются, а затем отторгаются, что обуславливает токсические и токсико-аллергические реакции, индуцированные вирусными частицами и продуктами массового распада клеток. Выработка индукторов воспаления обуславливает развитие интоксикационного синдрома [50].

Основным звеном патогенеза вируса гриппа является кровеносная система, в частности, сосуды микроциркуляторного русла [20]. Повышение проницаемости стенки сосудов в результате токсического действия вируса и продуктов распада приводит к появлению геморрагического синдрома, отёку слизистой оболочки дыхательных путей, множественным кровоизлияниям в лёгкие и другие внутренние органы, что зачастую приводит к ДВС-синдрому.

В результате нарушений гемодинамики возникают дистрофические нарушения в миокарде, поражение ЦНС в виде отека мозга, внутричерепной гипертензии, нарушений работы вегетативной нервной системы [50].

Согласно исследованиям, проведенным Багатка С.С. и соавт., было выявлено, что вирус гриппа А обладает иммуносупрессивным действием. Являясь индуктором апоптоза лимфоцитов, он способствует развитию патологического апоптоза с дальнейшим снижением пролиферации и

дифференцировки лимфоцитов, что приводит к нарушению клеточного звена иммунитета и присоединению бактериальной флоры [34].

1.4 Внебольничные пневмонии

Наиболее опасным и часто встречающимся осложнением гриппа является внебольничная пневмония. [10]

Долгое время роль вируса гриппа в патогенезе ВП оставалась неясной: вызвана ли ВП непосредственно самим вирусом, либо её развитие связано с вторичной бактериальной инфекцией. Сложность заключалась в невозможности выделения возбудителя лабораторными методами диагностики, которые появились позднее, в 1993 году. [19]

Пандемия 1957 года дала возможность изучить этиологическую природу ВП. Было доказано, что в четверти случаев всех тяжелых ВП в качестве этиологического агента выступал исключительно вирус гриппа. Также было обнаружено, что в подавляющем большинстве случаев у пациентов с бактериальной ВП вирус являлся первичным возбудителем заболевания, а бактериальная инфекция присоединялась вторично. [19]

Частота развития ВП колеблется в зависимости от этиологии возбудителя. Наибольший процент при гриппе А (H3N2) и В – 26-30%, при гриппе А (H1N1) – от 15%. [5]

Вирусные пневмонии имеют значительную долю в структуре внебольничных пневмоний и стоят на 6 месте среди причин смерти, достигая 15-30% при тяжелом течении. [10, 47]

Согласно данным CDC и Американской ассоциации пульмонологов (American Lung Association), количество умерших за 2009 год составило 52,135 чел (15.7%), за 2010 год - 49,871 чел (15.0%), за 2011 год - 53,609 чел (15.7%), за 2012 год 50,623 чел (14.5%), за 2013 год 56,832 чел (15.8%), за 2014 год - 55,227 чел (22,1%). [61, 67]

Для пациентов с развившейся вирусной пневмонией в качестве осложнения течения гриппа характерны:

- молодой возраст
- курение в анамнезе
- ожирение
- наличие сопутствующей патологии в виде хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем
- сахарный диабет [21, 42, 68]

По данным ряда статистических исследований основную долю пациентов с установленной грипп-ассоциированной пневмонией составляют лица молодого возраста. По результатам анализа возрастной структуры больных вирусными пневмониями Говорина А.В. подавляющее большинство составили пациенты в возрасте 20-45 лет. Согласно исследованиям Федерального центра гигиены в возрастной структуре смертности преобладают лица в возрасте от 18 до 53 лет. [44]

Ожирение упоминается рядом авторов как фактор неблагоприятного течения внебольничной грипп-ассоциированной пневмонии. В частности, Ф.Т.Малыхин и соавторы в исследовании пациентов с избыточной массой тела пришли к следующим выводам: у пациентов, страдающих ожирением, чаще возникала необходимость в госпитализации и последующей интенсивной терапии, а также зафиксирован высокий уровень смертности. [26]. По данным исследования Тихоновой Е.П. и соавторов также отмечается значительная роль морбидного ожирения в тяжести течения и исходов внебольничной грипп-ассоциированной пневмонии: все пациенты с последующим летальным исходом имели 2-4 степень ожирения [36].

Сопутствующая патология сердечно-сосудистой, дыхательной систем органов отягощают течение гриппа, приводя к развитию вирусной пневмонии, её тяжелому течению, и, в ряде случаев, летальному исходу. Van Kerkhove и соавторы, проводя анализ факторов риска пациентов с

вирусными пневмониями в военном госпитале, выявили увеличение длительности лечения и тяжести течения пациентов с хронической патологией сердечно-сосудистой системы [68]. Результаты Sandoval C и соавт. также свидетельствуют о том, что пациенты с ХСН имеют повышенный риск госпитализации и увеличение длительности лечения [18]. В проведенных исследованиях Kuraí D. и соавторов среди всех изученных случаев сочетание ХОБЛ и вирусной пневмонии у пациентов явилось одной из основных причин смерти [60].

Институт вирусологии им. Д.И.Ивановского в результате анализа течения гриппа у группы пациентов определил признаки последующего его осложнения с развитием вирусной пневмонии: нарастание температуры тела или сохранение высокой лихорадки > 3 дней; появление одышки в покое или при физической нагрузке; цианоз, кровянистая или окрашенная кровью мокрота; боли в груди при дыхании и кашле; артериальная гипотония; изменение психического статуса [18].

Начало заболевания пациенты отмечают за 4-6 суток до поступления в стационар. Наиболее частыми симптомами являются: общая слабость, миалгия, головной боли, повышение температуры тела до 38-40°C, ощущение удушья, нехватки воздуха и сухой кашель [31].

Согласно современной классификации выделяют первичные вирусные и вирусно-бактериальные или вторичные бактериальные пневмонии [2].

Первичные вирусные пневмонии связаны непосредственно с развитием вирусной инфекции в организме. Возникают, как правило, в случаях поражения высоковирулентными штаммами. Первичные вирусные ВП чаще всего возникают у пациентов с хронической сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем органов, приводящей к застойным явлениям в легких. [4,5]

Вирусные ВП могут развиваться в двух направлениях: «молниеносные» геморрагические пневмонии, продолжающиеся 3-4 дня, с

высоким процентом смертности и более благоприятный вариант – интерстициальные ВП. [5]

Начало заболевания типично для гриппа. Через несколько дней состояние больного ухудшается, усиливается кашель, появляется одышка. В редких случаях наблюдается массивный гемофтизис. Иногда возникают боли в грудной клетке, связанные с поражением плевры, что встречается довольно редко. [5]

В последующие часы наблюдается нарастание одышки с развитием явлений дыхательной недостаточности. Появляется тахипноэ, тахикардия, цианотичность кожных покровов. Зачастую одышка сопровождается продуктивным кашлем с небольшим количеством вязкой мокроты и прожилками крови. При аускультации на начальной стадии выслушивается ослабленное дыхание, крепитация, инспираторные жужжащие сухие и свистящие хрипы в нижних отделах легких. В последующем хрипы распространяются на все легкие. При тяжелом течении заболевания появляются выраженная одышка, тахипноэ, цианоз, кровохарканье, в отдельных случаях развивается отек легких. [4]

В терминальной стадии на фоне выраженного тахипноэ дыхание и хрипы, как правило, не выслушивается. Зачастую диспноэ и эмоциональное возбуждение больного выражены настолько, что он не способен переносить кислородную маску [1, 4, 61]

Около 75 % пациентов с тяжелой ВП, развившейся на фоне гриппа, имеют вторичную бактериальную инфекцию. [4]

Причинами частого совместного действия вируса гриппа и бактерий являются: активная колонизация микроорганизмов, возникшая на фоне повреждения слизистой оболочки, угнетения клеточного звена иммунитета вирусом гриппа, нарушения мукоцилиарного транспорта. [1,57, 58]

По данным системного обзора литературы А.Г.Чучалина, ранее подтвержденным исследованиями ряда зарубежных и отечественных

авторов, наиболее значимую роль в качестве бактериального компонента вирусно-бактериальных пневмоний играют *Streptococcus pneumoniae* (48%), *Staphylococcus aureus* (19%) [1,46].

Для клинической картины вирусно-бактериальных ВП характерен интервал между появлением первых респираторных симптомов и вовлечением в патологический процесс легочной паренхимы, составляющий до 4 суток. В течение этого периода может наблюдаться мнимое улучшение состояния пациента. Заболевание начинается с продуктивного кашля со слизисто-гноющей или кровянистой мокротой, озноба, болей в грудной клетке по типу плевральных. В последующем прогрессируют явления дыхательной недостаточности, в момент манифестации которых, как правило, пациенты поступают в стационар. Наблюдается тахипноэ, цианотичность кожных покровов, диспноэ. [4,19]

При физикальном обследовании могут быть как признаки локальной консолидации с вовлечением одной или нескольких долей, так картина массивного поражения легочной паренхимы, что аускультативно проявляется диффузными сухими свистящими и жужжащими хрипами над всей поверхностью пораженного легкого. [4,5]

В зависимости от этиологии бактериального компонента вторичной бактериальной ВП могут наблюдаться те или иные отличия. Продуктивный кашель с гноющей мокротой наиболее часто наблюдается у пациентов с стафилококком, так же, как и кровянистая мокрота. Явления дыхательной недостаточности и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде артериальной гипотонии, тахикардии чаще возникают у пациентов с стафилококком в качестве бактериального компонента вирусно-бактериальной ВП. Также у пациентов данной группы чаще наблюдаются: бактериемия, экссудативный плеврит, сепсис, абсцесс легкого. [19]

Вторичная бактериальная внебольничная пневмония – одно из самых частых осложнений гриппа. Вторичная ВП имеет высокий процент летальности, составляющий 25% от всех летальных исходов, связанных с течением и осложнениями гриппа. [5]

Наиболее часто в качестве возбудителя вторичной ВП выступает пневмококк, реже - стафилококк. Реже встречаются *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pyogenes*, а также ряд грамотрицательных бактерий - *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*, и анаэробы - *Bacteroides spp.*. У пациентов с вторичной ВП тяжесть состояния, течение заболевания и его прогноз обусловлены природой бактериальной инфекции. Вирусный компонент не играет значительной роли, так как отсутствуют признаки вирусной инвазии в легочную паренхиму. [4]

На базе Первого МГМУ имени И. М. Сеченова было проведено сравнительное исследование особенностей течения вирусно-бактериальной ВП при присоединении пневмококка и стафилококка. По данным исследований присоединение стафилококковой инфекции чаще встречалось у лиц старшего возраста. ВП со стафилококковой инфекцией имеет более тяжелое течение, нежели пневмококковая. [19]

Стафилококковая ВП чаще возникает на фоне различных заболеваний: травмы грудной клетки, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая алкогольная интоксикация, эпилепсия.

Для вторичной бактериальной пневмонии характерен интервал от 4 до 14 дней между первыми клиническими симптомами и признаками повреждения паренхимы легкого более длительный, во время которого наблюдается улучшение состояния пациента. Первый этап развития – картина типичного гриппа, за которым следует период улучшения состояния пациента, второй этап – стремительное ухудшение состояния пациента после промежутка мнимого благополучия: вторая волна

лихорадки, боли в грудной клетке по типу плевральных, потрясающий озноб, продуктивный кашель с гнойной мокротой, реже наблюдается кровохарканье. Впоследствии развивается дыхательная недостаточность в виде цианоза кожных покровов, тахипноэ, диспноэ. [4]

В трети случаев вторичные бактериальные ВП не имеют характерного двухфазного течения и протекают без периода мнимого благополучия с наложением симптомов пневмонии на клиническую картину развернувшегося гриппа. Впоследствии развивается дыхательная недостаточность, проявляющаяся цианотичностью кожных покровов, тахипноэ, диспноэ. При физикальном обследовании выявляются признаки консолидации легочной паренхимы. При аускультации выслушиваются диффузные сухие жужжащие и свистящие хрипы [1, 4].

В зависимости от этиологии бактериального компонента вторичной бактериальной ВП могут наблюдаться те или иные отличия. Продуктивный кашель с гнойной мокротой наиболее часто наблюдается у пациентов с стафилококком, так же, как и кровянистая мокрота. Явления дыхательной недостаточности и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде артериальной гипотонии, тахикардии чаще возникают у пациентов с стафилококком в качестве бактериального компонента вирусно-бактериальной ВП. Также у пациентов данной группы чаще наблюдаются: бактериемия, экссудативный плеврит, сепсис, абсцесс легкого. [4]

1.5 Лабораторная диагностика

Для диагностики ВП используются следующие методы лабораторных исследований:

- 1) Клинический анализ крови
- 2) Биохимический анализ крови
- 3) Общий анализ мокроты

4) Серологические реакции и ПЦР

Показатели клинического анализа крови могут различаться в зависимости от вида ВП.

По результатам клинического анализа крови в случае первичной вирусной пневмонии у пациентов выявляют лейкоцитоз до 20 тыс/мл за счет повышения содержания зрелых нейтрофилов и палочкоядерных форм, в тяжелых случаях - лимфопению [6]. В общем анализе мокроты основными клеточными элементами являются мононуклеарные клетки. Следовательно, такая диссоциация между клиническим анализом крови и анализом мокроты свидетельствует в пользу вирусной этиологии [4].

В случае вирусно-бактериальной ВП число лейкоцитов колеблется в пределах от 1 до 30 тыс/мл за счет повышения зрелых и юных форм нейтрофилов. Также может наблюдаться лейкопения наблюдается с сопутствующей ей гранулоцитопенией. В анализе мокроты наблюдаются полинуклеарные лейкоциты даже у пациентов с выраженной лейкопенией по данным клинического анализа крови. Помимо этого, в мокроте наблюдается большое количество бактериальных клеток [4]

В клиническом анализе крови пациентов с вторичной бактериальной ВП наблюдается выраженный лейкоцитоз, либо лейкопения. Цитологическое исследование мокроты позволяет выявить большое количество полиморфно-ядерных лейкоцитов и бактерий, выстилающих всё поле зрения. Для верификации возбудителя используется окраска по Граму. [2,4,12]

Биохимические показатели крови являются, как правило, индикаторами тяжести течения заболевания: повышение С-реактивного белка, кальцитонина, креатинина, мочевины, креатинфосфокиназы и ЛДГ [2, 12]. На практике чаще всего для диагностики используются С-реактивный белок, креатинин, мочевина. Последний из них входит в критерии определения степени тяжести ВП по шкале CURB-65, BTS. [4,12]

Серологическая диагностика направлена на выяснение этиологии возбудителя. [63]

По данным центра CDC, полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией является надежным и своевременным методом выбора диагностики штамма вируса гриппа. [63] «Золотой стандарт» диагностики методом культивирования на питательных средах занимает несколько дней, что делает его малоприменимым в условиях развития эпидемии. Метод прямой иммунофлюоресценции имеет достаточно высокую чувствительность (93% по сравнению с полимеразной цепной реакцией обратной транскрипции по данным CDC), но довольно трудоемок и требует значительной технической оснащенности. В качестве материалов для исследования используются: мазки из зева, носа, носоглотки, возможно использование трахеобронхиальных аспираций у пациентов, находящихся на ИВЛ. [61]. Существуют экспресс - тесты, которые обеспечивают результат в течение 1 часа, но имеют низкую чувствительность (63%), что делает их недостаточно эффективными в условиях эпидемии [61].

1.6 Инструментальная диагностика

Основными методами диагностики являются рентгенография и компьютерная томография грудной клетки. [2]

Данные рентгенологического исследования органов грудной клетки имеют большую ценность, так как позволяют не только визуализировать инфильтративные изменения в легочной паренхиме, т.е. верифицировать диагноз ВП, но и оценить динамику развития патологического процесса, предположить прогноз, оценить эффективность лечения и остаточные изменения после. Помимо этого, рентгенологическая картина распространенности инфильтратов, наличия дополнительных изменений в виде плеврального выпота, полостей деструкции, помогает определить

степень тяжести заболевания, тактику ведения пациента и выбор медикаментозной терапии. [59]

Характерными изменениями на рентгенограмме являются: односторонние или двусторонние обширные инфильтративные затемнения, расходящиеся от корней легких. [63] Изменения, как правило, локализуются в средних и нижних отделах легких. В ряде случаев (у пациентов с H3N2 вирус-ассоциированной пневмонией) отмечают диффузное утолщение стенок бронхиол. [58]

Рентгенологический синдром «матового стекла» наблюдается в результате утолщения межальвеолярных перегородок, частичного заполнения альвеол воспалительным экссудатом и уменьшения объема альвеол. Встречается в 69% случаев [2].

Нередко наблюдаются пятнистые и узелковые инфильтраты в одном или обоих легких, а также междолевой плевральный выпот в небольшом количестве. [2, 64]

На компьютерной томограмме наблюдаются односторонние или двусторонние инфильтраты типа «матового стекла» или их консолидации, расположенные субплеврально или перибронхиально в средних и нижних отделах [12].

Согласно проведенным статистическим исследованиям О. М. Серебряковой и соавт. двустороннее поражение легких встречается чаще – в 53,6% случаев, нежели одностороннее – в 46,4%, и является признаком неблагоприятного течения пневмонии, а также входит в критерии ОРДС согласно Берлинской дефиниции 2011 года [15, 32]

Некоторые авторы отмечают различия в рентгенологической картине заболевания в зависимости от этиологии вирусной пневмонии. Ishiguro T и соавт. провели сравнительный анализ рентгенологических снимков вирусных пневмоний 2 серотипов вируса гриппа А (H1N1, H3N2) и серотипа В и сделали выводы о том, что для поражения вирусом серотипа

H1N1 более характерны обширные двусторонние затемнения, нежели для двух других. На рентгенограммах поражения вирусом серотипа H3N2 были в виде очагов консолидации с диффузным утолщением стенки бронхов. [57]

1.7 Критерии тяжелого течения ВП

Критериями тяжелого течения ВП являются:

1. Наличие острой дыхательной недостаточности
 - частота дыхания > 30 в мин
 - $SaO_2 < 90\%$
2. Гипотензия
 - систолическое АД < 90 мм рт. ст.
 - диастолическое АД < 60 мм рт. ст.
3. Многодолевое поражение легких
4. Нарушение сознания
5. Внелегочные очаги инфекции - менингит, перикардит
6. Анурия
7. Лейкопения ($< 4 \times 10^9/л$)
8. Гипоксемия - $PO_2 < 60$ мм рт. ст.
9. Гемоглобин < 100 г/л
10. Гематокрит $< 30\%$
11. Острая почечная недостаточность
 - креатинин крови $> 176,7$ мкмоль/л
 - азот мочевины $> 7,0$ ммоль/л [19]

1.8 Осложнения

Наиболее опасными осложнениями внебольничной грипп-ассоциированной пневмонии являются: острая почечная недостаточность, миокардит, менингит, менингоэнцефалит, сепсис, тромбоэмболия

легочной артерии, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, инфекционно-токсический шок, который может проявляться рядом синдромов – острой сердечно-сосудистой недостаточностью, геморрагическим синдромом, отеком мозга, острой почечной недостаточностью, синдромом полиорганной недостаточности, и, наиболее распространенные, – острая дыхательная недостаточность с развитием острого респираторного дистресс - синдрома. [1, 10, 33]

Острая дыхательная недостаточность – это состояние, при котором происходит нарушение поддержания оптимального газового состава крови, либо его достижение за счет усиленной работы внешнего дыхания, приводящей к снижению функциональных возможностей организма. [15]
Развивается, как правило, через 3-5 дней после начала заболевания [12]
Характерными признаками являются:

- 1) тяжелая одышка
- 2) тахипноэ
- 3) тахикардия
- 4) гипоксемия
- 5) гипотензия [2]

Острый респираторный дистресс - синдром - остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности (как компонента синдрома полиорганной недостаточности) вследствие нарушения структуры легочной ткани и уменьшения массы аэрированной легочной ткани. Может быть причиной как прямого (воспалительный процесс в легочной паренхиме), так и опосредованного действия (системная воспалительная реакция) вируса. [33]

Критериями ОРДС служат (согласно Берлинской дефиниции 2011 года)

1. Время возникновения: острое начало
2. Рентгенография: билатеральные инфильтративные изменения
3. Причина отека: дыхательная недостаточность не полностью объясняется сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью. Необходимы исследования для исключения гидростатического отека
4. Оксигенация: легкий $200 \text{ мм рт.ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ мм рт.ст.}$ при PEEP или CPAP $\geq 5 \text{ смH}_2\text{O}$, среднетяжелый $100 \text{ мм рт.ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ мм рт.ст.}$ при PEEP $\geq 5 \text{ смH}_2\text{O}$, тяжелый $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ мм рт.ст.}$ при PEEP $\geq 5 \text{ смH}_2\text{O}$ [15]

Выделяют 3 клинические стадии ОРДС:

I стадия (обратимая) – стадия острого повреждения легких. На рентгенограмме: полнокровие легких, усиление легочного рисунка, ячеистая деформация

II стадия – прогрессирующая дыхательная недостаточность. На рентгенограмме: уменьшение прозрачности легочного фона, невозможность дифференцировать легочный рисунок из-за множества очаговых затемнений, малоструктурность корней легкого,

III стадия – исходы ОРДС:

-полное выздоровление с восстановлением структуры легких;

-неполное выздоровление с развитием фиброза и нарушением функции легких

-летальный исход

На начальных стадиях наблюдается возбужденность пациента, тахикардия, тахипноэ, цианоз, участие вспомогательной мускулатуры, когнитивные нарушения, в дальнейшем – оглушение, гипоксемическая кома. [15, 33]

1.9 Вакцинация как метод профилактики развития ВП в период эпидемии гриппа

Вакцинация против гриппа проводится с целью снижения уровня заболеваемости и смертности. Доказано, что проведение вакцинации в периоды сезонного увеличения заболеваемости приводит к снижению количества заболевших на 77-80% [5,37]

Рядом авторов проведены исследования, согласно которым вакцинация также приводит к уменьшению количества случаев осложненного течения в виде ВП.

По данному вопросу Синопальниковым А.И. и Белоцерковской Ю.Г. были проведены исследования 2 групп пациентов: 1 группа – несезонная ВП, 2 группа – ВП во время эпидемии гриппа. Согласно полученным данным, в группе с несезонными ВП факт наличия вакцинации не имел влияния на тяжесть течения заболевания и последующий исход. В группе с сезонной ВП было выявлено, что у вакцинированных пациентов наблюдалось более благоприятное течение ВП, гораздо меньшее число осложнений и снижение уровня смертности.

Таким образом, можно утверждать, что предварительная вакцинация против вируса гриппа способствует снижению уровня заболеваемости ВП, а в случае её возникновения – меньшему количеству осложнений, более благоприятному течению и меньшему количеству летальных исходов. [37]

Вакцинация проводится следующим группам населения:

- пожилые пациенты
- пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы
- пациенты с патологией дыхательной системы, ХОБЛ и бронхиальная астма, в частности
- лица, имеющие контакт с больными в группе риска
- медицинский персонал [5]

Подводя итог первой главы, отметим следующее:

1. Внебольничная пневмония – наиважнейшее и опаснейшее осложнение гриппа.

2. Для пациентов с развившейся ВП в качестве осложнения течения гриппа характерен молодой возраст.

3. Ожирение является значимым фактором в течении ВП на фоне гриппа, приводящим к увеличению длительности лечения и вероятности развития летальных исходов.

4. Сопутствующие хронические заболевания различных систем органов играют важную роль, увеличивая риск развития летальных исходов, усугубляя течение ВП, следовательно, увеличивая длительность её лечения

5. Присоединение вторичной бактериальной инфекции усугубляет течение ВП на фоне гриппа

6. Для оценки течения, прогнозирования и определения тактики лечения ВП на фоне гриппа используются методы лабораторной диагностики, включающие в себя клинический анализ крови, ряд биохимических показателей крови (СРБ, мочевины, креатинин), серологическую идентификацию серотипа вируса гриппа. Основными методами инструментальной диагностики являются рентгенологическое исследование и компьютерная томография органов грудной полости

7. Наиболее частым осложнением ВП на фоне гриппа является ОРДС

8. Предварительная вакцинация против вируса гриппа способствует снижению уровня заболеваемости ВП, а в случае её возникновения – меньшему количеству осложнений, более благоприятному течению и меньшему количеству летальных исходов.

ГЛАВА 2. Исследование особенностей течения и исходов ВП на фоне гриппа.

В 2015-16 гг. в Европе был отмечен рост заболеваемости вирусом гриппа в декабре 2015 года. В Российской Федерации рост заболеваемости зарегистрирован в первой половине января 2016 года с последующим пиком в конце января – начале февраля 2016 года. [18] Наиболее высокие показатели заболеваемости во время пика эпидемии наблюдались в Вологодской (236 на 100 тыс.), Тюменской (211 на 100 тыс.), и Архангельской (215 на 100 тыс) областях. В г.Санкт-Петербурге этот показатель составил в среднем 187 случаев на 100 тыс. населения. Наибольшие средние показатели заболеваемости в течение всей эпидемии отмечены в Центральном (139,8 на 10 тыс. населения) и Северо-Западном (151,2%) федеральных округах. Во время эпидемии число случаев внебольничных пневмоний составило 23 тыс. в Центральном регионе и 25,9 тыс. случаев в Северо-Западном, из них летальный исход наблюдался в 0,8%-1% случаев. Общее количество случаев заболеваний вирусом гриппа составило около 7,79 млн чел. [39]

Доминирующим вирусом гриппа на территории Российской Федерации в течение эпидемии 2015-2016 гг. являлся серотип А(Н1N1)2009. [39]

2.1 Характеристика группы пациентов с внебольничной пневмонией на фоне гриппа.

Ретроспективно исследовалась случайным образом отобранная группа из 30 пациентов, имевших в качестве осложнения течения гриппа внебольничную пневмонию (ВП). Наблюдаемая группа состояла из 17 мужчин (56,7%) и 13 женщин (43,3%). Следовательно, в исследуемой совокупности заболеваемость мужчин была выше заболеваемости женщин.

Данный факт соответствует общеизвестным сведениям о соотношении мужчин и женщин с ВП после перенесённого гриппа [48,49].

В исследуемой группе пациентов у 13 человек (43,3%) в анамнезе имеются сведения о курении, у 17 человек (56,7%), такие данные отсутствуют. Таким образом, некурящих пациентов в исследуемой группе оказалось больше, чем курящих. Данный факт, скорее всего, является особенностью исследуемой группы, связанной с её малочисленностью, так как большинство авторов [10,29] указывают на преобладание курящих в группах больных с ВП.

Существенное влияние на возникновение и течение ВП (постгриппозная пневмония) может оказать наличие или отсутствие вакцинации. В рассматриваемой группе все пациенты не вакцинированы. Таким образом, информация о роли профилактической вакцинации в развитии ВП подтверждается.

Проведённый анализ возрастного распределения пациентов с ВП после и во время инфекционного воздействия гриппа выявил следующий результат (рис. 1).

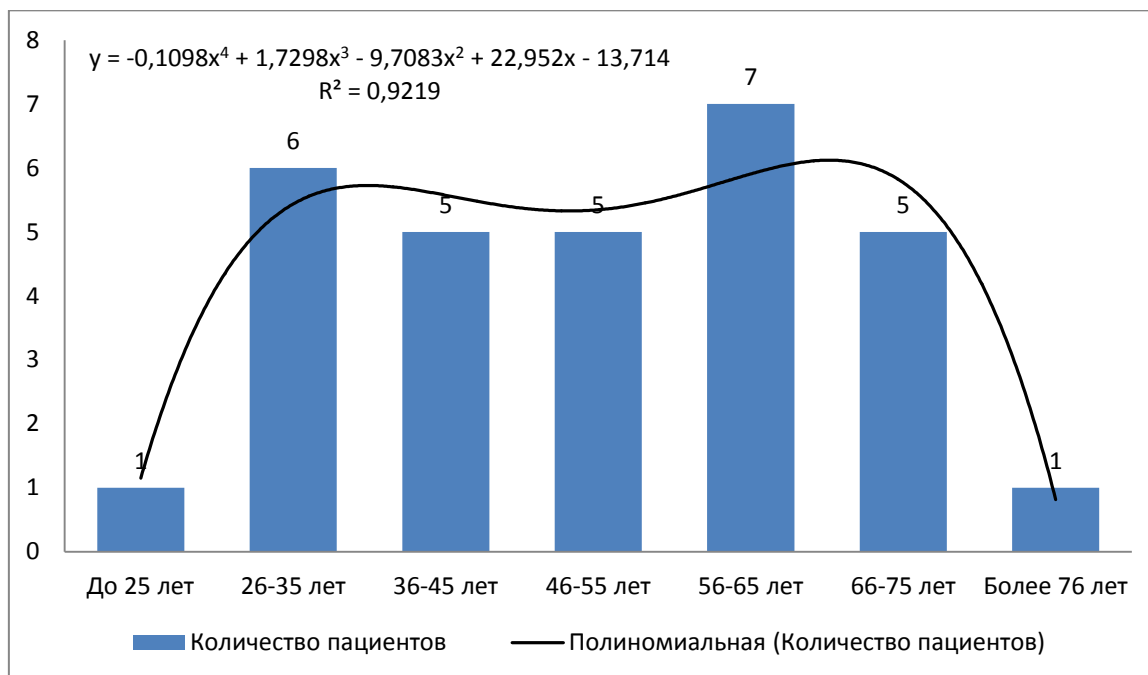


Рисунок 1. Особенности возрастного распределения пациентов с ВП

Согласно построенному на основании уравнения по данным диаграммы сглаживающему полиному имеется 2 экстремума: группы 26-35 лет и 56-65 лет. Таким образом, можно сделать вывод о зависимости заболеваемости ВП на фоне гриппа в исследуемой группе от возраста и данный факт хорошо согласуется с другими подобными работами [11].

Возможно, что степень тяжести ВП после или во время заболевания гриппом зависит от этиологии вируса [48]. В исследуемой группе пациентов наблюдается следующее распределение:

- Серотип H1N1 – 10 человек;
- Серотип H3N2 – 11 человек;
- Серотип В – 9 человек.

Таким образом, в исследуемой группе выявленные серотипы представлены практически эквивалентно и, следовательно, можно оценивать ВП на фоне гриппа, применительно к данной группе, как влияние инфекции гриппа на ВП без учёта серотипа вируса.

Анамнестический портрет больного с ВП всегда включает оценку сопутствующих хронических заболеваний. При ВП, в первую очередь, речь идёт о заболеваниях дыхательной системы (ДС) и степени дыхательной недостаточности (ДН). При этом не акцентируется степень ДН, а устанавливается факт её наличия. В случае рассматриваемой группы выявлено, что ДН отсутствовала у 14 (46,7%) и имела у 16 (53,3%) пациентов.

Следует заметить, что в исследуемой группе пациентов ни у одного представителя не наблюдалась ДН 2-3 степени.

2.2 Оценка особенностей течения ВП от времени госпитализации

Элементарный расчёт показывает, что средняя длительность госпитализации составляет $351/30=11,7$ койко-дней. Согласно [51], норматив средней длительности госпитализации пациентов

пульмонологического профиля составляет 14,9 койко-дней, а норматив средней длительности лечения ВП на базе стационара - 11-13 дней [44]. Таким образом, средняя длительность госпитализации пациентов в исследуемой группе меньше норматива средней длительности пребывания пациента и в пределах нормы средней длительности лечения ВП на базе стационара. Для дальнейшей оценки исследуемой группы примем за порог длительности лечения ВП в условиях стационара 12 дней, что соответствует среднему значению нормативного интервала.

Первым и важнейшим параметром, влияющим на срок стационарного лечения ВП, является время, прошедшее от начала заболевания до госпитализации [10,14,23]. В случае особенностей исследуемой группы установлено следующее (см. Таблицу 1).

Таблица 1.

Распределение пациентов в зависимости от времени от начала заболевания и по срокам их госпитализации

| Время от начала заболевания | Количество пациентов | Сроки госпитализации (n/%) | |
|-----------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------|
| | | Менее 12 дней | 12 и более дней |
| 1-3 суток | 11 | 7/63,6 | 4/36,4 |
| 4-6 суток | 15 | 9/60 | 6/40 |
| 7 суток и более | 4 | 1/25 | 3/75 |

Таким образом, чем больше времени прошло от момента заболевания до госпитализации, тем выше доля пациентов, находившихся в стационаре 12 дней и более, что превышает установленный норматив.

Многочисленными исследованиями [14, 25, 26] установлено, что ожирение – фактор, отягощающий течение ВП, и, следовательно, приводящий к увеличению длительности пребывания в стационаре.

Оценим зависимость сроков госпитализации от ИМТ в группе выбранных пациентов с ВП на фоне гриппа (см. Таблицу 2).

Таблица 2.

Распределение пациентов в зависимости от ИМТ и по продолжительности госпитализации

| Индекс массы тела (ИМТ) | Количество пациентов | Сроки госпитализации (n/%) | |
|-------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------|
| | | Менее 12 дней | 12 и более дней |
| Норма | 23 | 12/52,2 | 11/47,8 |
| Более нормы | 7 | 5/71,4 | 2/28,6 |

Как следует из полученных ретроспективных данных, 30% пациентов имели ИМТ выше нормы, однако 71,4% из них находилась на лечении в стационаре менее 12 дней. Данный результат расходится с известными выводами о влиянии ИМТ на сроки госпитализации при ВП. Объяснить этот факт можно, скорее всего, малочисленностью подгруппы пациентов с высокой ИМТ, а не особенностью ВП на фоне гриппа. Увеличение подгруппы позволит получить точный ответ на этот вопрос.

Последний рассматриваемый параметр, связанный со сроками госпитализации при ВП – наличие сопутствующих заболеваний. Ввиду малочисленности группы пациентов с ВП на фоне гриппа в качестве сопутствующей патологии рассмотрены патологии сердечно сосудистой системы и дыхательной системы. Полученные результаты представлены в Табл. 3.

Таблица 3.

Распределение пациентов в зависимости от сопутствующих хронических заболеваний и длительности госпитализации.

| Хронические заболевания | Количество пациентов | Сроки госпитализации (n/%) | |
|-------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------|
| | | Меньше 12 дней | 12 и более дней |
| Нет | 11 | 7/63,6 | 4/36,4 |
| Патология ССС | 12 | 5/41,7 | 7/58,3 |
| Патология ДС | 6 | 4/66,7 | 2/33,3 |
| Другие | 8 | 4/50 | 4/50 |

Большая часть пациентов с патологией ССС (58,3%) находилась на лечении в стационаре более 12 дней. Таким образом, можно сделать вывод, что наличие сопутствующей патологии ССС является фактором, усугубляющим течение ВП, и увеличивающим сроки пребывания пациентов в стационаре. Данный факт соответствует сведениям в научной литературе о влиянии сопутствующей патологии различных систем органов на сроки госпитализации [49].

2.3 Исследование и оценка клинического течения ВП на фоне гриппа.

Для оценки клинического течения ВП использовались следующие критерии синдрома системного воспалительного ответа [26]:

1. Лихорадка выше 38⁰;
2. Увеличение ЧСС более 90 уд/мин (тахикардия);
3. Увеличение ЧД более 20/мин (тахипноэ);
4. Изменения уровня лейкоцитов: лейкоцитоз или лейкопения. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево до незрелых форм.

Получены следующие результаты. Лихорадка выше 38⁰ наблюдалась у 21 пациента (70%), у 9 (30%) – субфебрильные значения. Увеличение ЧСС свыше 90 уд/мин отмечалось у 15 пациентов (50%), у 15 пациентов (50%) уровень ЧСС ниже 90 уд/мин. Увеличение ЧД свыше 20/мин отмечалось у 11 пациентов (36,7%), ниже 20/мин – у 19 пациентов (63,3%). Лейкоцитоз свыше 9*10⁹/л отмечался у 6 пациентов (20%), у 5 пациентов (16,7%) имелась лейкопения ниже 4*10⁹/л, у 19 (66,3%) уровень лейкоцитов находился в пределах 4-9*10⁹/л. У 10 пациентов (33,3%) количество незрелых форм нейтрофилов было выше 10%.

Таким образом, проявления синдрома системного воспалительного ответа имелись у всей исследуемой группы

Таблица 4.

Распределение пациентов от лихорадки по уровню ЧСС

| Лихорадка | ЧСС | |
|----------------------|------------|--------------|
| | До 90/мин | Более 90/мин |
| До 38 ⁰ | 4 (44,4%) | 5 (55,6%) |
| Выше 38 ⁰ | 10 (47,6%) | 11 (52,4%) |

Согласно данным таблицы, отсутствует выраженная связь между уровнем лихорадки и ЧСС. Это связано, возможно, с малочисленностью подборки, а также с тем фактом, что большинство случаев ВП в исследуемой группе носят вирусно-бактериальный характер, следовательно, наблюдаются невысокие абсолютные значения лабораторных (лейкоциты, СРБ) показателей

Таблица 5.

Распределение пациентов в зависимости от уровня лейкоцитов по температуре

| Лейкоциты | Температура | |
|------------|-------------|------------|
| | До 38 | Более 38 |
| Норма | 5 (26,3%) | 14 (73,7%) |
| Лейкоцитоз | 4 (66,7%) | 2 (33,3%) |
| Лейкопения | 1(20%) | 4 (80%) |

Согласно данным таблицы, отсутствует выраженная связь между уровнем лейкоцитов и температурой. Это связано, возможно, с малочисленностью подборки, а также с тем фактом, что большинство случаев ВП в исследуемой группе носят вирусно-бактериальный характер, следовательно, наблюдаются невысокие абсолютные значения лабораторных показателей

Таблица 6.

Распределение пациентов в зависимости от уровня лейкоцитов и по СРБ

| Лейкоциты | СРБ | |
|------------|------------|-----------|
| | До 50 | Более 50 |
| Норма | 11 (64,7%) | 6 (35,3%) |
| Лейкоцитоз | 5 (71,4%) | 2 (28,6%) |
| Лейкопения | 4 (66,7%) | 2 (33,3%) |

Согласно данным таблицы, отсутствует выраженная связь между уровнем лейкоцитов и СРБ. Это связано, возможно, с малочисленностью подборки, а также с тем фактом, что большинство случаев ВП в исследуемой группе носят вирусно-бактериальный характер,

следовательно, наблюдаются невысокие абсолютные значения лабораторных показателей

Таблица 7.

Распределение пациентов в зависимости от уровня лейкоцитов и по количеству незрелых форм

| Лейкоциты | Палочки | |
|------------|---------|-----------|
| | До 10% | Более 10% |
| Норма | 15 | 4 |
| Лейкоцитоз | 0 | 6 |
| Лейкопения | 5 | 0 |

При повышении уровня лейкоцитов возрастает количество незрелых форм нейтрофилов.

Важное значение при ВП имеет уровень такого биохимического показателя как СРБ. Величина концентрации СРБ является индикатором воспалительного процесса, по которому можно судить о степени его активности [10]. В исследуемой группе пациентов СРБ выше 50мг/л у 10 пациентов (33,3%), ниже 50 мг/л у 20 пациентов (66,7%). Следовательно, у большей доли пациентов уровень СРБ был ниже 50 мг/л, что говорит об умеренной активности воспалительного процесса.

Креатинин – биохимический показатель, который учитывается рядом авторов как один из критериев тяжелого течения ВП [30]. В исследуемой группе пациентов уровень креатинина выше нормы (60-90 мкмоль/л) у 14 пациентов (46,7%), в пределах нормы у 16 пациентов (53,3%). Исходя из этого, можно сделать вывод, что уровень креатинина у большей доли пациентов находится в пределах нормы, что свидетельствует о средней тяжести течения ВП.

Переход на ИВЛ является показателем тяжести течения ВП. В исследуемой группе случаи выраженной дыхательной недостаточности,

требовавшие перевода пациентов в реанимационное отделение для продленной ИВЛ, отсутствовали. Это обусловлено, скорее всего, особенностями исследуемой группы и её малочисленностью.

По данным отчета о заболеваемости гриппом и грипп-ассоциированными ВП за конец декабря 2015 года - февраль 2016 года в Введенской больнице, представленным заведующим отделением ОРИТ, Лариным Д.Г., в отделение интенсивной терапии и реанимации был госпитализирован 71 больной (11% от всех поступивших в стационар). Из приемного отделения поступило в ОРИТ - 43 пациента (60%), из отделений стационара – 28 больных (40%). Таким образом, можно сделать вывод о том, что в исследуемой группе пациенты имели преимущественно среднюю степень тяжести течения ВП, следовательно, переводение в ОРИТ не потребовалось.

Чрескожная пульсоксиметрия (ЧП) – показатель насыщения артериальной крови кислородом, проницаемости альвеоло-капиллярных мембран. В исследуемой группе уровень ЧП ниже нормы наблюдался у 8 пациентов (26,7%), у 22 (75,3%) в пределах нормы. Таким образом, в исследуемой группе у большей доли пациентов показатель ЧП находится в пределах нормы.

Рентгенологическое исследование – основной метод диагностики ВП.

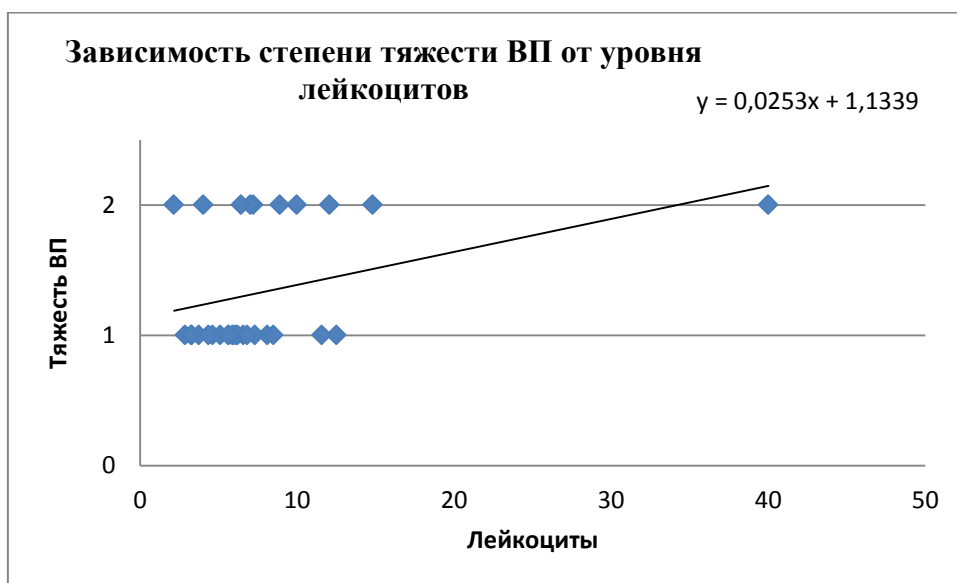
При проведении рентгенологического исследования данной выборки пациентов инфильтративные изменения в пределах 1-2 сегментов были выявлены у 14 из них (46,7%), изменения в 2 и более сегментах или носившие полисегментарный характер - у 4 пациентов (13,3%), инфильтрат с распространением на всю долю – у 10 пациентов (33,3%), инфильтративные изменения, распространившиеся на 2 доли и более – у 2 пациентов (6,7%)

Таким образом, наибольшую долю (46,7%) составили пациенты с инфильтративными изменениями в пределах 1-2 сегментов, а также

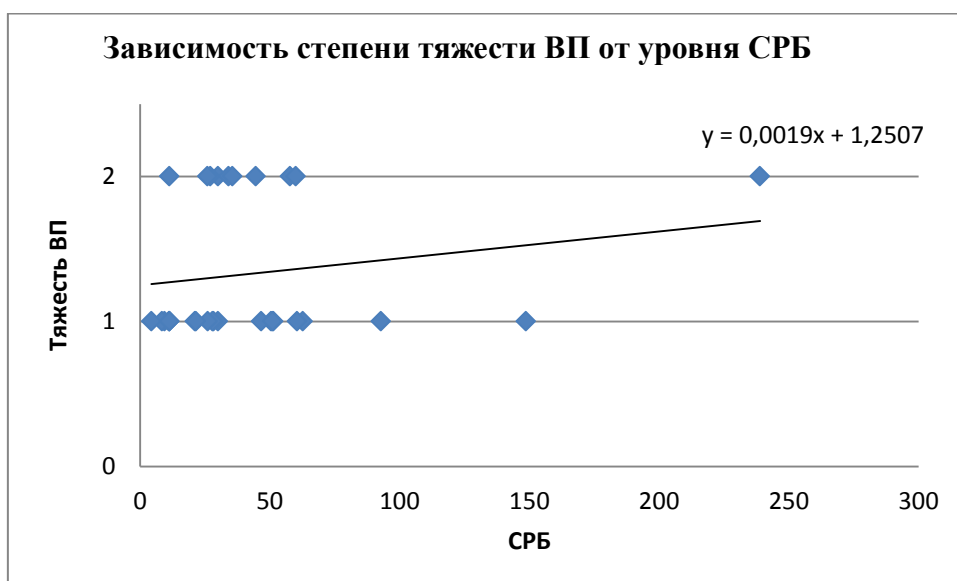
пациенты с долевыми инфильтратами (33,3%), что соответствует общеизвестным сведениям о рентгенологической картине ВП [1,33].

Корреляционный анализ клинико-анамнестических данных и лабораторных показателей

1. Коэффициент корреляции уровня лейкоцитов и степени тяжести - 0,358, прямая корреляционная связь слабая



2. Коэффициент корреляции СРБ и степени тяжести ВП - 0,181, корреляционной связи нет



3. Коэффициент корреляции времени от начала заболевания до госпитализации и степени тяжести - 0,148, корреляционной связи нет
4. Коэффициент корреляции степени тяжести и длительности госпитализации - 0,415, прямая корреляционная связь слабая
5. Коэффициент корреляции степени тяжести и ИМТ -0,25, отрицательная корреляционная связь слабая
6. Коэффициент корреляции исходов заболевания от сроков госпитализации - и времени от начала заболевания -0,227 и -0,37, корреляционной связи нет и отрицательная корреляционная связь слабая

Малые значения корреляций можно объяснить тем, что большая часть случаев ВП в исследуемой подборке носят смешанный вирусно-бактериальный характер, следовательно, значения показателей невелики

2.4 Оценка исходов ВП на фоне гриппа

Выделяется следующие варианты исходов ВП: полное разрешение или восстановление, остаточные явления, смерть. Для оценки исходов заболевания используется рентгенография и КТ, на основании которых можно сделать вывод о наличии или отсутствии структурных изменений ткани легкого после проведения медикаментозной терапии. Серотип вируса гриппа играет важную роль, так как каждый из них характеризуется превалированием того или иного исхода ВП на фоне вируса гриппа.

Таблица 8.

Распределение исходов ВП у пациентов в зависимости от этиологии
вируса гриппа

| Этиология вируса | Исход ВП | |
|---------------------|-------------------|--------------------|
| | Полное разрешение | Остаточные явления |
| H1N1 | 1 | 9 |
| H3N2 | 1 | 10 |
| B | 4 | 5 |

Смертельные исходы в исследуемой выборке пациентов отсутствуют. В исследуемой группе пациентов наибольшая доля полного разрешения ВП в исходе заболевания составили пациенты с серотипом вируса гриппа В.

По итогам исследования отметим следующее.

1. В исследуемой группе заболеваемость мужчин выше заболеваемости женщин (17 мужчин (56,7%) и 13 женщин (43,3%))

2. Некурящих пациентов в исследуемой группе оказалось больше, чем курящих (13 человек (43,3%) курит, 17 человек (56,7%) – нет)

3. В исследуемой группе отсутствуют вакцинированные пациенты

4. В возрастной структуре анализируемой подборки пациентов выделены две группы, составляющие наибольшую долю заболевших: 26-35 лет и 56-65 лет

5. По результатам анализа этиологической структуры вируса гриппа в исследуемой группе пациентов было выяснено, что серотипы H1N1, H2N3, В представлены практически эквивалентно

6. В исследуемой подборке пациентов средняя длительность госпитализации составила 11,7 койко-дней, что меньше норматива

средней длительности пребывания пациента и в пределах нормы средней длительности лечения ВП на базе стационара.

7. По результатам исследования было выяснено, что время от начала заболевания до момента госпитализации прямо пропорционально влияет на последующую длительность госпитализации

8. В исследуемой подборке пациентов не установлена взаимосвязь ИМТ пациентов со сроками госпитализации, что объясняется, возможно, малочисленностью подгруппы пациентов с высокой ИМТ

9. Сопутствующая патология ССС в исследуемой подборке влияет на длительность госпитализации пациентов, увеличивая её продолжительность.

10. По результатам анализа данных клинического анализа крови проявления синдрома системного воспалительного ответа имелись у всей исследуемой группы

11. По результатам анализа данных биохимического исследования крови (СРБ, креатинин) можно сделать вывод об умеренной активности воспалительного процесса в исследуемой группе пациентов и средней степени тяжести их состояния

12. В исследуемой группе случаи выраженной дыхательной недостаточности, требовавшие перевода пациентов в реанимационное отделение для продленной ИВЛ, отсутствовали.

13. В анализируемой подборке пациентов наибольшую долю (46,7%) составили пациенты с инфильтративными изменениями в пределах 1-2 сегментов, а также пациенты с долевыми инфильтратами (33,3%)

ГЛАВА 3. Определение основных закономерностей течения и исходов ВП на фоне гриппа

3.1 Определение зависимости тяжести ВП от анамнестических и физикальных данных пациентов

Степень тяжести ВП зависит от следующих анамнестических факторов:

- возраст пациента
- ИМТ
- время от начала заболевания до госпитализации

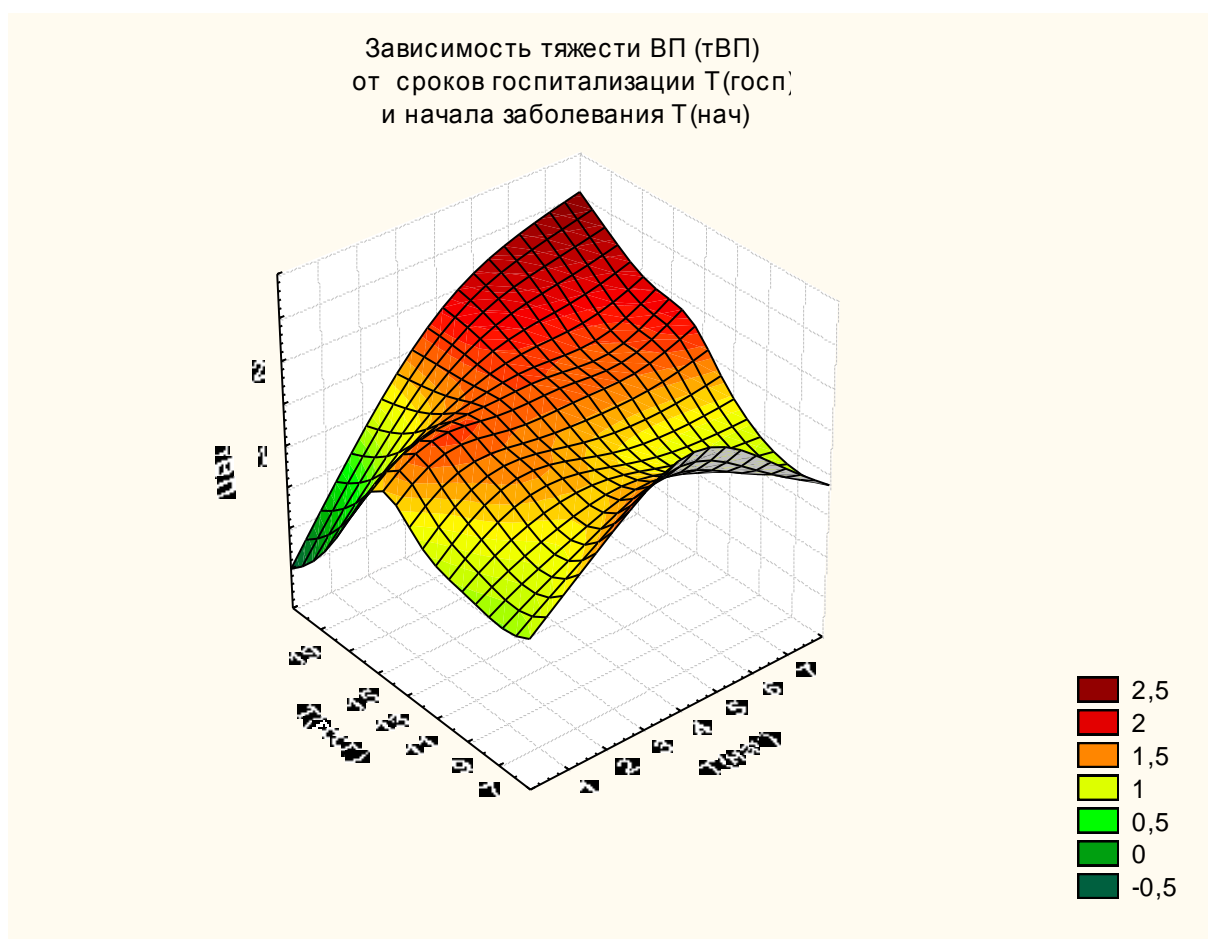


Рисунок 2. Определение зависимости тяжести ВП от сроков госпитализации и начала заболевания

Согласно графику поверхности, составленному в программе Statistica, степень тяжести ВП повышается в случае увеличения времени от начала заболевания, следовательно, увеличивается длительность госпитализации. Повышение степени тяжести ВП у пациентов, поступивших на 5-е сутки с момента начала заболевания может быть связано с тем, что, согласно мнению ряда авторов, в этот период времени (4-6 сутки) течение гриппозной инфекции осложняется ВП на фоне гриппа [29]

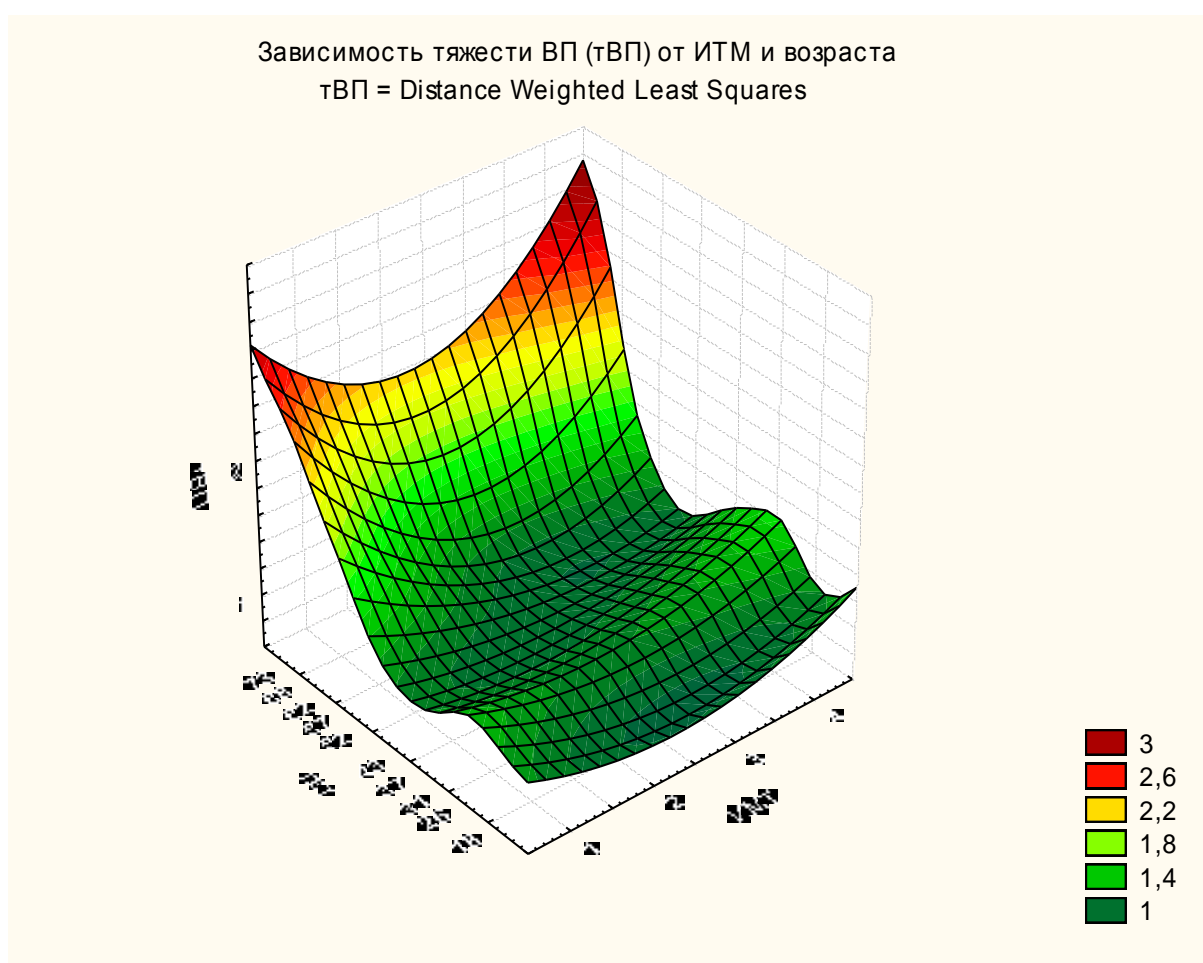


Рисунок 3. Определение зависимости степени тяжести пневмонии от ИМТ и возраста пациента

По данным графика поверхности можно сделать вывод о том, что по мере увеличения возраста пациентов степень тяжести ВП возрастает. Зависимость ИМТ и степени тяжести ВП не столь выражена в виду

малочисленности доли пациентов с ИМТ выше нормы в исследуемой подборке, но, тем не менее, прослеживается: по мере увеличения ИМТ степень тяжести ВП увеличивается.

3.2 Определение зависимости тяжести ВП от наличия сопутствующих заболеваний различных систем органов

Сопутствующие заболевания различных систем органов, в особенности дыхательной и сердечно-сосудистой систем, оказывают значительное влияние на течение ВП на фоне гриппа. Возраст пациентов является одним из самых значимых факторов, определяющих течение и прогноз заболевания, и входит в шкалы оценки тяжести ВП CURB-60/65 как один из критериев.

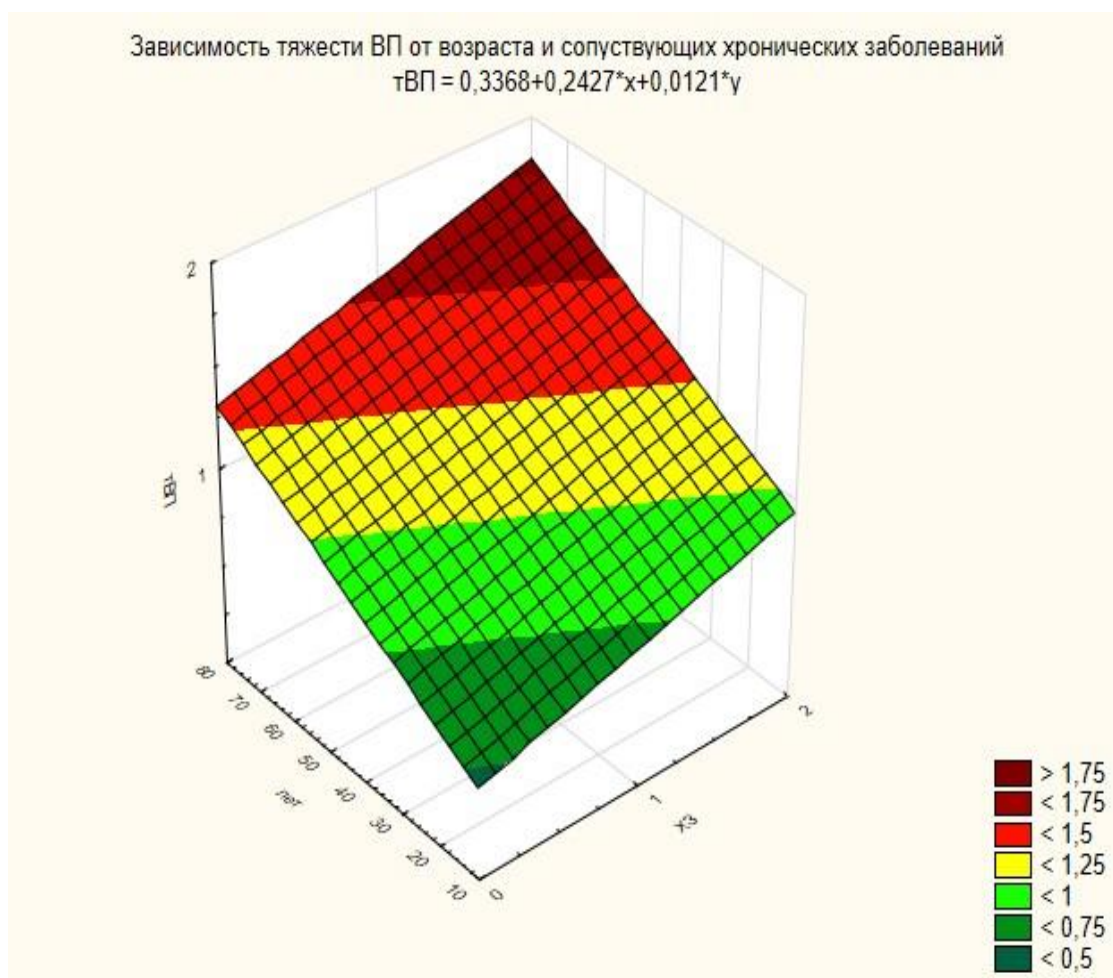


Рисунок 4. Определение зависимости степени тяжести ВП от возраста и сопутствующих заболеваний

Согласно линейному графику поверхности, тяжесть ВП возрастает с увеличением возраста пациентов и наличием у них сопутствующей патологии

3.3 Определение зависимости тяжести ВП от клинко-рентгенологических особенностей

Основными и наиболее показательными лабораторно-инструментальными методами диагностики ВП являются:

- клинический анализ крови (лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ)
- биохимический анализ крови (СРБ, мочевины, креатинин)
- серологическая диагностика и ПЦР
- рентгенография органов грудной клетки и КТ

Следовательно, перечисленные показатели могут служить идентификаторами тяжести ВП

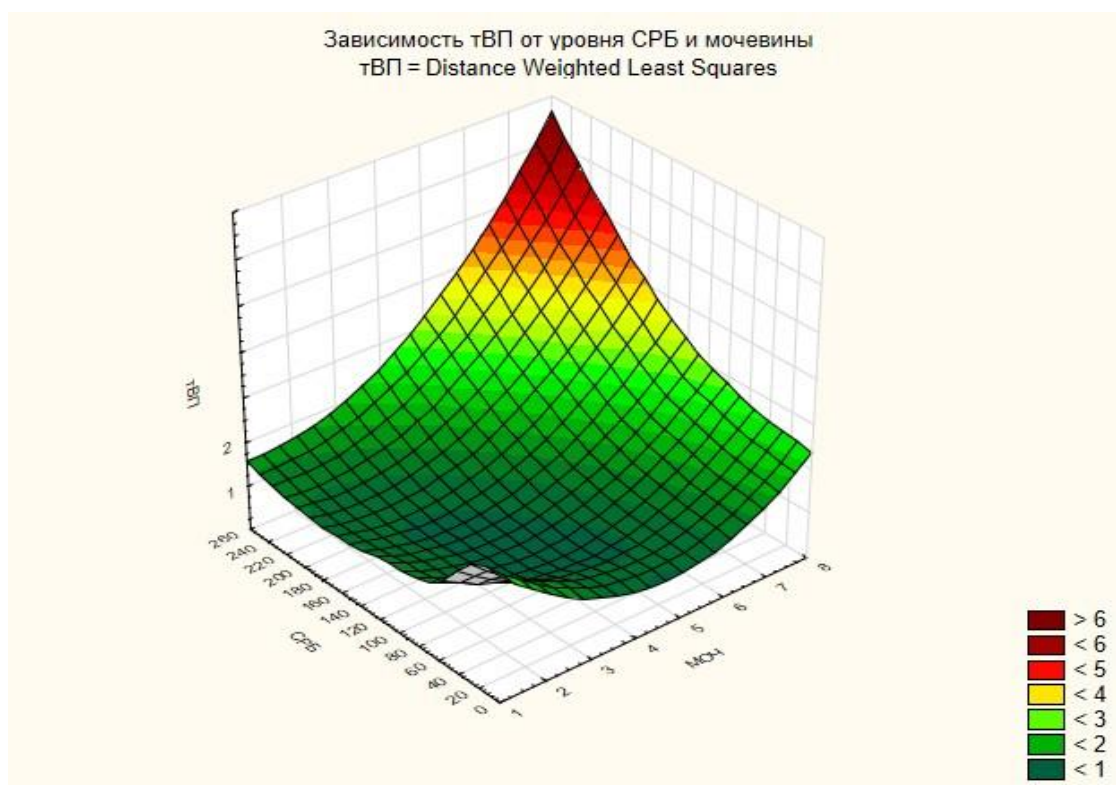


Рисунок 5. Определение зависимости тяжести ВП от уровня СРБ и мочевины

Согласно данным графика, показатели СРБ и мочевины действительно являются идентификаторами степени тяжести ВП

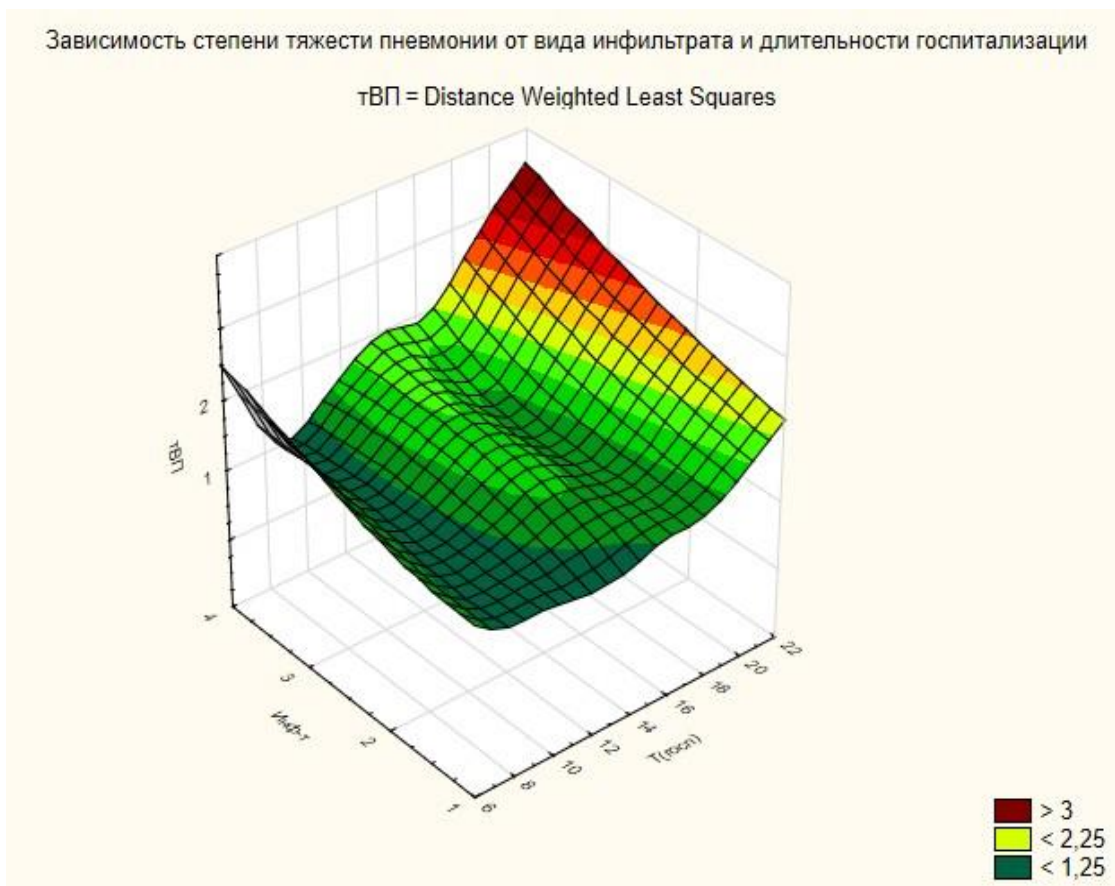


Рисунок 6. Определение зависимости степени тяжести ВП от вида инфильтрата и сроков госпитализации

Согласно данным графика, наибольшую степень тяжести ВП имели пациенты с массивными инфильтративными изменениями на рентгенограмме, охватывающими 1 долю легкого и более. Длительность госпитализации таких пациентов выше, чем у больных, рентгенологическая картина которых представлена инфильтрациями в пределах 1-2 и более сегментов, не распространяясь на всю долю легкого

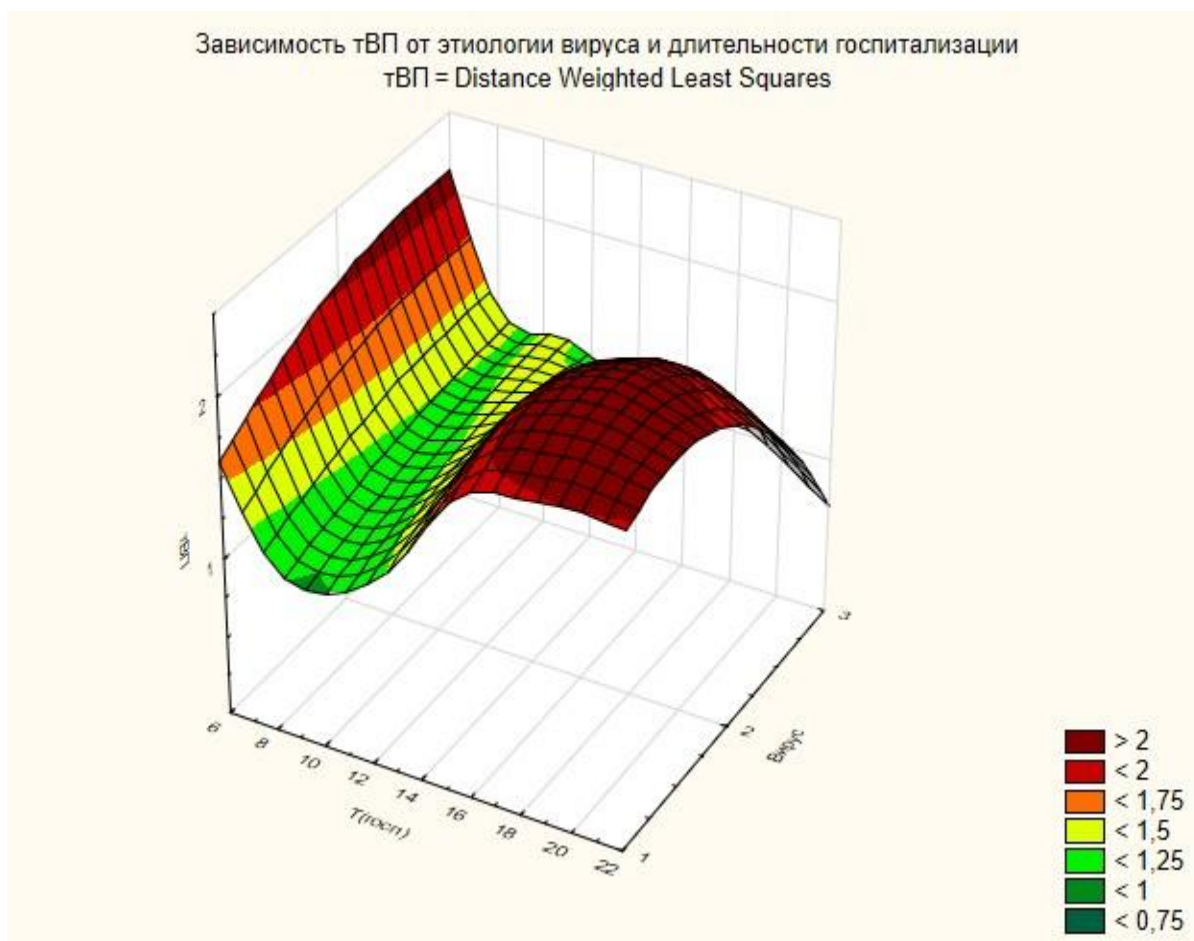


Рисунок 7. Определение зависимости тяжести ВП от длительности госпитализации и этиологии вируса гриппа

Согласно данным графика поверхности, пациенты с серотипами вируса гриппа H1N1и H3N2 более длительно находились на лечении в стационаре, а также имели наибольшую степень тяжести ВП. Пациенты с выявленным серотипом вируса гриппа В менее длительно находились в стационаре

Заключение

Подводя итог работы, отметим следующее. Первоначально рассмотрены вопросы связи инфекционного заболевания – грипп и возникающей на фоне этой инфекции ВП, являющейся одним из наиболее значимых его осложнений. Проведена оценка факторов риска развития ВП, таких как возраст, курение, ожирение, сопутствующие заболевания различных систем органов

В исследуемой группе заболеваемость мужчин оказалась выше заболеваемости женщин (17 мужчин (56,7%) и 13 женщин (43,3%)), что сходится со статистическими данными других работ по данной теме

Было выявлено, что в возрастной структуре анализируемой подборки пациентов выделены две группы, составляющие наибольшую долю заболевших: 26-35 лет и 56-65 лет, что также сходится с мнением ряда авторов.

Курение как фактор, способствующий развитию ВП, оказался малопоказателен в виду того, что некурящих пациентов в исследуемой группе оказалось больше, чем курящих - (13 человек (43,3%) курит, 17 человек (56,7%). Это обусловлено, скорее всего, малочисленностью подборки.

Ожирение является значимым фактором в течении ВП на фоне гриппа, приводящим к увеличению длительности лечения и вероятности развития летальных исходов. В исследуемой подборке пациентов не установлена взаимосвязь ИМТ пациентов со сроками госпитализации, что объясняется, возможно, малочисленностью подгруппы пациентов с высоким ИМТ

Сопутствующие хронические заболевания различных систем органов играют важную роль, увеличивая риск развития летальных исходов, усугубляя течение ВП, следовательно, увеличивая длительность её лечения. На примере исследуемой группы было доказано, что

сопутствующая патология ССС влияет на длительность госпитализации пациентов, увеличивая её продолжительность.

Предварительная вакцинация против вируса гриппа способствует снижению уровня заболеваемости ВП, а в случае её возникновения – меньшему количеству осложнений, более благоприятному течению и меньшему количеству летальных исходов. Проведенные исследования подтвердили этот факт: 25 (83,3%) из 30 пациентов не были вакцинированы.

Средняя длительность госпитализации пациентов составила 11,7 койко-дней, что меньше норматива средней длительности пребывания пациента и в пределах нормы средней длительности лечения ВП на базе стационара. Также нашли подтверждение литературные данные о взаимосвязи времени от начала заболевания до момента госпитализации и длительности госпитализации: при позднем обращении за медицинской помощью сроки госпитализации возрастали

Для оценки течения, прогнозирования и определения тактики лечения ВП на фоне гриппа используются методы лабораторной диагностики, включающие в себя клинический анализ крови, ряд биохимических показателей крови (СРБ, мочевины, креатинин), серологическую идентификацию серотипа вируса гриппа, а также рентгенологическое исследование и компьютерная томография органов грудной полости.

Согласно проведенному анализу результатов лабораторных методов исследования было выявлено, что проявления синдрома системного воспалительного ответа имелись у всей исследуемой группы пациентов. Умеренные значения СРБ и креатинина в исследуемой группе свидетельствуют о средней тяжести состояния пациентов, а также о смешанном характере ВП. По результатам анализа этиологической структуры вируса гриппа в исследуемой группе пациентов было выяснено, что серотипы H1N1, H2N3, В представлены практически эквивалентно,

следовательно, выявить превалирующий серотип не представляется возможным.

Согласно данным, полученным при анализе рентгенологических исследований наибольшую долю (46,7%) составили пациенты с инфильтративными изменениями в пределах 1-2 сегментов, а также пациенты с долевыми инфильтратами (33,3%), что совпадает со статистическими исследованиями других авторов.

Наиболее частым осложнением ВП на фоне гриппа является дыхательная недостаточность с развитием ОРДС. Данное состояние является поводом для перевода и лечения на базе ОРИТ. Так как пациенты, отобранные для исследования, находились на лечении в пульмонологическом отделении и имели достаточно благоприятное течение и прогноз, следовательно, случаи выраженной дыхательной недостаточности, требовавшие перевода пациентов в реанимационное отделение для продленной ИВЛ, отсутствовали.

Выводы

1. Все заболевшие ВП в период эпидемии гриппа не были профилактически вакцинированы по поводу этого заболевания.

2. Установлено, что возраст заболевших представлен 2 основными группами: 26-35 лет и 56-65 лет.

3. Продемонстрировано позднее обращение пациентов за медицинской помощью, отсутствие ранней противовирусной терапии в связи с чем, увеличивается степень тяжести ВП и длительность госпитализации.

3. Пневмонии носили преимущественно вирусно-бактериальный характер, что подтверждено данными серологического исследования и отсутствием характерных изменений таких показателей как СРБ, количество лейкоцитов при распространенном характере инфильтрации.

Список литературы

1. Абросимов В.Н., Е.В. Алмазова Е.В. Клинические особенности грипп-ассоциированной внебольничной пневмонии тяжелого течения. 2011- 10-15 с.
2. Авдеев С.Н. Тяжелые формы пандемического гриппа А/Н1N1 2009. Пульмонология и аллергология. Атмосфера, 2010 - 2-10 с.
3. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А. Годичное наблюдение за больными, перенесшими острое повреждение легких / острый респираторный дистресс синдром, вызванный вирусом гриппа А / Н1N1. Пульмонология № 4. 2011 - 66 с.
4. Авдеев С.Н. Пневмония при гриппе. РМЖ №13. 2000 - 545 с.
5. Александрова М.А. Яковлев С.В. Пневмония как осложнение гриппа. РМЖ. №2. 2006 - 90 с.
6. Багатка С.С., Светлицкая О.И., Иванчик Г.И., Зафранская М.М. Особенности иммунного статуса пациентов с вирусной пневмонией. Медицинская Иммунология. №4-5, том 13. СПб РО РААКИ, 2011 – 415 с.
7. Блюменталь И.Я. Внебольничная пневмония: актуальная проблема или рутинная патология. Вестник современной клинической медицины №1, том 4. 2011 – 51 с.
8. Верхнев В.А. Опыт организации лечения больных вирусными пневмониями. Российский медицинский журнал №5. 2012 – 31 с.
9. Гендон Ю. Пандемии гриппа: факты и предложения. Педиатрическая фармакология № 4, том 5. 2008 – 14 с.
10. Герасимова А.С., Митрошина С.Ю. Клинико-морфологические особенности течения внебольничных пневмоний в эпидемию гриппа А / Н1N. Пульмонология №4. 2012 – 50 с.

11. Гельцер Б.И., Куколь Л.В., Пупышев А.В., Колосов В.П. Прогнозирование в пульмонологии. Владивосток: Дальнаука, 2005 - 183 с.
12. Голохвастова Н.О. Особенности современного течения гриппа А (H1N1sw1). Клиническая медицина №6. 2012 – 25 с.
13. Горбунов В.В., Говорин А.В. Ранняя диагностика и этиотропная терапия пневмонии во время пандемии гриппа А(H1N1). Сибирский медицинский журнал №7. 2011 – 82 с.
14. Говорин А.В., Горбунов В.В. Прогностическое значение некоторых клинических и лабораторных показателей у больных пневмонией во время пандемии гриппа типа А (H1N1). Пульмонология №1. 2011 – 41 с.
15. Грицан А.И., Ярощевский А.И. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации. 2015 – 38 с.
16. Кареткина Г.Н. Грипп и ОРВИ: лечение и профилактика в наступившем эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. Лечащий врач №11. 2015 – 5с.
17. Карпова Л.С. Пандемия гриппа в России как часть глобального распространения гриппа А(H1N1)pdm09 в 2009–2011 гг. Вопросы вирусологии №6, том 57. Коллектив авторов. 2012 – 26 с.
18. Колобухина Л.В. Грипп-2016: клинико-эпидемиологические особенности и современные возможности эффективной терапии (по данным ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»). Пульмонология. 2016 - 444–452 с.
19. Колосов В.П. Пневмония при гриппе: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, реабилитация, профилактика. Методическое пособие для слушателей ФПК и ППС. Благовещенск. 2011 – 3с.

20. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Маркова Е.В. Грипп А(Н1N1sw) – «старая» новая проблема. Бюллетень выпуск 53. 2014 – 136 с.
21. Лаврищева В.В., Бурцева Е.И., Хомяков Ю.Н., Шевченко Е.С. Этиология летальных пневмоний в период развития пандемии, вызванной вирусом гриппа А(Н1N1)pdm2009 в России. Вопросы вирусологии. №3, том 58. Медицина. 2013 – 48 с.
22. Ленева И.А. Пандемический вирус гриппа 2009 и современные противогриппозные препараты. Российский медицинский журнал №9, том 18. 2009 – 600 с.
23. Лещенко И.В., Кривоногов А.В. Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе А / Н1N1 / 09. Пульмонология №6. 2011 – 62 с.
24. Лузина Е.В., Ларева Н.В. Тяжелые респираторные осложнения как причина неблагоприятного исхода при гриппе А (Н1N1sw2009) у больных с ожирением. Пульмонология №3. 2011 – 96 с.
25. Малеев В.В. Михайлова Е. В., Чудакова Т. К. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в постпандемический период. Саратовский научно-медицинский журнал №2, том 9. 2013 – 192 с.
26. Малыхин Ф.Т., Титоренко Е.В. Метаболический синдром и присоединение бактериальной инфекции как факторы риска фатального исхода при гриппе А / Н1N1, осложненном пневмонией. Пульмонология №. 2012 – 105 с.
27. Мартышенко Т.И., Балацкая И.В., 2, Капитулин С.Ю., Шойхет Я.Н. Клинические варианты тяжелой пневмонии. Клиническая медицина, № 10. 2013 – 72 с.
28. Методические рекомендации по порядку формирования и экономического обоснования территориальных программ государственных гарантий обеспечения граждан Российской

- Федерации бесплатной медицинской помощью (утв. Минздравом РФ N 2510/14302-34, ФФОМС N 5594/40-1/и 28.12.2000). 2000 – 49 с.
29. Михалик Д.С. Особенности течения гриппозной пневмонии в современных условиях. Земский врач №3(7). 201 – 29 - 33 с.
 30. Митрофанова Н.Н. Сравнительный анализ клинико-эпидемиологических особенностей течения гриппа А (H1N1/2009) в период эпидемиологического подъема заболеваемости. Клиническая медицина №3(15). 2010 – 85 с.
 31. Полушин Ю.С. Особенности респираторной терапии при тяжелой вирусной пневмонии, осложняющей течение гриппа H1N1. Актуальные проблемы здравоохранения №6. Том 58. 2009 – 20 с.
 32. Романцов М.Г. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа. Лечащий врач №2. 2011 – 4с.
 33. Серебрякова О.М., Романова Е.Н. Особенности клинико-рентгенологических проявлений пневмонии у больных гриппом H1N1. Клиническая медицина №6. Коллектив авторов, 2012 -73 с.
 34. Сергеева И.В., Лычковская Е.В., Тихонова Е.П., Камзалакова Н.И., Булыгин Г.В. Исследование апоптоза и некроза в лимфоцитах больных гриппом. Научное обозрение. Медицинские науки. №2. 2014 – 134 с.
 35. Синопальников А.И. Грипп. Лечащий врач №7. 2008 – 6 с.
 36. Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г. Диагностика, профилактика и лечение гриппа. Клиницист. № 1. Москва. 2006 - 23-32 с.
 37. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности гриппа H1N1swl. 2009 – 8 с.
 38. Фаррахов А.З., Голубева Р.К. Первый опыт работы с пандемическим гриппом тяжелого течения, осложненным пневмонией. Вестник современной клинической медицины №4, том 2. 2009 – 11 с.

39. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2015-2016 годов. Письмо от 20 июня 2016 года N 01/7783-16-27. 2016 – 12 с.
40. Хунафина, Д.Х, Галиева А.Т. Грипп типа А/Н1N1(свиной грипп). Медицинский вестник Башкортостана №4. 2009 – 71 с.
41. Цветков В.В., Деева Э.Г. Молекулярно-генетические факторы патогенности вируса гриппа А (Н1N1) pdm09. Эпидемиология и инфекционные болезни. №4, том 19. Коллектив авторов. 2014 – 80 с.
42. Чарторижская Н.Н. Патологическая анатомия изменений внутренних органов при синдроме острого повреждения легких на фоне гриппа Н1N1. Кубанский научный медицинский вестник № 8 (122). 2010 – 196 с.
43. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия пневмонии. Пульмонология и аллергология №4. Атмосфера. 2012 – 49 с.
44. Чучалин А.Г., Мологуб Т.В. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике. Методические рекомендации. Санкт-Петербург: НП-Принт. 2014 – 192 с.
45. Чучалин А.Г. Патологическая анатомия легких при гриппе А (Н1N1), по данным аутопсий. Пульмонология №1.2010 – 5 с.
46. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. Пульмонология №2.2015 - 133–142 с.
47. Шаймуратов Р.И. Обзор тезисов по теме "Пневмония", опубликованных в сборниках трудов XXIV Конгресса Российского респираторного общества и XXIV Конгресса Европейского респираторного общества Пульмонология. 2015 - 239–254 с.

48. Ющук Н.Д. Клинико-лабораторная характеристика больных гриппом среднетяжелого течения, вызванным разными типами/субтипами вируса в эпидсезоны 2009–2013 гг. Лечащий врач №11. 2014 - 37- 44 с.
49. Ющук Н.Д. Особенности тяжелого течения гриппа А (H1N1)pdm09 с различными исходами. Лечащий врач №11. 2014 – 5 с.
50. Ющук Н.Д., Венгрова Ю.А. Инфекционные болезни: национальное руководство - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. — 1040 с.
51. Ярощцкий А.И., Грицан А.И. Диагностика и интенсивная терапия гриппа А (H1N1)pdm 2009 осложненного течения. Клинические рекомендации ФАР. 2016 – 32 с.
52. Barr I, McCauley J. Epidemiological, antigenic and genetic characteristics of seasonal influenza A(H1N1), A(H3N2) and B influenza viruses: Basis for the WHO recommendation on the composition of influenza vaccines for use in the 2009–2010. Vaccine 5. 2010 – p. 1156-1167
53. Bottcher-Friebertshauser E, Klenk HD, Garten W. Activation of influenza viruses by proteases from host cells and bacteria in the human airway epithelium. Pathog Dis. 2. 2013 – p. 10
54. Centers for Disease Control and Prevention. Estimates of deaths associated with seasonal influenza – United States, 1976–2007. Estimates of Deaths Associated with Seasonal Influenza USA, 1976-2007. 2010 – p.1057-1062
55. CDC Expert Commentary. Influenza Antiviral Recommendations. 2016-2017 Influenza Antiviral Recommendations . MD, MPH Disclosures. 2017
56. Crotty M.P., PharmD. Epidemiology, Co-Infections, and Outcomes of Viral Pneumonia in Adults. Medicine (Baltimore). 2015 – p. 11
57. Ishiguro T, Takayanagi N. Clinical and Radiographic Comparison of Influenza Virus-associated Pneumonia among Three Viral Subtypes. Intern Med. 2016 – p. 731-717
58. Joseph C, Togawa Y. Bacterial and viral infections associated with influenza. Influenza Other Respir Viruses. 2013 – p. 105-113

59. Kash JC, Taubenberger JK. The role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. *Am J Pathol.* 2015 – p. 1528-1536
60. Kurai D., Saraya T., Ishii H. et al. Respiratory viral infections in community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD: One year survey at a Japanese university hospital. *Eur. Respir. J.* 2014 – p. 44-58
61. National Vital Statistics Reports .U.S. Department of health and human services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National Vital Statistics System June 30, 2016. Volume 65 № 4. 2016 – p. 105
62. Rello J. Clinical review: Primary influenza viral pneumonia. *BioMed Central Ltd.* 2009 – p. 6
63. Rewar S, Mirdha D, Rewar P. Treatment and Prevention of Pandemic H1N1 Influenza. *Ann Glob Health.* 2015 – p. 8
64. Rohani P1, Jude CM. Chest Radiological Findings of Patients With Severe H1N1 Pneumonia Requiring Intensive Care. *J Intensive Care Med* 31(1). 2016 – p. 51-60
65. Sandoval C, Walter SD, Krueger P *Epidemiol.* Risk of hospitalization during influenza season among a cohort of patients with congestive heart failure. *Infect* 4. 2007 – p. 11
66. Shrestha S., Foxman B. The role of influenza in the epidemiology of pneumonia. *Sci Rep.* 2015 – p. 5-11
67. Trends in Pneumonia and Influenza Morbidity and Mortality. American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit Research and Health Education Division. 2015 – p. 16
68. Van Kerkhove MD, Cooper MJ. Risk factors for severe outcomes among members of the United States military hospitalized with pneumonia and influenza, 2000-2012. *Vaccine.* 2015 – p. 11
69. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. WHO, 2010. – p. 32