

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНОГО СЛУЧАЯ ПРИ ГРИППЕ А (H1N1)PDM, ОСЛОЖНЕННОМ ПНЕВМОНИЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* В ПОСЛЕПАНДЕМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ, НА ФОНЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

Доц. Г. И. ГРАДИЛЬ¹, проф. Г. И. ГУБИНА-ВАКУЛИК¹, проф. В. А. ТЕРЕШИН¹,
К. Н. ЛОБОЙКО², канд. мед. наук В. А. ЯРОШ², канд. мед. наук В. А. КЛАПОУХ², доц. Э. М. ХОДАШ³,
А. А. ГОЙДЕНКО⁴, И. В. БОРЗЕНКОВА², В. Л. ЛЕВИНСКИЙ²

¹ Харьковский национальный медицинский университет,

² КУЗ «Харьковская областная клиническая больница —
Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф»,

³ КУЗ «Харьковская городская больница № 13»,

⁴ КУЗ «Областная клиническая инфекционная больница», Харьков, Украина

Проведен клинический анализ летального исхода у пациента без основных факторов риска, у которого в послепандемический период на фоне гриппа А (H1N1)pdm развилась пневмония, возможно, вызванная гипервирулентным штаммом *Klebsiella pneumoniae* (hvKP). Обсуждены вопросы дифференциальной диагностики внегоспитальной, нозокомиальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома, проблемы лечения, выживаемости пациентов. Предложена патогенетическая модель развития пневмонии.

Ключевые слова: грипп А (H1N1)pdm, летальный исход, послепандемический период, пневмония, *Klebsiella pneumoniae* (hvKP), клинический анализ, патогенетическая модель развития пневмонии, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Появление в XXI в. вирусных инфекций респираторной системы, приобретающих черты эмерджентных (SARS, грипп H5N1, грипп А (H1N1)pdm09, MERS-CoV), обуславливает достаточно высокий показатель смертности, тенденция к возрастанию которого сохранится в ближайшее время. У специалистов вызывает тревогу непредсказуемость эволюции вирусов гриппа А [1]. Пересортировка генетического материала вируса гриппа А (H1N1)pdm09 привела к возникновению негативных изменений в патогенезе, патоморфозе как этой классической инфекции, так и ее до недавнего времени наиболее частого осложнения — пневмонии. Бактериальные коинфекции при гриппе усугубляют тяжесть течения заболевания и могут приводить к летальным исходам [2]. *Klebsiella pneumoniae* чаще всего является этиологическим фактором нозокомиальных пневмоний [3, 4]. Вместе с тем есть сообщения о негоспитальных пневмониях, ассоциированных с этим патогеном [5–7]. Сегодня особое внимание уделяется новым гипервирулентным (hypervirulent, hvKP) вариантам *K. pneumoniae*. Отмечено, что эти штаммы влекут за собой высокую смертность [6, 7] среди молодых здоровых хозяев, что необычно для инфекции, вызванной кишечной грамотрицательной бактерией, именно в организмах без присутствующей компроментации иммунной системы. Меняющийся характер *K. pneumoniae*-инфекций

под действием интенсивного использования антибиотиков, множественной лекарственной устойчивости вызывает тревогу инфекционистов. Известно, что стремительное ухудшение общего состояния больного при гриппе А (H1N1)pdm09 на 4–5-й день течения заболевания части пациентов связано с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [8, 9]. Анализ клинических случаев гриппа в период пандемии 2009/2010 гг. показывает частое развитие ОРДС на 4–5-й день от начала заболевания, а лечение этого осложнения сегодня является крайне сложной проблемой [10–12]. Отмечаются значительные трудности диагностики и дифференциальной диагностики ОРДС при гриппе. Вместе с тем постмортально возможно более четко диагностировать ОРДС, для которого характерно наличие, например, гиалиновых мембран, диффузного альвеолярного повреждения [13]. Данные литературы об эффективности экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) при гриппе, осложненном пневмонией, противоречивы [14–16]. Выбор антибактериального препарата при негоспитальной пневмонии основан на рекомендациях национальных клинических протоколов [17]. В 2012 г. в Украине был опубликован проект приказа, в котором учтены особенности поражения респираторной системы при гриппе [18]. Однако, как показывает клиническая практика, антибиотикотерапия при обсуждаемой патологии не всегда

приводит к успеху. Учет количества, клинический анализ отдельных случаев гриппа и причин смерти при этом заболевании — непростая задача. Традиционные национальные системы наблюдения обычно не учитывают индивидуальные случаи.

Цель работы — изучение клинических особенностей и патоморфологических изменений при гриппе А (H1N1)pdm, осложненном бактериальной пневмонией, на примере летального случая, а также оценка эффективности ЭКМО и применения стартовой антибиотикотерапии.

Были изучены клинические данные (результаты осмотра пациента прижизненно и данные ретроспективного анализа материалов истории болезни), показатели инструментальных и лабораторных исследований пациента, госпитализированного в Харьковскую областную клиническую больницу. Использовались программное обеспечение Microsoft Excel, с целью оценки перспективы выживания пациента применялся метод регрессии Кокса, пакет программ Statistica for Windows 7.0.

Пациент Н., 45 лет, доставлен машиной скорой помощи 22.03.2014 в приемное отделение КУЗ «ХОКБ — ЦЭМП и МК» на 6-й день болезни в тяжелом состоянии. Диагноз при поступлении — негоспитальная двусторонняя пневмония, IV клиническая группа, период разгара, дыхательная недостаточность (ДН) II–III ст.

Жалобы при поступлении: частый кашель со слизисто-гноющей мокротой, ее количество незначительное, беспокоила и одышка в покое, приступы удушья, резкая общая слабость, головная боль умеренной интенсивности без четкой локализации. Першение в ротоглотке, нарушение носового дыхания, насморк пациента не беспокоили. Заболел 6 дн назад, когда появилось недомогание, температура тела поднялась до 38 °С. Лечился самостоятельно дома, принимал антипиретики, фитопрепараты. На 4-й день болезни осмотрен на дому участковым терапевтом, при этом противовирусные препараты, антибиотикотерапия назначены не были. Общее состояние пациента резко ухудшилось на 6-й день болезни, когда в 18 часов у него появились одышка, общая слабость, синюшность кожных покровов. Была вызвана машина скорой помощи. В приемном отделении ХОКБ определили: пульс — 118 уд./мин, частота дыхательных движений (ЧДД) — 40 в 1 мин. Пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии (ОИТ).

Анамнез жизни: периодически болел ОРВИ, условия быта удовлетворительные, профессиональных вредностей не имел, не курил, не злоупотреблял алкоголем, аллергологический анамнез не отягощен, не страдал ожирением, сахарным диабетом. Эпидемиологический анамнез: контакт с инфекционным больным отрицал, за пределы Харькова в течение последних 6 мес не выезжал. В семье все здоровы.

При объективном исследовании в ОИТ: общее состояние крайне тяжелое. Пациент недоступен для продуктивного контакта, пребывает в глубоком сопоре. Кожные покровы бледные, диффузный цианоз, акроцианоз. Перкуторно над легкими с обеих сторон в нижних отделах звук укорочен, дыхание ослаблено, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы, больше в нижних от-

делах. ЧДД — 39 в 1 мин. Тоны сердца ритмичные, глухие; пульс — 116 уд./мин, ритмичен; АД 60/40 мм рт. ст., сатурация (SpO₂) 70%. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, печень и селезенка не пальпируются. Начата терапия инфекционно-токсического шока, ДН. В связи с нарастанием ДН (ЧДД — 45 в 1 мин.) в этот же день выполнены интубация и перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). После интубации в интубационной трубке — розовое пенистое отделяемое, аппаратное дыхание проводится во все отделы легкого. На 7-й день болезни в 10 часов утра кожные покровы серые цианотичные, SpO₂ 60% при FiO₂ 90%. В 13 часов дня — АД 85/40 мм рт. ст., пульс — 104 уд./мин, SpO₂ 63%. На 8-й день болезни в 7 часов утра состояние пациента тяжелое, с некоторой положительной динамикой, вне седации доступен для продуктивного контакта, кожные покровы бледные, сероватые. Продолжается ИВЛ в прежнем режиме, аускультативно в легких проводится аппаратное дыхание, SpO₂ 91%, гемодинамика поддерживается введением симпатомиметиков, АД 90/50 мм рт. ст., ЧСС — 100 уд./мин. В этот же день проведена санирующая бронхоскопия. При осмотре слизистая трахеи и бронхов гиперемированная, отечная, с кровяными налетами, в просвете — небольшое количество гнойного секрета. Взят материал для бактериологического исследования. На 8-й день болезни в связи с выраженной гипоксией начато проведение ЭКМО в вено-венозном режиме: катюли диаметром 19Fg введены в верхнюю полую вену через правую внутреннюю яремную и нижнюю полую вены через правую бедренную вену. ЭКМО выполнялась с использованием ротационного насоса «Ротафлу» производства MAQUET (Германия). При скорости вращения ротора 3500–4800 об./мин достигался поток крови 4,5–5,5 л/мин. При указанных параметрах удавалось обеспечивать сатурацию (SpO₂) на уровне 97–99% и напряжение кислорода (pO₂) в артериальной крови на уровне 87–100 мм рт. ст. ЭКМО проводилась пациенту непрерывно, вплоть до летального исхода. На 10-й день болезни состояние больного крайне тяжелое, ЧСС — 74 уд./мин, температура тела — 36,7 °С, АД 60/50 мм рт. ст., появилось психомоторное возбуждение. ЭКМО проводится в прежнем режиме. 31.03.2014 наступила остановка эффективного кровообращения, реанимационные мероприятия оказались неэффективны. Пациент умер на 15-й день болезни (9-й день пребывания в ОИТ).

Лабораторные исследования. Клинический анализ крови от 22.03.2014: общее количество лейкоцитов $4,7 \times 10^7$, эозинофилов — 1%, метамиелоцитов — 2%, миелоцитов — 1%, палочкоядерные — 25%, сегментоядерные — 56%, лимфоциты — 12%, моноциты — 3%; токсическая зернистость нейтрофилов. 26.03.2014 — FiO₂ 100%, pH 7,44, pCO₂ — 35,2 мм рт. ст., pO₂ — 40 мм рт. ст., Na⁺ — 157,8 ммоль/л, K⁺ — 4,27 ммоль/л, Ca⁺⁺ — 0,63 ммоль/л. 24.03.2014 — исследование смыва из ротоглотки, РНК вируса гриппа А (H1N1)sw положителен (метод ПЦР, реал-тайм). 24.03.2014 — бактериологическое исследование промывных вод бронхов. Выделена *K. pneumoniae* 10⁴, устойчивая к ампициллину, оксацилину, цефтриаксону, тазобактаму, имепелену, ванкомицину, амикацину, офлоксацину, линезолиду (зивоксу), чувствительна к фосфомицину и цефоперазону.

Рентгенографические исследования: 24.03.2014 — двусторонняя полисегментарная пневмония, на всем протяжении с обеих сторон — инфильтрация, сливающаяся с корнями и куполом диафрагмы; 26.03.2014 — то же. Все последующие рентгенографические исследования — без положительной динамики.

Лечение: тамифлю 150 мг 2 раза в сут с 27.03.14 г. Антибиотикотерапия: при поступлении в стационар цефепим 1 г 3 раза в сутки в/в, левофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки в/в, затем меронем 1 г × 3 в/в, линезолид (зивокс) 600 мг × 2 раза в сутки в/в, ванкомицин по 1 г в/в 1 раз в сутки, флюконазол 200 мг × 1 раз в сутки.

Заключительный клинический диагноз. Грипп А (H1N1)sw (подтвержден методом ПЦР прижизненно и при постмортальном исследовании ткани легкого), трахеобронхит, тяжелое течение, внегоспитальная двусторонняя бронхопневмония, пневмония с тотальным и субтотальным поражением легкого (бактериологически из промывных вод бронхов выделена *K. pneumoniae*), 4-я клиническая группа, период разгара, ДН III ст.

Обсуждение. Мог ли врач догоспитального звена заподозрить у пациента именно грипп? Типичных для сезонного гриппа проявлений не было (гипертермия, боль в глазах, глазницах, доминирование явлений трахеита в проявлениях катарального синдрома). Но эти явления не часто встречались и при пандемическом гриппе А (H1N1)pdm09 [19]. Роль вирусов гриппа в развитии тяжелой острой респираторной инфекции с последующей госпитализацией и лечением пациентов в ОИТ обсуждена недостаточно [20]. Какова вероятность нозокомиальной пневмонии у наблюдаемого пациента? Пациент не был госпитализирован в какие-либо стационары и ему не проводилась антимикробная терапия на протяжении последних трех месяцев, не проводилась инфузионная терапия в домашних условиях, не проводился хронический диализ на протяжении последних 30 дн, в семье не было носителя полирезистентного возбудителя, не было клинических критериев иммунодефицитного состояния и/или иммуносупрессивной терапии на догоспитальном этапе, тест на ВИЧ, проведенный в стационаре, отрицательный, но пациент находился на ИВЛ. В национальных протоколах Украины [17, 18] госпитальная пневмония описана как заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме новых («свежих») очагово-инфильтративных изменений в легких через 48 ч и более при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар. В приемном отделении стационара на фоне крайне тяжелого состояния пациента стетоакустически четко определялись признаки пневмонии с двусторонним поражением легкого; пневмония была подтверждена рентгенографически при поступлении, без последующих изменений в динамике. Бактериологически из крови больного обсуждаемый возбудитель не выделен. Не отмечалось второй волны лихорадки, не было экспекторации гнойной мокроты, налеты

в трахее и бронхах преимущественно кровяные. Вероятность наличия у пациента нозокомиальной пневмонии также определяли по шкале клинической оценки инфекции легких (Clinical Pulmonary Infection Score — CPIS) [18], общая сумма баллов составила 6, что в сочетании с приведенными клиническими данными ставит под сомнение этот диагноз. Нами высказано предположение, что пневмония развилась на догоспитальном этапе. Мы исходили из того, что, несмотря на известные ограничения, клиническое обследование остается отправной точкой в диагностике нозокомиальной пневмонии. В этом случае летальность, непосредственно связанная с пневмонией, не вызывала бы сомнения. *K. pneumoniae* клиницисты и микробиологи называют классическим возбудителем внутрибольничных инфекций, устойчивым ко многим противомикробным препаратам. Но исследования последних лет [5–7] представляют новые гипервирулентные (hypermucoviscous) штаммы *K. Pneumonia* (hvKP), которые способны поражать людей без предсуществующей компроментации иммунной системы с высоким показателем смертности. Мы предположили, что в настоящее время гипервирулентные штаммы (hvKP) могут циркулировать и в Украине. Быстрое (на 4–5-й день от начала заболевания) развитие тяжелой ДН при гриппе А (H1N1)pdm09 часто было обусловлено ОРДС [8–10]. Критерии ОРДС были обозначены на Американско-Европейской согласительной конференции [21], известно также их Берлинское определение. Как показал опыт пандемии гриппа 2009/2010 гг., почти все пациенты, которые были госпитализированы в ОИТ и переведены на ИВЛ, умерли. Приводим данные собственных наблюдений: из 35 больных данной категории, переведенных на ИВЛ, выжила только 1 (2,85%) пациентка. Назначение пациенту препарата тамифлю при первом обращении к врачу могло повлиять на течение заболевания [22]. Антибиотикотерапия при поступлении пациента в ОИТ проводилась в соответствии с требованиями протокола оказания клинической помощи [17], однако она была начата на 6-й день болезни. Известно, что задержка с приемом антибиотикотерапии всего на 4 ч обуславливает ухудшение прогноза заболевания [17, 23]. После получения данных о полирезистентном штамме *K. pneumoniae* была изменена антибактериальная терапия, однако клинического эффекта не наблюдалось. При обсуждаемой патологии широко применяется экстракорпоральная организация жизнеобеспечения (ELSO) [14–16]. В настоящее время данные литературы свидетельствуют о «возросшем энтузиазме относительно жизнеобеспечения больных гриппом с тяжелым повреждением респираторной системы» [16]. Мы не разделяем этого мнения. ЭКМО является патогенетическим лечением ДН, которое дает время для лечения инфекционного процесса. При гриппе, осложненном ОРДС, развивается комплекс патологических изменений, в том числе

ускоренний легочний фіброз. С помощью метода ЭКМО можно сохранить жизнь пациента при достаточно быстром регрессировании повреждения легкого, но на сегодняшний день это, на наш взгляд, не представляется возможным. Еще один вопрос к обсуждению: у наблюдаемого пациента мы не выявили основополагающих факторов риска летального исхода. Эти данные согласуются с сообщением [24], где авторы указывают, что среди 2151 пациента, средний возраст которых составил 34 года, 293 (13,6%) умерли; 1442 (67,0%) пациента не имели сопутствующих заболеваний и 189 (13,1%) из них умерли. Следует обратить внимание и на такую проблему — вероятность ОРДС у данного пациента и возможный патогенетический механизм повреждения легкого. Острое начало, двусторонняя локализация инфильтратов и отсутствие эффекта от проводимой антибиотикотерапии могли указывать на развитие ОРДС, но в динамике на фоне оксигенотерапии отмечалось уменьшение гипоксии, что не всегда наблюдается при ОРДС. Кроме того, постмортальные морфологические исследования не выявили типичных признаков ОРДС. Приводим мнение эксперта-морфолога, поставившего такой патологоанатомический диагноз: грипп А (H1N1)sw с тотальной бронхопневмонией, с участками гнойно-геморрагической пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, и тенденцией к абсцедированию, язвенно-некротический трахеобронхит, деструктивный панbronхит, реактивные изменения в регионарных лимфоузлах. Осложнения: дистрофия паренхиматозных органов, отек — набухание головного мозга, отек мозговых оболочек. Причина смерти: легочно-сердечная недостаточность. По мнению эксперта, поражение легких в данном случае имело характер тотальной межочечной пневмонии вирусного генеза (вирус гриппа А (H1N1)). Формирование ОРДС сомнительно, так как не были выявлены его характерные признаки, с данным поражением легких больной прожил еще 9 сут в стационаре, что невозможно в состоянии тотального респираторного дистресс-синдрома. Однако, скорее всего, межочечная вирусная пневмония с быстрой гибелью альвеолоцитов привела к разрастанию грануляционной ткани, заполняющей альвеолярные полости. Сопоставление клинических и патологоанатомических данных в динамике процесса позволяет предложить следующую гипотетическую схему развития поражения легких: вирусемия → поражение эндотелия легочных капилляров → интерстициальная пневмония (альвеолит) → гибель альвеолоцитов → рост сохранившихся капилляров и миграция фибробластов в просвет альвеол (грануляционная ткань — карнификация). Присоединение клебсиеллезной гнойной инфекции

формирует наложение на карнифицированную легочную ткань очаговой гнойной бронхопневмонии с тенденцией к абсцедированию. Для того чтобы оценить вероятность выживания пациента, мы ретроспективно применили наиболее общую модель пропорциональной интенсивности Кокса, которая может рассматриваться в некотором смысле как непараметрическая. Независимые переменные — пульс, сатурация, t (соответствующее времени жизни). Функция выживания в течение первых дней пребывания в стационаре характеризовалась прогрессирующим снижением показателей (1-й день — 0,9049; 2-й — 0,7719; 3-й — 0,6170; 4-й — 0,2817; 5-й — 0,0018).

Проведенный клинический анализ летального случая при гриппе А (H1N1)pdm в послепандемический период позволил сделать следующие выводы.

1. Патогенные свойства вируса гриппа А (H1N1)pdm в послепандемический период продолжают обуславливать тяжелое течение заболевания с развитием фатального повреждения респираторной системы пациента.

2. Пневмония, осложнившая течение гриппа, возможно, развилась на догоспитальном этапе и была обусловлена полирезистентным штаммом *K. pneumoniae*.

3. Проведение дифференциальной диагностики ОРДС и бактериальной пневмонии остается клинически сложной задачей, измерение давления заклинивания в легочной артерии не всегда доступно.

4. Процедура ЭКМО, являясь патогенетическим лечением ДН, должна обеспечить время для лечения инфекционного процесса, но тяжесть и глубина поражения респираторной системы при гриппе А (H1N1)pdm в сочетании с бактериальной инфекцией, например *K. pneumoniae*, не позволяет достаточно быстро добиться восстановления основных функций паренхимы легкого. Кроме того, при тяжелом течении гриппа А (H1N1)pdm часто развивается полиорганная недостаточность вследствие инфекционно-токсических поражений.

5. Уникальность нашего наблюдения состоит в том, что впервые в Украине описано развитие клебсиеллезной ко-инфекции, вызванной предположительно гипервирулентным штаммом (hvKP), при гриппе А (H1N1)pdm в послепандемический период у пациента без основных факторов риска на фоне проведения ЭКМО. Нами предложена гипотетическая патогенетическая схема развития пневмонии при указанной патологии.

6. Патогенетический механизм поражения респираторной системы при клебсиеллезной ко-инфекции требует глубокого и всестороннего изучения.

Список литературы

1. Taubenberger J. K. Influenza viruses: breaking all the rules Jeffery [Электронный ресурс] / J. K. Tauben-

berger, D. M. Morens // MBio.— 2013.— Vol. 4, № 4.— doi: 10.1128/mBio.00365–13

2. *Morens D. M.* Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness [Електронний ресурс] / D. M. Morens, J. K. Taubenberger, A. S. Fauci // *J. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 198, № 7.— P. 962–970.— doi: 10.1086/591708
3. Госпітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов). Ч. I / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров [та ін.] // *Укр. пульмонологічний журн.*— 2013.— № 2.— С. 57–66.
4. Госпітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов). Ч. II / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров [та ін.] // *Укр. пульмонологічний журн.*— 2013.— № 3.— С. 5–18.
5. Bacteremic community-acquired pneumonia due to *Klebsiella pneumoniae*: clinical and microbiological characteristics in Taiwan, 2001–2008 [Електронний ресурс] / Y. T. Lin, Y. Y. Jeng, T. L. Chen, P. F. Chang // *BMC Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 10.— P. 307.— doi: 10.1186/1471-2334-10-307.
6. *Shon A. S.* Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed [Електронний ресурс] / A. S. Shon, R. P. Bajwa, T. A. Russo // *Virulence.*— 2013.— Vol. 4, № 2.— P. 107–118.— doi: 10.4161/viru.22718.
7. *Keynan Y.* The changing face of *Klebsiella pneumoniae* infections in the community / Y. Keynan, E. Rubinstein // *Int. J. Antimicrob. Agents.*— 2007.— Vol. 30, № 5.— P. 385–389.
8. Follow-up after acute respiratory distress syndrome caused by influenza A (H1N1) virus infection / C. Jr. Toufen, E. L. Costa, A. S. Hirota [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).*— 2011.— Vol. 66, № 6.— P. 933–937.
9. *Salihefendic N.* Acute respiratory distress syndrome (ARDS) from endemic influenza A/H1N1: Prehospital Management [Електронний ресурс] / N. Salihefendic, M. Zildzic, S. Ahmetagic // *Med. Arch.*— 2015.— Vol. 69, № 1.— P. 62–63.— doi: 10.5455/medarh.2015.69.62–63.
10. ARDS and influenza A (H1N1): patients' characteristics and management in intensive care unit. A literature review [Електронний ресурс] / S. Jaber, M. Conseil, Y. Coisel [et al.] // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*— 2010.— Vol. 29, № 2.— P. 117–125.— doi: 10.1016/j.annfar.2009.12.026.
11. *Standiford T. J.* Therapeutic targeting of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [Електронний ресурс] / T. J. Standiford, P. A. Ward // *Transl. Res.*— 2015.— doi: 10.1016/j.trsl.2015.04.015. [Epub ahead of print]
12. *Shtabnitskiy V. A.* Acute respiratory distress syndrome: how to optimize oxygen transport and to improve prognosis / V. A. Shtabnitskiy, A. G. Chuchalin // *Ter. Arkh.*— 2014.— Vol. 86, № 11.— P. 115–122.
13. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy [Електронний ресурс] / K. C. Kao, H. C. Hu, C. H. Chang [et al.] // *Crit. Care.*— 2015.— Vol. 19.— P. 228.— doi: 10.1186/s13054-015-0949-y.
14. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO [Електронний ресурс] / Alberto Zangrillo, Giuseppe Biondi-Zoccai, Giovanni Landoni // *Critical Care.*— 2013.— № 17 (1)— R30.— doi: 10.1186/cc12512
15. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A (H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome [Електронний ресурс] / Tai Pham, Alain Combes, Hadrien Rozé [et al.] // *Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine.*— 2013.— Vol. 187, № 3.— P. 276–285.— doi: 10.1164/rccm.201205-0815OC
16. *Wong I.* Use of extracorporeal life support to support patients with acute respiratory distress syndrome due to H1N1/2009 influenza and other respiratory infections [Електронний ресурс] / I. Wong, A. Vuylsteke // *Perfusion.*— 2011.— Vol. 26, № 1.— P. 7–20.— doi: 10.1177/0267659110383342.
17. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»: наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 [Електронний ресурс].— К., 2007.— Режим доступу: https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.html
18. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров [та ін.]. Ч. I // *Укр. пульмонологічний журн.*— 2012.— № 4.— С. 5–17.
19. *Возианова Ж. И.* Пандемия гриппа А (H1N1): особенности течения и несостоявшиеся прогнозы / Ж. И. Возианова, О. А. Голубовская // *Сучасні інфекції.*— 2010.— № 2.— С. 4–11.
20. Influenza infection in the intensive care unit: Four years after the 2009 pandemic [Електронний ресурс] / M. Perez-Carrasco, L. Lagunes, A. Anton [et al.] // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*— 2015.— May 26.— pii S0213-005X (15)00151-2.— doi: 10.1016/j.eimc.2015.04.004 [Epub ahead of print]
21. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination / G. R. Bernard, A. Artigas, K. L. Brigham [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1994.— Vol. 149, № 3, pt 1.— P. 818–824.
22. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A (H1N1) 2009 and other influenza viruses. Part I: Recommendations.— Geneva: World Health Organization, 2010.— 61 p.
23. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia / M. J. Fine, T. E. Auble, D. M. Yealy [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336, № 4.— P. 243–250.
24. Risk factors for adult death due to 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection: a 2151 severe and critical cases analysis / P. J. Zhang, B. Cao, X. L. Lin [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl).*— 2013.— Vol. 126, № 12.— P. 2222–2228.

КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛЕТАЛЬНОГО ВИПАДКУ ПРИ ГРИПІ А (H1N1)PDM, УСКЛАДНЕНОМУ ПНЕВМОНІЄЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ KLEBSIELLA PNEUMONIAE У ПІСЛЯПАНДЕМІЧНОМУ ПЕРІОДІ, НА ТЛІ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОЇ МЕМБРАННОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ

Г. І. ГРАДІЛЬ, Г. І. ГУБІНА-ВАКУЛИК, В. О. ТЕРЬОШИН, К. М. ЛОБОЙКО,
В. А. ЯРОШ, В. О. КЛАПОУХ, Е. М. ХОДАШ, А. А. ГОЙДЕНКО, І. В. БОРЗЕНКОВА,
В. Л. ЛЕВИНСЬКИЙ

Проведено клінічний аналіз летального кінця у пацієнта без основних факторів ризику, у якого в післяпандемічний період на тлі грипу А (H1N1)pdm розвинулася пневмонія, можливо, викликана гіпервірулентним штамом *Klebsiella pneumoniae* (hvKP). Обговорено питання диференціальної діагностики негоспітальної, нозокоміальної пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому, проблеми лікування, виживання пацієнтів. Запропонована патогенетична модель розвитку пневмонії.

Ключові слова: грип А (H1N1)pdm, летальний кінець, післяпандемічний період, пневмонія, *Klebsiella pneumoniae* (hvKP), клінічний аналіз, патогенетична модель розвитку пневмонії, екстракорпоральна мембранна оксигенація.

CLINICAL ANALYSIS OF FATAL OUTCOME DUE TO INFLUENZA A (H1N1)PDM COMPLICATED BY PNEUMONIA CAUSED BY KLEBSIELLA PNEUMONIAE IN THE POST-PANDEMIC PERIOD DURING EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION

G. I. GRADIL, G. I. GUBINA-VAKULIK, V. O. TERESHIN, K. N. LOBOIKO, V. A. YAROSH,
V. O. KLAPOUKH, E. M. KHODASH, A. A. GOIDENKO, I. V. BORZENKOVA, V. L. LEVINSKYI

The authors analyze fatal outcome in a patient without main risk factors who developed pneumonia against a background of influenza A (H1N1)pdm possibly caused by *Klebsiella pneumoniae* in the post-pandemic period. Differential diagnosis of community-acquired, nosocomial pneumonia and ARDS, questions of treatment and survival were discussed. Pathogenetic model of pneumonia development was suggested.

Key words: influenza A (H1N1)pdm, fatal outcome, post-pandemic period, pneumonia, *Klebsiella pneumoniae* (hvKP), clinical analysis, pathogenetic model of pneumonia development, extracorporeal membrane oxygenation.

Поступила 31.07.2015