

# ГРИПП А H1N1/2009 КАЛИФОРНИЯ – REASSORTMENT OF vRNAs – КАК МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА

А.А. Яковлев, Ю.С. Полушин, С.И. Котлярова, В.Б. Мусатов, И.П. Федуняк, В.А. Цинзерлинг, С.С. Вашукова, Э.Н. Лукашевич

Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и общей гигиены СПбГУ,  
Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина,  
НИИ акушерства и гинекологии Д.И. Отта РАМН,  
Городской консультативно-диагностический центр (вирусологический)

Гриппозная инфекция, вызывая ежегодные эпидемии, а также серьезнейшие с 25-30 летними промежутками пандемии, всегда являлась важной экономической проблемой для всех стран мира. В апреле 2009 году, как результат реассортации генома вирусов человека, свиньи и птиц, появился новый генетический продукт – высокопатогенный штамм А H1N1/2009 «swine flu», имеющий более агрессивные свойства, нежели обычный сезонный вид гриппа.

В июне 2009 года Всемирная Организация Здравоохранения официально декларировала начавшуюся эпидемию гриппа как пандемию 6-го уровня. На апрель 2010 года ВОЗ все еще не объявила окончание пандемии. Генеральный директор ВОЗ д-р Маргарет Чен постановила, что фаза пандемии не изменилась к марту 2010 г., и уровень пандемического предупреждения остается на фазе 6. Но во всех странах Европейского региона ВОЗ уровень интенсивности эпидемической активности гриппа – низкий или средний.

В Санкт-Петербурге первые случаи регистрации гриппа начались с мая 2009 года, достигнув своего пика в ноябре 2009 года. В период с мая по 16 октября спорадические случаи гриппа А H1N1sw у больных, приехавших из европейских стран, подтверждались при лабораторном исследовании (26 случаев). В период эпидемического подъема с 05.11.09 диагноз устанавливался на основании клинических данных, так как по данным НИИ Гриппа РАМН (Л.В. Осидак, М.Ю. Еропкин и др., 2009) осенью 2009 года почти весь эпидемический подъем заболеваемости на 90–98% был связан с гриппом А H1N1sw. Общая продолжительность высокой заболеваемости с 04.10.09 по 03.01.10 составила 13 недель (41-53 недели пандемии). Следует подчеркнуть один весьма любопытный факт – практически синхронного совпадения кривой заболеваемости в Лондоне в 1918 году и в Санкт-Петербурге в 2009 году.

Оба графика представлены на рис. 1, где отчетливо видно, что при условном наложении «Санкт-Петербургской»

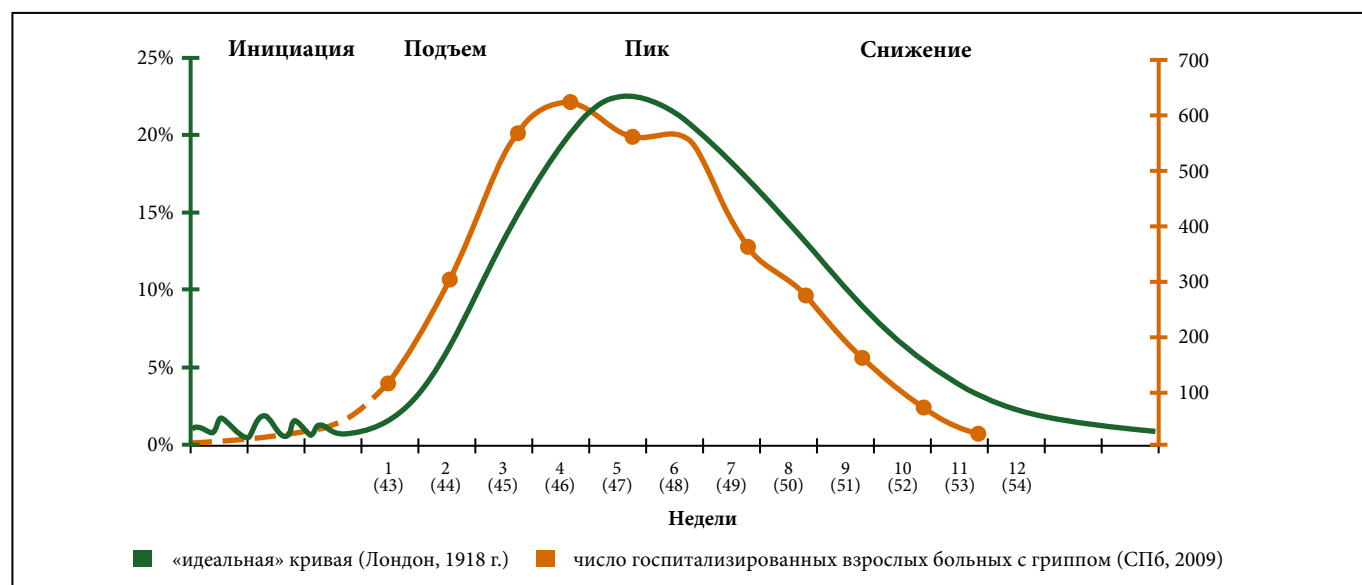


Рис. 1. Кривые заболеваемости в Лондоне в 1918 году и в Санкт-Петербурге в 2009 году (использован материал ECDC).

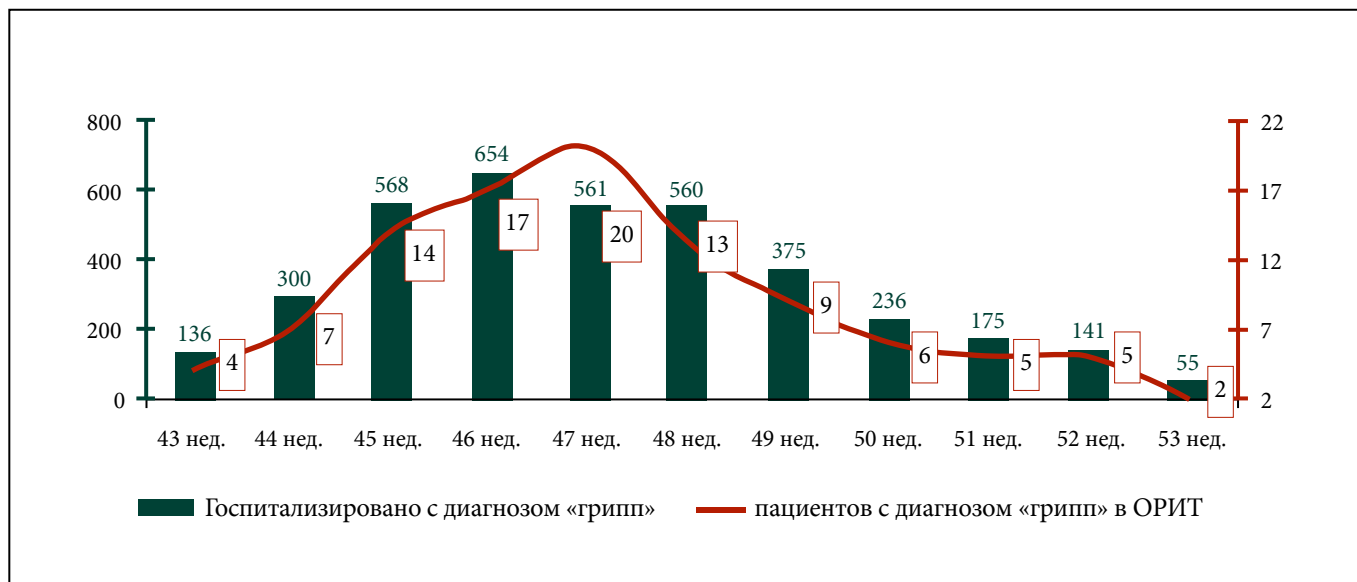


Рис. 2. Динамика числа госпитализированных больных с диагнозом «Грипп».

кривой заболеваемости гриппом А H1N1sw с «Лондонской» кривой (грипп «Испанка»), они совпадают практически идеально. Имеется временная синхронность развития событий с 43-й по 53-54-ю неделю. Были получены данные об идентичности нейраминидазы современного гриппа А H1N1sw и нейраминидазы гриппа «Испанки» (выступление академика РАМН О.И.Киселева на II ежегодном конгрессе по инфекционным болезням, Москва, 2010).

В заболевание были вовлечены 11,5% населения Санкт-Петербурга, а именно 293 049 детей и 236 542 взрослых. Общий показатель заболеваемости в 2009г. составил 521,8. Показатель заболеваемости у детей достигал 2147,9. По данным eCDC, число заболевших в 2 раза превышает число обратившихся за помощью. Таким образом, около 20% населения города перенесли заболевание в течение осенне-зимнего периода, что позволило предполагать отсутствие 2-й волны пандемии весной 2010 года. Это в последующем полностью подтвердилось.

В стационары города с клиническим диагнозом «Грипп» было госпитализировано 2,41% (7055) детей и 2,0% (4725) взрослых больных от общей городской популяции. В инфекционный стационар взрослых была доставлена половина – 52,0% (2145 человек) из общего числа госпитализированных взрослых пациентов. Летальным исходом заболевание закончилось у 32 человек, что составило 0,67%.

Из общего числа поступивших больных (2145) в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина детекция вируса выполнена у 735 человек, что составило 34,2%. Невозможность тотального скрининга всех поступающих пациентов объяснялась лимитом объема исследований. В день лаборатория ФГУЗ могла выполнить работу с материалом от 15 больных в неделю, а Городской диагностический вирусологический центр обследовал

30-50 пациентов в сутки, в то время как число поступающих пациентов достигало 100-200 в сутки и более (рис. 2), тем не менее, верификация заболевания была репрезентативной – 50%-85%.

Обнаружение вируса гриппа H1N1sw/2009 осуществляли методом ПЦР в мазках из носоглотки и серологическим методом в реакции непрямой агглютинации с антигеном вируса. В абсолютном большинстве исследований получены положительные результаты методом ПЦР-исследования мазков из носоглотки при поступлении. В нескольких случаях выявлено серологическое подтверждение диагноза высокопатогенного гриппа А с нарастанием титра антител в динамике заболевания.

Клиническая картина пандемического гриппа H1N1sw/2009 при легких и среднетяжелых формах заболевание протекала с типичными признаками гриппозной инфекции – кратковременная лихорадка, головная боль, кашель, катаральные явления в ротоглотке и трахее. Макроскопические изменения в трахее при гриппе H1N1 характеризовались распространенным, катаральным, катарально-геморрагическим ларинготрахеобронхитом, в целом, не тяжелым (рис. 3). Морфологические изменения были даже менее выражены, чем при сезонном гриппе.



Рис. 3. Макроскопические изменения в трахее.

Гистологически выявляли признаки катарального трахеита: десквамация эпителия, отек и скудная мононуклеарная инфильтрация (рис. 4).

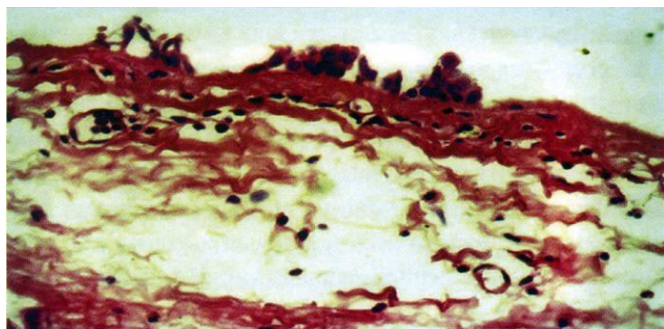


Рис. 4. Гистологические признаки катарального трахеита.

Самолимитирование инфекции происходило в сроки 7-14 дней без тяжелых последствий. Средний койко-день составил  $8,5 \pm 2,06$  дней.

Важной клинической характеристикой являлся диарейный синдром. У 16,6% пациентов с H1N1sw отмечались выраженные признаки диспепсического синдрома, в том числе появлялась диарея, так несвойственная «типичному» сезонному гриппу. При детальном сборе анамнеза выявлено, что в той или иной степени диарейный синдром отмечался почти у 50% больных в начале заболевания до начала приема противовирусных препаратов, что послужило показанием к проведению отдельного бактериологического и вирусологического исследования кала, и было выполнено в ходе настоящего исследования. Вообще, возможность поражения кишечника при пандемии гриппа 1968 года показана в работах член-корр. РАМН, проф. А.В. Цинзерлинга в 1993 году. Он описал увеличение размеров клеток кишечного эпителия, их очаговую пролиферацию. Эти изменения были описаны как характерные для вирусного поражения. Аналогичные данные получены в наших препаратах (рис. 5).

На рисунке 5 в материале, взятого от погибшего больного гриппом H1N1sw в 2009 году, можно увидеть увели-

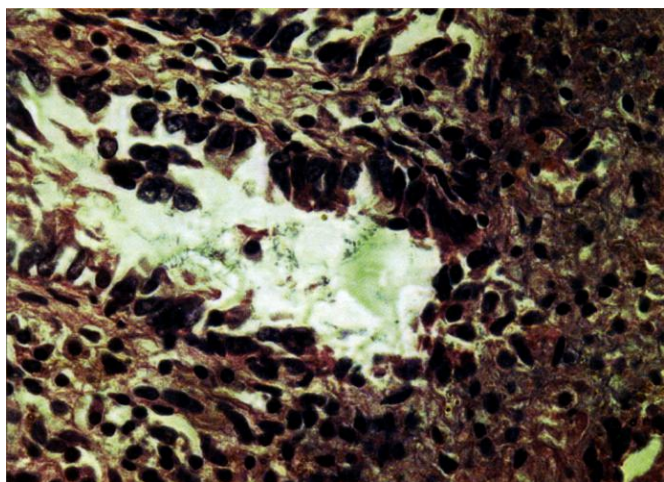


Рис. 5. Очаговая пролиферация энтероцитов.

чение размеров клеток кишечного эпителия, их очаговую пролиферацию.

До начала противовирусной терапии высокотехнологичными методами были выполнены дополнительные исследования кала и крови 72 больным гриппом H1N1sw/2009. Методом ОТ-ПЦР в кале определяли шигеллы, сальмонеллы, кампилобактер, аденовирусы, ротавирусы, норовирусы, астровирусы. Методом ИФА идентифицировали ротавирусы, аденовирусы, астровирусы в кале и парвовирусы Ig M и Ig G в крови. Методом иммуноблота в кале определяли наличие аденовирусов и ротавирусов.

Среди обследованных диспепсический синдром выявлен у 35 человек, из них лишь у двух человек выявлены ротавирусы и у одного норовирусы. 37 пациентов не имели диспепсических явлений, в этой группе норовирусы обнаружены в кале у трех человек и ротавирусы у двух. При отсутствии какой-либо дисфункции кишечника наличие ротавирусов и норовирусов может трактоваться как транзитное вирусонительство. При этом ни у одного из двух групп пациентов бактериальные возбудители не выделены. Таким образом, специфическое воспаление, вызванное вирусами кишечных инфекций у больных гриппом А H1N1sw/2009, встречается сравнительно редко (8,5%), что с большой определенностью позволяет сделать вывод о том, что диарейный синдром при гриппе H1N1sw/2009 является следствием поражения собственно слизистой оболочки кишечника самим вирусом и имеет особое клинико-диагностическое значение и требует отдельного изучения.

Клинические данные при тяжелых формах существенно отличались от обычного сезонного гриппа, и самой главной отличительной чертой нового гриппа являлось стремительное развитие специфического поражения легочной ткани при любых отягчающих предикторах. Предикторами могли служить следующие состояния: беременность любых сроков, любые первичные или вторичные иммуносупрессивные состояния, эндокринные заболевания, включая метаболический синдром (ожирение любой степени), хронические заболевания паренхиматозных органов (печени, почек). Число таких пациентов достигало 4,75% от всех госпитализированных.

Интенсивная терапия в отделениях ОРИТ была проведена 102 пациентам. Из них искусственная вентиляция легких была выполнена 43 пациентам, в т.ч. 16 беременным/родильницам. При этом чрезвычайно тяжело было снимать больных с респираторной поддержки – длительность искусственной вентиляции легких достигала 40-70 дней.

Тяжелая форма заболевания начиналась с типичных проявлений гриппа: высокой лихорадки, озноба, головной боли, сухого кашля, болевых ощущений в области грудины, симптомов интоксикации. На этом фоне, в первые дни болезни уже на 2-3 сутки развивалась специфическая вирусная пневмония, которая быстро приобретала тотальный характер, что сопровождалось



прогрессирующей дыхательной недостаточностью. В нашем наблюдении встречались случаи стремительного, даже молниеносного развития дистресс-синдрома, буквально в течение одного-двух часов. Такой ход событий при обычном сезонном гриппе мы не встречали ранее за многолетний период наблюдения больных гриппом, в том числе с тяжелыми формами. Развитие заболевания было таковым, что промедление в оказании интенсивной помощи было недопустимым.

В процессе работы с тяжелыми пациентами нами совместно с реаниматологами (главным анестезиологом-реаниматологом, проф. Ю.С. Полушиным, заведующими ОРИТ КИБ им. С.П. Боткина А.М. Алексеевым и А.В. Кузьминым) были разработаны клинические критерии быстрого прогрессирования гриппа, требующие интенсивной терапии и немедленного перевода в отделение реанимации:

- Частота дыхания  $\geq 22$ -24 в минуту;
- Тахикардия, опережающая уровень подъема температуры;
- Периоральный цианоз, акроцианоз дистальных отделов конечностей;
- Выделение кровянистой или окрашенной кровью мокроты;
- Появление мелкопузырчатых хрипов по данным аускультации легких;
- Снижение сатурации кислорода  $\text{SaO}_2 \leq 90\%$  (для беременных  $\text{SaO}_2 \leq 92$ -95%).

### Летальный исход

В Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина среди верифицированных случаев гриппа H1N1sw/2009 летальный исход развился у 16 человек. Мужчин было 10, женщин – 6. Летальность составила 0,75% от общего числа поступивших пациентов с диагнозом «Грипп». 13 из них являлись жителями Санкт-Петербурга, 2 – граждане Узбекистана и 1 – гражданин Таджикистана. Все умершие не были вакцинированы против сезонного гриппа.

Отягощающие факторы зарегистрированы практически у всех больных с тяжелой формой гриппа А H1N1sw/2009. У пациентов имелась сопутствующая патология: ожирение разной степени (3 человека), хроническое заболевание почек (1), впервые выявленный сахарный диабет (1), ВИЧ-инфекция (2), хронический вирусный гепатит (4), миеломная болезнь (1 пациентка), а также беременность (1), гипотиреоз (1), атрофия надпочечников (1), гипертоническая болезнь (1).

Средний возраст погибших пациентов составил  $42,0 \pm 3,1$  года. Максимальный возраст составил 59 лет, минимальный 25 лет. Средняя продолжительность заболевания составила  $15,3 \pm 2,8$  дней (3-26 дней). Самые короткие сроки заболевания (7 дней) отмечены у больного 59 лет с явлениями кахексии, резекцией желудка в прошлом. В среднем больные поступали в стационар на поздних сроках заболевания ( $5,0 \pm 2,6$  день болезни), часто

с признаками уже развившегося острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Все летальные случаи сопровождались стремительным развитием вирусной субтотальной и тотальной пневмонией с последующими осложнениями: респираторным дистресс-синдромом и прогрессирующей дыхательной недостаточностью. В связи с длительной искусственной вентиляцией на 5-6-е сутки больные были экстубированы, им сразу же выполнялась трахеостомия (10 пациентов) для продолжения принудительной вентиляции. Интоксикация и острый респираторный дистресс синдром сохранялись весь период заболевания. У 8 пациентов, из трахео-бронхиального дерева отделялась слизистая мокрота с геморрагическим компонентом. У многих пациентов были выражены на этом фоне признаки сердечной недостаточности (тахикардия, гипотония, глухость тонов сердца). Особым клиническим феноменом выделялось появление в терминальном периоде (за 2-3 суток до смерти) фебрильной лихорадки. У 14 из 16 человек температура тела достигала максимальных значений  $40$ - $42^\circ\text{C}$  и была абсолютно резистентной к жаропонижающим препаратам. В некоторых случаях отмечались большие размахи. Только у 2-х пациентов лихорадка в терминальном периоде была субфебрильной (1 пациент в состоянии кахексии и 1 пациентка с ВИЧ-инфекцией). Больные погибали от прогрессирующего дистресс-синдрома на фоне предельной гипертермии и в нескольких случаях выраженной кровотоочности сосудов.

Все умершие пациенты получали респираторную поддержку, в ряде случаев пролонгированную. Однако тяжелое диффузное вирусное поражение бронхиол и альвеол обуславливало цитоллиз этих клеток, экссудацию жидкости в интерстициальное пространство, а затем в альвеолы, что сопровождалось нарушением продукции сурфактанта, и в последующем приводило к формированию микроателектазов и внутрилегочному шунтированию (рис. 6).

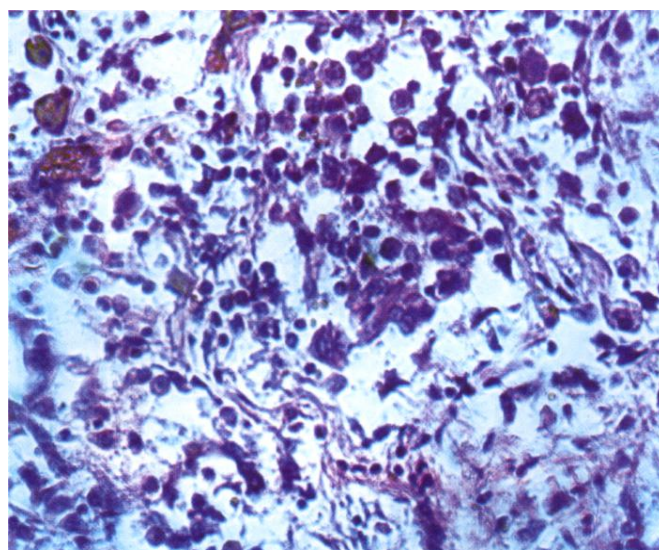
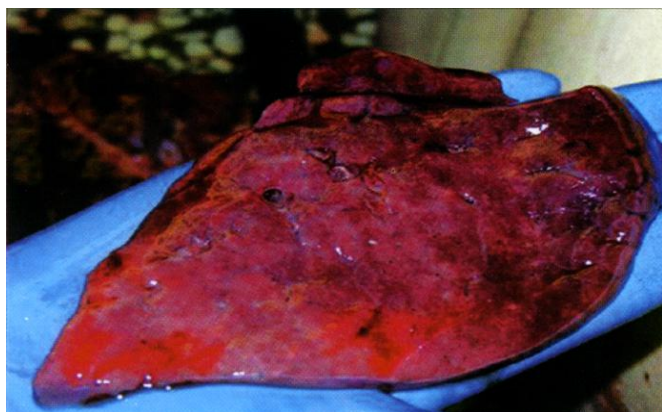


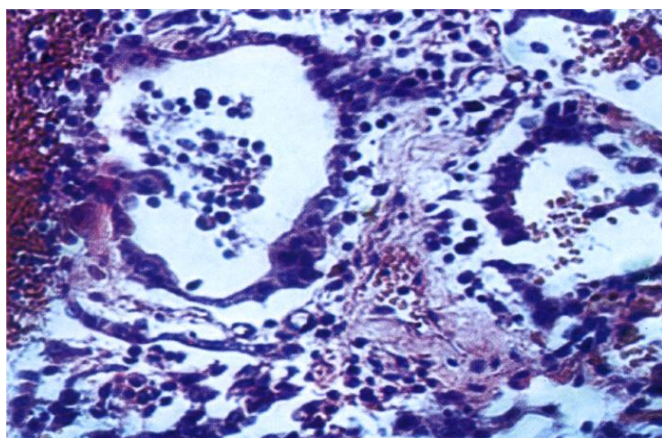
Рис. 6. Десквамация респираторного эпителия и тяжелая интерстициальная пневмония.

Раннее развитие специфической вирусной пневмонии является уникальной характеристикой гриппа А H1N1sw/2009 и находит подтверждение в макроскопической и гистологической картине изменений бронхоальвеолярного аппарата. В ткани легких у всех погибших больных выявлялась распространенная субтотальная пневмония с поражением всех долей легких с уплотнением, снижением воздушности легочной ткани, пестротой, неравномерно выраженным геморрагическим компонентом, без гнойного отделяемого с поверхности разрезов. Легкие выглядели инфильтрированными, с участками кровоизлияний, ателектазов (рис. 7).



**Рис. 7. Макроскопические изменения в легких при гриппе гриппа А H1N1sw/2009: вирусная трансформация альвеолярного эпителия, альвеолярный и интерстициальный отек.**

На поздних стадиях пневмонии выявлялся фиброз альвеолярных перегородок и альвеолярных протоков с формированием мелких воздушных кист – развивалась картина так называемого «сотового легкого». Гистологически – десквамация эпителия, альвеолярный и интерстициальный отек, разрушение альвеоцитов, тяжелая интерстициальная пневмония. Эти изменения, по сути, явились практически инкурабельными (рис. 8).



**Рис. 8. Вирусная трансформация альвеолярного эпителия и скопление серозного экссудата в просвете альвеолы.**

Высокоинформативными оказались данные посмертного выделения вируса из ткани легких у больных на

поздних сроках заболевания, что свидетельствовало о репликации вируса, его высокой жизнеспособности. Следовательно, вирусное поражение с захватом оставшейся интактной легочной ткани могло продолжаться далее. Терапия таких пациентов становилась серьезнейшей медицинской проблемой, так как только одной респираторной поддержкой дыхательная недостаточность не купировалась. Выделение конкурирующей нозокомиальной флоры из мокроты наблюдалось при длительной искусственной вентиляции и зарегистрировано всего у 3 пациентов. Кроме того, геморрагический синдром и упорная стойкая гипертермия значительно утяжеляли состояние пациентов и требовали интенсивной патогенетической терапии. Было решено увеличить дозы противовирусной терапии вдвое и также в два раза удлинить сроки терапии. Заведующим ОРИТ А.М. Алексеевым было предложено к лечению ОРДС и пневмонии добавить сурфактант.

К сожалению, несмотря на предпринятые усилия, 16 пациентов с установленным верифицированным гриппом А H1N1sw/2009 погибли. Клинический и морфологический диагноз имел совпадение у всех пациентов. Мы получили данные о том, что причиной смерти во всех случаях являлось именно субтотальное/тотальное поражение легких с развитием быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности, ОРДС, полиорганной гипоксии. При этом все погибшие больные имели в той или иной степени преморбидную иммуносупрессию.

Наблюдение и анализ текущего гриппа позволил изменить рекомендованный стандарт лечения и ввести некоторые модификации. В первые дни эпидемического подъема не все пациенты с тяжелой пневмонией получали повышенные дозы осельтамивира, не всем пациентам вводился сурфактант. Но в процессе лечения были разработаны принципы оказания помощи больным пандемическим осложненным гриппом.

Полученный опыт лечения тяжелых осложненных форм гриппа А H1N1sw/2009 был воплощен в издании «Методических рекомендаций по лечению больных тяжелой формой гриппа H1N1» в декабре 2009 года. Принципы этиотропной и патогенетической терапии изложены ниже.

### **Этиотропная терапия**

1. Препарат осельтамивир, в настоящее время как основное этиотропное средство гриппа А H1N1sw/2009 назначать при любом сроке заболевания.

2. При рентгенологическом подтверждении очагово-сливной субтотальной/тотальной пневмонии при наличии ОРДС нами увеличена рекомендованная разовая доза этиотропной терапии вдвое, а именно осельтамивир до 150 мг 2 раза/сутки вместо 75 мг 2 раза.

3. С учетом длительной персистенции вируса в легочной ткани по данным гистологического и вирусологического исследования мы также увеличили длительность терапии (по показаниям) до 10-14 дней вместо 5 дней.



4. У больных с ИВЛ прием осельтамивира возможен через зонд, что крайне важно для интубированных пациентов, не имеющих возможность орального применения препарата.

5. Занамивир также показан к применению у пациентов среднетяжелой/тяжелой формами гриппа до начала ИВЛ независимо от сроков болезни. Занамивир в терапевтических дозировках может применяться во всех случаях, не требующих искусственной вентиляции легких.

### Патогенетическая терапия

1. Для восстановления газообмена в легочной ткани показано использование методов оптимизации легочной вентиляции с применением «сурфактанта-БЛ» через небулайзер или во время бронхоскопии.

2. Эндобронхиальное введение по 6 мг/кг дважды в сутки (взрослым по 75 мг, в крайне тяжелых случаях – по 150 мг в каждый бронх). Доза препарата предварительно разводится в 10-15 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

3. При невозможности эндобронхиального введения лекарство вводится через специальный небулайзер, встроенный в магистраль вдоха дыхательного контура аппарата искусственной вентиляции.

4. При явлениях дыхательной недостаточности ингаляция кислорода через носовые катетеры или лицевые маски со средней скоростью потока 5-7 л/мин., при необходимости, увеличивая дозу до 10 л в минуту. Дальнейшее увеличение скорости потока кислорода нецелесообразно в связи с высоким риском пневмотоксического действия.

5. Оправданность лечения кортикостероидами не доказана, и при наличии геморрагического синдрома они являются потенциально опасными для больных.

6. Крайне осторожное применение широко используемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), жаропонижающих, содержащих аспирин, вследствие развития синдрома Рейе (выпадение функции

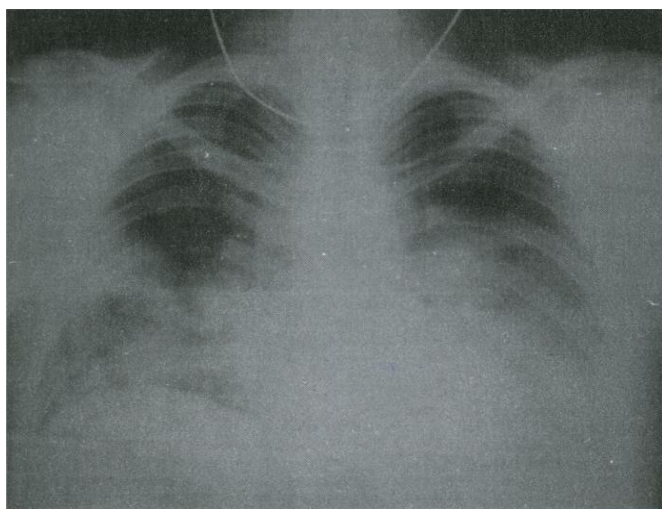


Рис. 9. Двухсторонняя сливная субтотальная пневмония – в легких сливная инфильтрация справа и слева, корни застойные, расширены, выпот незначительный, больше слева.

митохондрий, поражение печени, печеночная энцефалопатия) и геморрагического синдрома.

7. Беременным противопоказано лечение рибавирином, аспирином, НПВП.

8. Естественное вскармливание младенцев при приеме осельтамивира матерью не противопоказано.

С учетом вирусного поражения дыхательной системы пациентам с благополучным преморбидным статусом в первые дни болезни антибактериальные препараты не показаны. Но при выявлении фоновых хронических воспалительных заболеваний, появлении нейтрофилиза в периферической крови, а также развитии нозокомиальной пневмонии, в том числе вентилятор-ассоциированной, антибактериальная терапия необходима. Начальная схема антибактериальной терапии не должна включать в себя антибиотики резерва, поэтому начинают с препаратов I линии, затем переходят на II, определяют чувствительность флоры, и впоследствии при необходимости переходят на III линию.

#### I линия:

- Амоксициллин + клавулановая кислота
- цефалоспорины III поколения
- фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)

#### II линия:

- Карбапенемы (тиенам, меронем)
- цефалоспорины IV поколения (цефепим)

#### III линия:

- выбор антибиотика в соответствии с выделенным и/или циркулирующим госпитальным возбудителем.
- Не исключается микст-ассоциированные пневмонии (вирусная + бактериальная + кандидозная и др.)

### Благоприятный исход после ИВЛ

Пристального внимания заслуживают больные с положительной динамикой гриппозной пневмонии. 30 пациентов получали респираторную поддержку в отделении ОРИТ и на 11-70-й день болезни были сняты с ИВЛ.

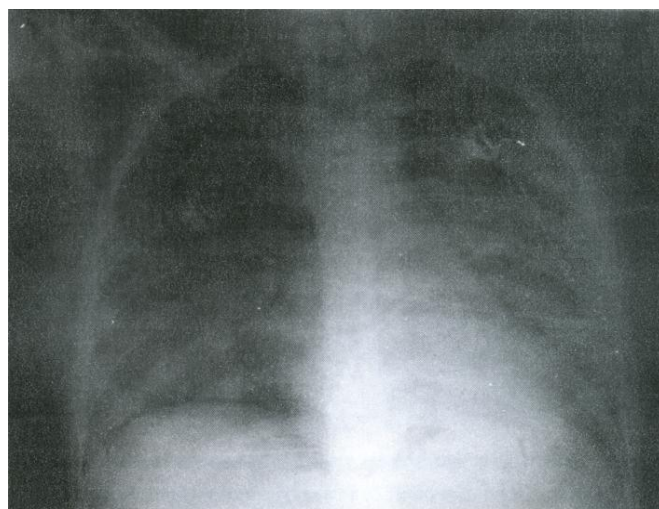


Рис. 10. Уменьшение инфильтрации в легких по сравнению с предыдущим исследованием. Корни расширены.

Их возраст составил 25-50 лет. Поступали на 3-11-й дни болезни. Среди них были 14 беременных женщин и 2 родильницы. У всех была диагностирована двухсторонняя пневмония. Все пациенты получали осельтамивир в удвоенных дозах. 25 пациентам был введен сурфактант. Весьма показательна динамика рентгенологической картины у одной из пациенток на 5-й день болезни с тяжелой двухсторонней сливной субтотальной пневмонией (рис.9) до начала терапии сурфактантом и после (рис. 10).

На контрольной рентгенограмме инфильтрация в легких уменьшилась по сравнению с предыдущим исследованием. Корни расширены (рис. 10).

На контрольном рентгенологическом снимке, выполненном на следующий день после введения сурфактанта, получена быстрая положительная динамика пневматизации легочной ткани. Это обстоятельство доказывает присутствие выраженного экссудативного альвеолярного и интерстициального компонента с нарушением продукции собственного сурфактанта. Пока еще не ясно, вследствие какого механизма развивается дефицит сурфактанта у больных, но, по всей видимости, он обусловлен прямым или опосредованным цитопатическим эффектом вируса на легочную ткань.

Особо следует выделить группу беременных пациенток и родильниц. Грипп А H1N1sw/2009 являлся как для них самих, так и для плодов серьезной потенциальной угрозой. За этот период с гриппом А H1N1sw/2009 были госпитализированы 153 беременных женщины и 5 родильниц. Из них 21 женщине (13,3%) потребовалась интенсивная терапия в связи с развившейся пневмонией и угрозой дыхательной недостаточности. 16 беременным (10,13%) проводилась респираторная поддержка. Проблема этиотропной терапии беременным женщинам была обсуждена и тщательно взвешена. Тяжесть заболевания потребовала назначения осельтамивира, в ряде случаев его пролонгированного применения. Соотношение риска и преимущества применения этиотропной терапии свидетельствовало о том, что беременным/кормящим необходимо проведение терапии, т.к. преимущества превышают риск. У 152 женщин заболевание завершилось выздоровлением, практически без осложнений. Погибла только одна молодая женщина 27 лет с беременностью сроком 31 неделя, страдающая хроническим вирусным гепатитом С и ВИЧ-инфекцией с 2000 года. Ниже приводится выписка из стационарной карты № 40359 больной Ф., 27 лет, находившейся на стационарном лечении с 14.11.09 по 20.11.09 (6 койко-дней).

**Больная Ф., 27 лет, заболела остро 09.11.09: повысилась температура тела до 38 °С, появились озноб, сухой кашель. В последующие дни состояние постепенно ухудшалось, температура достигла 39°С, отмечала тошноту, выраженную слабость, появилась и нарастала одышка. Госпитализирована 14.11.09 в 23-15 (на 6-й день болезни) бригадой скорой помощи с диагнозом «ОРВИ.**

**ВИЧ-инфекция. Хронический вирусный гепатит С. Беременность 30-31 неделя».**

*Контакты с больными людьми отрицала. Являлась инъекционным потребителем героина. Последняя инъекция героина со слов 1,5 года назад. В прошлом болела гриппом, ОРВИ, с 1999 г. - установлен хронический вирусный гепатит С. Диагноз ВИЧ-инфекции зарегистрирован с 2000 года. По поводу ВИЧ-инфекции не наблюдалась, не лечилась.*

*При осмотре состояние очень тяжелое. Сознание ясное. Пониженного питания, астенического телосложения. Кожные покровы серо-цианотичного цвета, цианоз ногтевых фаланг, сыпи нет. Дистальные отделы конечностей холодные. Периферические лимфатические узлы умеренно увеличены. Слизистая оболочка ротоглотки умеренно гиперемирована. Миндалины без налетов. Тоны сердца приглушены, тахикардия до 125 уд. в минуту. Систолический шум на верхушке и в точке Боткина-Эрба. АД 110\70мм рт.ст. Пульс 126 уд. в мин., мягкий. Дыхание жесткое, ослабленное, в нижних отделах выслушивались влажные хрипы с обеих сторон. ЧДД – 30-32 в минуту. Больная направлена в ОРИТ. По жизненным показаниям срочно выполнена рентгенография грудной клетки. Получено согласие больной. На снимках тотальное затемнение, более выраженное в нижних отделах: «Двухсторонняя сливная пневмония, корни легких застойны, расширены. Сердце расширено в поперечнике». Проведена консультация гинеколога: «Беременность 31 нед. Анемия. Отягощенный акушерский анамнез. Пиелонефрит? Предэклампсия? Пневмония. Хронический вирусный гепатит С. ВИЧ-инфекция».*

*Установлен предварительный клинический диагноз: Двухсторонняя очагово-сливная пневмония (вирусно-бактериальная и септическая). ОРДС. Бактериальный эндокардит? ДН III с поступления. ИТШ III ст. поступления.*

*Соп. диагноз: ВИЧ-инфекция, III стадия. Хронический вирусный гепатит С.*

*Начата интенсивная терапия: дезинтоксикационная; антибактериальная (тремя препаратами – метрогил 200 мл/сутки, амоксиклав 3,6 г/сутки; таваник 500 мг/сутки); противовирусное лечение – Тамифлю 150 мг/сутки; медикаментозная седация; гормонотерапия дексаметазоном в суточной дозе 24-32 мг; дицинон, внутривенно квамател 20 мг; перфалган 100,0; микосист 200 мг/сутки; эндобронхиальное введение сурфактанта 75 мг в оба бронха.*

*15.11.09 в 0 часов 5 минут состояние расценивалось как крайне тяжелое. Сатурация кислорода не определялась. В 0-20 выполнена оротрахеальная интубация, больная переведена на ИВЛ 100% кислородом. Гемодинамика стабилизировалась через 8 часов после интубации, однако, состояние не улучшалось – прогрессировала дыхательная недостаточность на аппарате ИВЛ. Тоны сердца глухие. Дыхание ослабленное над всей поверхностью легких, выслушивались сухие и влажные крупнопузырчатые хрипы с обеих сторон. Из трахеи санировалась пеннистая*

серо-розовая мокрота в большом количестве. Сатурация кислорода 86%. АД 100/60 мм рт. ст. Пульс 150-155 уд. в минуту. ЦВД 15-18 мм вод.ст. Выделений из половых путей не было. Начато введение дофамина в дозе 7 мкг/кг/мин. Продолжена интенсивная терапия.

15.11.09 в 15-20-16-00 выполнена операция кесарево сечение под эпидуральной анестезией – извлечена недоношенная живая девочка весом 1900 г, по шкале Апгар 0-1-3 с признаками глубокой гипоксии и интоксикации. Ребенок переведен в детское отделение реанимации.

В послеоперационном периоде наблюдалось некоторое улучшение состояния. Больной проведена трансфузия эритроцитарной массы 199 мл, свежезамороженной плазмы. От 16.11.09 на повторной рентгенограмме гр. клетки инфильтрация в легких уменьшилась, в то же время нарастала гипертермия, прогрессировал геморрагический синдром – увеличилась кровоточивость из носоглотки и мест инъекций. Прогрессировала полиорганная недостаточность, появились признаки отека головного мозга. 20.11.09 в 13-55 констатирована биологическая смерть.

17.11.2009 г получен положительный результат молекулярно-биологического исследования на грипп А H1N1 – обнаружена РНК вируса в мазках из носоглотки.

Осн.: Двухсторонняя вирусно-бактериальная пневмония. Респираторный дистресс-синдром. ОДН III ст. с поступления. Инфекционно-токсический шок I-II ст. Панцитопения. Эрозивно-геморрагический гастрит. Желудочно-кишечное кровотечение от 20.11.09. Носовое кровотечение. Прогрессирующая полиорганная недостаточность. Отек головного мозга. Дизэнцефально-катаболический синдром. ИВЛ с поступления. Нижняя трахеостомия от 18.11.09.

Соп. Беременность 32 недели. Роды III преждевременные на 32-й неделе беременности. Гестоз. ВИЧ-инфекция, ст. 4-Б, прогрессирование. Кандидоз ротоглотки, пищевода. Снижение массы тела. Хронический вирусный гепатит С (НСVAB +), вне обострения.

При патологоанатомическом исследовании от 23.11.2009: Грипп H1N1. Катарально-геморрагический ларингит, эпиларингит, распространенный катарально-геморрагический трахеобронхит. Двухсторонняя распространенная вирусно-бактериальная пневмония. Гиперплазия нижних трахеобронхиальных лимфатических лимфоузлов. Отек мягких мозговых оболочек. Отек-набухание головного мозга. Гиперплазия селезенки (вес 270 г).

**Заключение: Совпадение диагнозов.** Беременная больная Ф., 27 лет, поступила в инфекционный стационар с диагнозом «Грипп, пневмония». В связи с тяжестью состояния 15.11.09 проведено кесарево сечение на следующий день после поступления. К моменту смерти операционное поле без осложнений. Смерть наступила при прогрессировании гриппа А H1N1, осложненного распространенной субтотальной вирусно-бактериальной пневмонией, от нарастающей интоксикации и дыхательной недостаточности на 11-й день болезни.

На примере этого случая можно видеть, что пациентка – беременная женщина с множественными предикторами поступила на поздних сроках гриппа с уже развившейся двухсторонней очагово-сливной вирусной пневмонией с признаками декомпенсированного респираторного дистресс-синдрома. Очень поздно была начата этиотропная терапия и респираторная поддержка. У нее прогрессировала дыхательная недостаточность на аппарате ИВЛ, геморрагический синдром. Тяжелая преморбидная множественная патология усугубила течение гриппа и привела к летальному исходу.

В заключении следует сказать, что пандемия гриппа А H1N1sw/2009/Калифорния в июне достигла Санкт-Петербурга, и в октябре-декабре 2009 года возник эпидемический подъем заболеваемости. Благодаря своевременным и энергичным действиям Администрации Санкт-Петербурга и Комитета по здравоохранению (профессор Ю.А. Щербук) было закуплено современное оборудование для ИВЛ, необходимые медикаменты, а также оперативно развернуты дополнительные 900 коек в лечебных учреждениях города для госпитализации больных гриппом. Персонал всех больниц работал в напряженном режиме в течение этого периода, оказывая круглосуточную помощь. Только в КИБ им. С.П. Боткина для лечения 2145 пациентов пандемическим гриппом А H1N1sw/2009 и профилактики среди персонала было использовано 300 упаковок занамивира и 2900 упаковок осельтамивира. Предпринятые совместные с руководством города усилия, наряду с разработанной новой тактикой ведения тяжелых пневмоний, позволили снизить летальность от гриппа А H1N1sw/2009/Калифорния до уровня показателей лучших медицинских центров мира (данные CDC и ECDC).



# INFLUENZA A H1N1/2009 CALIFORNIA – REASSORTMENT OF vRNAs – AS A MEDICAL PROBLEM (Outbreak of H1N1 influenza in St-Petersburg)

A.A. Yakovlev, Yu.S. Polushin, S.I. Kotlyarova, V.B. Musatov, I.P. Fedunyak, V.A. Tsinzerling, S.S. Vashukova, E.N. Lukashevich

Faculty of Medicine, Saint-Petersburg State University;

S.P. Botkin Clinical Hospital for Infectious Diseases;

D.O. Ott Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology;

Municipal Consultation and Diagnostic (Virologic) Center, Saint-Petersburg

Influenza is an important economic problem all over the world. It caused both seasonal epidemics and pandemics with intervals of 25–30 years. The new pandemic influenza virus, A H1N1/2009 was isolated in April 2009. It has evolved as a result of genome reassortment of human, swine and birds influenza viruses and also known as a “swine” flu.

In June 2009 the World Health Organization (WHO) declared the outbreak of “swine” flu to be pandemic level 6. According to Dr. Margaret Chan, the WHO General Director, by March 2010 the phase of pandemic alert for influenza A H1N1/2009 did not change and was still 6 though in all countries of the WHO European region the spread of influenza epidemic was already low or medium.

In Saint-Petersburg the first cases of influenza AH1N1/2009 occurred in May 2009. The incidence of flu reached peak level in November 2009. From May to October 2009 sporadic cases of influenza A H1N1sw (n=26) were confirmed by laboratory tests in patients coming from European countries. Since November 5, 2009, during the outbreak of influenza the diagno-

sis was based mainly on clinical data, and according to the Research Institute for Influenza (L.V. Osidak, M.Yu. Eropkin et al., 2009), in autumn 2009 almost all cases of flu (90–98%) were caused by influenza A H1N1sw virus. The total duration of outbreak was 13 weeks (41–53 weeks of pandemic, October 4, 2009 – January 3, 2010).

It should be noted that influenza incidence curve in Saint-Petersburg in 2009 almost completely matched with the incidence curve during pandemic of Spanish flu in London in 1918. The overlap of two curves is clearly seen in the Fig. 1. There is a chronological coincidence between the courses of outbreaks from Week 43 till Week 53–54. The identity of neuraminidase of the current influenza A H1N1sw and Spanish flu viruses was shown (O.I. Kiselev, II Annual Congress on Infectious Diseases, Moscow, 2010).

In Saint-Petersburg 11.5% of population was affected by flu (293,049 children and 236,542 adults). In 2009 the total incidence of influenza A H1N1/2009 was 521.8 and reached 2147.9 in children. According to ECDC the real number of pa-

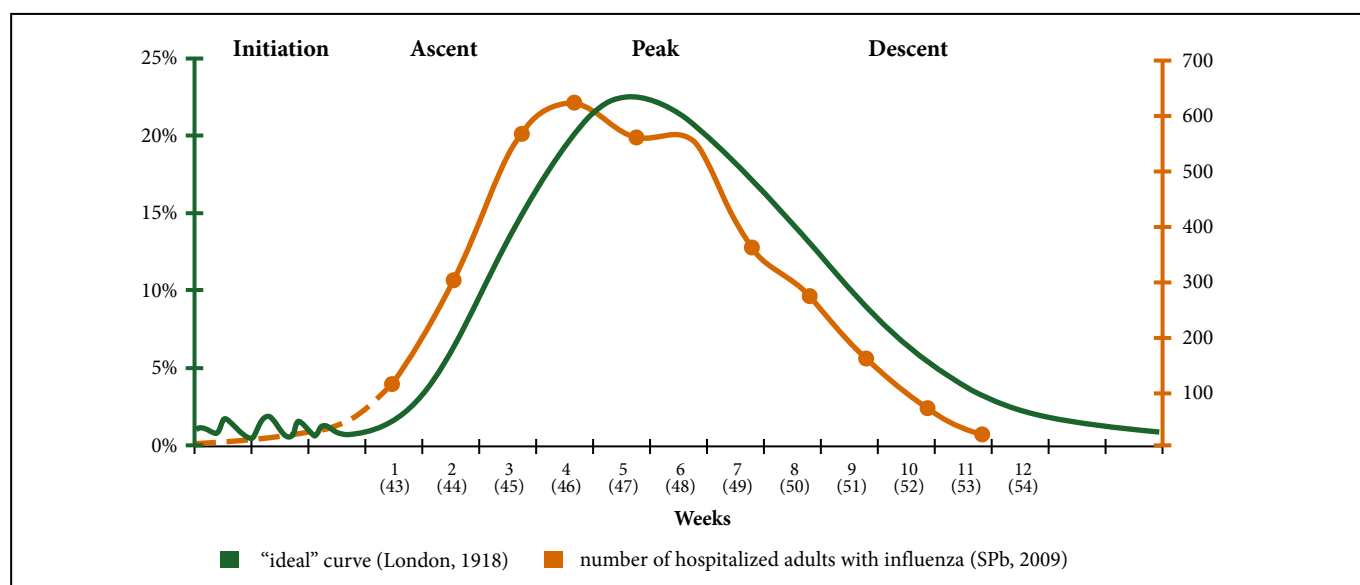


Fig. 1. Flu incidence curves in London in 1918 and in Saint-Petersburg in 2009 (ECDC data).

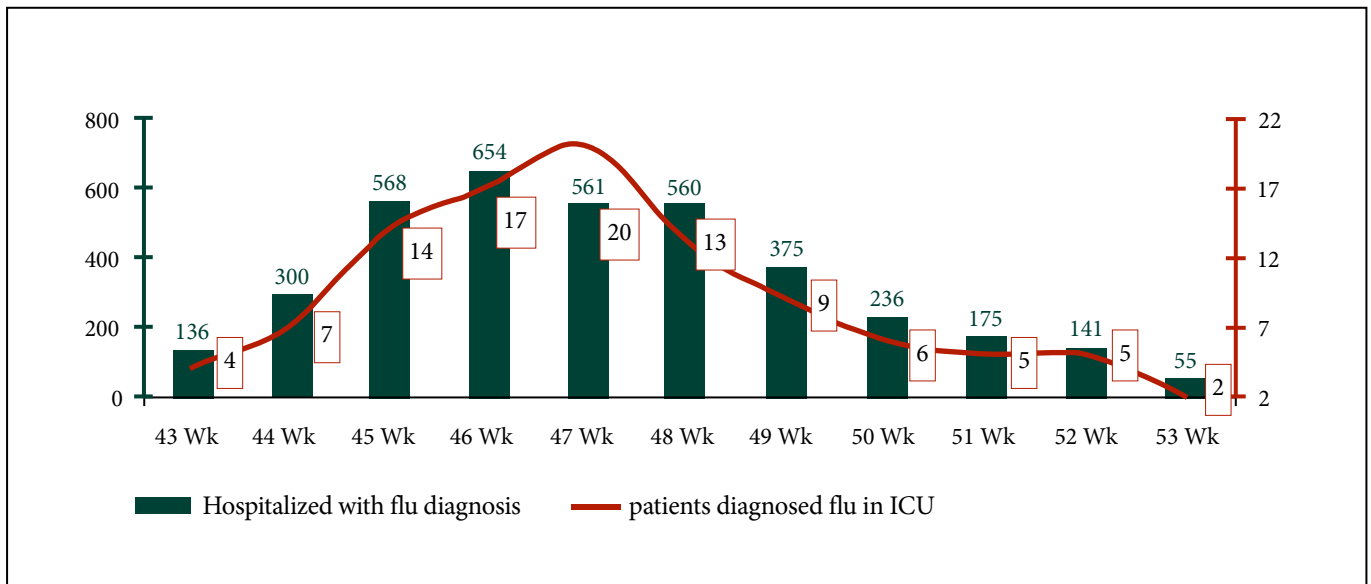


Fig. 2. The changes in the number of hospitalized patients with diagnosis of influenza.

tients twice exceeds the number of patients who seek medical help. Thus about 20% of city population was affected by flu in autumn and winter assuming the absence of the second wave of pandemic in spring 2010. This fact was confirmed later.

In Saint-Petersburg 2.41% (7055) of children and 2.0% (4725) of adult population were admitted to the city hospitals with diagnosis of influenza. Fifty two percent (2145) of hospitalised patients were admitted to the infectious diseases departments. Thirty two (0.67%) patients died.

In Botkins Clinical Infectious Diseases Hospital virological tests were performed in 735 (34.2%) of 2145 admitted patients. The total screening was impossible due to technical reasons. The laboratory of Federal State Institute for Public Health was able to perform 15 tests per week while daily 30–50 patients were referred to the Municipal Diagnostic Virological Center and 100–200 patients were admitted to the hospitals (Fig. 2). Nevertheless verification of diseases was representative (50–85%).

Influenza A H1N1sw/2009 virus was detected by PCR in the nasopharyngeal swabs and by indirect agglutination. In the vast majority of cases the results of PCR were positive on admittance to the hospital. In few cases the highly pathogenic influenza A was confirmed serologically (the rise in antibody titers).

Patients with mild and moderate-severe pandemic H1N1sw/2009 influenza presented with typical manifestations that included short-term fever, headache, cough, catarrh of the pharynx and trachea. Macroscopic examination in patients with H1N1 flu usually showed the presence of disseminated catarrhal or catarrhal-hemorrhagic laryngotracheobronchitis that was not severe in the majority of cases (Fig. 3). Morphologic changes were even less prominent than in patients with seasonal influenza.



Fig. 3. Macroscopic changes in trachea.

Histological signs of catarrhal tracheitis included desquamation of epithelium, oedema and scant mononuclear infiltration (Fig. 4).

The symptoms of infection usually resolved spontaneously within 7–14 days without severe consequences. The average duration of hospitalisation was  $8.5 \pm 2.06$  days.

Diarrhea was the important clinical sign of infection. Dyspepsia occurred in 16.6% of patients with H1N1sw flu and included diarrhea that is normally not a symptom of seasonal influenza. Detailed examination showed that loose stool or di-

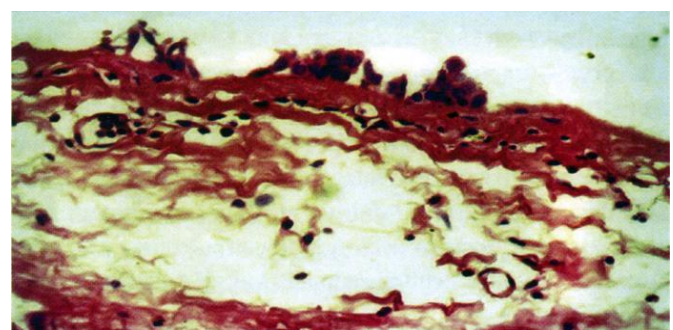


Fig. 4. Histological signs of Catarrhal tracheitis.

arrhea were present before antiviral treatment in at least 50% of patients. This phenomenon was the reason for bacteriological and virological stool investigation. It should be noted that Russian scientist A. Tsinzerling during previous flu pandemic in 1968 has suggested the possibility of intestinal lesion by influenza virus. Particularly he described enlargement of the intestinal epithelium cells and their focal proliferation which are typical for viral infections. The results of our study were similar. Fig. 5 shows enlargement of intestinal epithelium cells and their focal proliferation in patient who died from influenza H1N1sw in 2009.

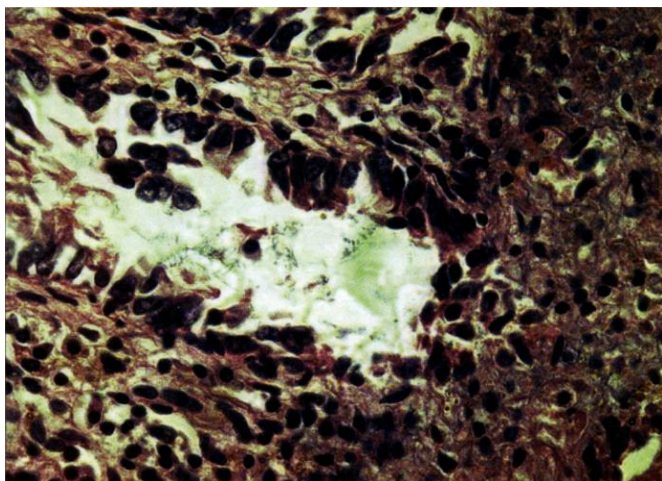


Fig. 5. Focal proliferation of enterocytes.

Before antiviral therapy additional stool and blood tests were performed in 72 patients with influenza A H1N1/2009. Detection of *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., adenoviruses, rotaviruses, noroviruses and astroviruses was performed by RT-PCR, while ELISA was used for direct detection of Rotaviruses, Adenoviruses and Astroviruses in stool and indirect detection (by IgM and IgG) of Parvoviruses in blood. In some cases we additionally used Immunoblot to detect Adenoviruses and Rotaviruses in stool.

Compare of two group (patients with diarrhea; n=35 and patients without it; n=37) didn't find significant differences in detection of viruses. There were Norovirus and Rotavirus detected in both groups (Rota-/Norovirus – 2/1 and 3/2 respectively), while no bacterial pathogens were isolated in both groups at all. The detection of viruses in cases with absence of intestinal dysfunction were treated as transient virus carrier state. We can suggest that influenza H1N1sw/2009 virus can affect intestinum mucosa and cause diarrhea itself. Diarrhea in patients with H1N1sw/2009 flu is diagnostically significant sign that requires additional studies.

Clinical features of pandemic flu differed significantly from typical manifestations of seasonal influenza. The main distinctive feature was rapid development of lung disease. The predictors of high-risk lung failure included pregnancy, immunosuppression, endocrine diseases (e.g. metabolic syndrome), liver and kidney dysfunctions. These factors were present in 4.75% of hospitalized patients.

Intensive care was required for 102 patients. Artificial lung ventilation was used in 43 cases, including 16 pregnant or breastfeeding women. In the latter cases it was extremely difficult to stop respiratory support — the duration of lung ventilation was 40–70 days.

Severe flu manifested by typical influenza symptoms, e.g. high fever, chills, headache, dry cough, pain in precordial region and signs of intoxication. Specific viral pneumonia raised within 2–3 days and was accompanied by progressing respiratory failure. In a few cases rapidly progressing and even fulminant respiratory distress syndrome has risen within 1–2 hours and required immediate intensive care. Previously we did not observed similar course of the disease in patients with seasonal influenza.

In collaboration with Professor Yu. Polushin, Dr. A. Alekseev and Dr. A. Kuzmin we developed clinical criteria of rapid flu progression that required intensive care and immediate delivery into intensive care unit:

- respiratory rate  $\geq 22$ -24 per minute;
- tachycardia that exceeds the level typical for fever;
- perioral and acrocyanosis;
- discharge of bloody sputum;
- crackles on lung auscultation;
- $\text{SaO}_2 \leq 90\%$  ( $\leq 92$ -95% in pregnant women).

#### Lethal cases

16 patients (10 male and 6 female) died from verified influenza H1N1sw/2009 at Clinical Infectious Diseases Hospital. Thirteen of them were residents of Saint-Petersburg, and 3 — citizens of former USSR (2 — from Uzbekistan, and 1 — from Tajikistan). Thus flu mortality was 0.75% from total number of admitted patients. All patients were not vaccinated against the seasonal influenza.

The aggravating factors were present practically in all cases of severe influenza A H1N1sw/2009. These factors included obesity (3), chronic kidney disease (1), newly diagnosed diabetes mellitus (1), HIV infection (2), chronic viral hepatitis (4), myeloma (1), pregnancy (1), hypothyroidism (1), atrophy of adrenal glands (1), and hypertension (1). Average age of patients in fatal cases was  $42.0 \pm 3.1$  years (25–49). Average disease duration was  $15.3 \pm 2.8$  days (3–26 days). The course of the disease was shortest (7 days) in 59-year-old patient with symptoms of cachexia and history of stomach resection. Patients were admitted to Hospital at the late stage of the disease ( $5.0 \pm 2.6$  days since onset of symptoms), often with manifestation of acute respiratory distress syndrome (ARDS).

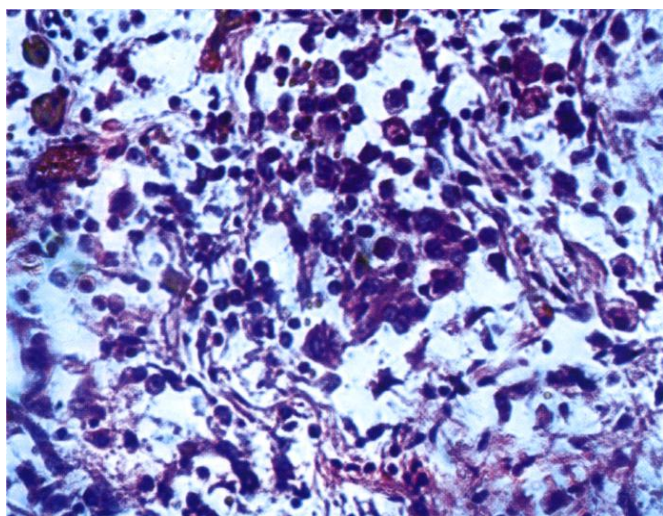
All patients rapidly developed subtotal and total pneumonia complicated by respiratory distress syndrome and progressing respiratory failure. These patients required prolonged artificial ventilation. At day 5–6 tracheostomy was performed in 10 patients in order to continue respiratory support. Signs of intoxication and acute respiratory distress syndrome persisted till death. Eight patients presented with bloody sputum. Many patients had symptoms of heart failure (e.g. tachycardia, hypotension). The peculiar feature was high fever that developed 2-3 days before death. In 14 of 16 patients body



temperature reached 40-42°C and was completely resistant to antipyrexial drugs. Only 2 patients had low-grade fever in the terminal period (1 patient with cachexia and 1 female with HIV-infection). Patients died from respiratory distress syndrome accompanied by high fever and significant bleeding in few cases.

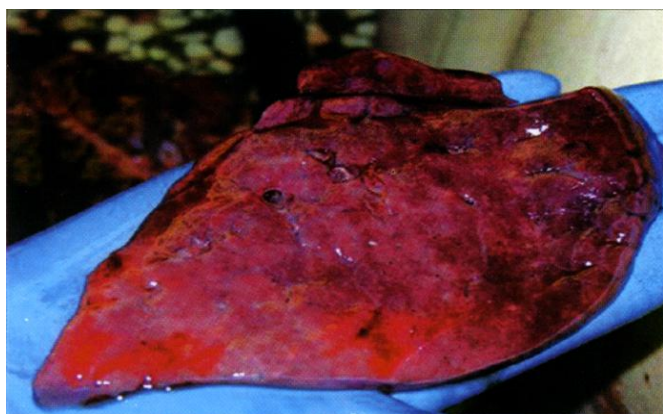
All patients required respiratory support, which was prolonged in several cases. Severe diffuse viral lesion of bronchioles and alveolocytes caused cytolysis and exudation of fluid into the interstitial space and alveoli. These changes were accompanied by decrease in surfactant production, microatelectases and intrapulmonary shunting (Fig. 6).

Early development of viral pneumonia was a unique feature of influenza A H1N1sw/2009. Diagnosis of pneumonia



**Fig. 6. Desquamation of respiratory epithelium and severe interstitial pneumonia.**

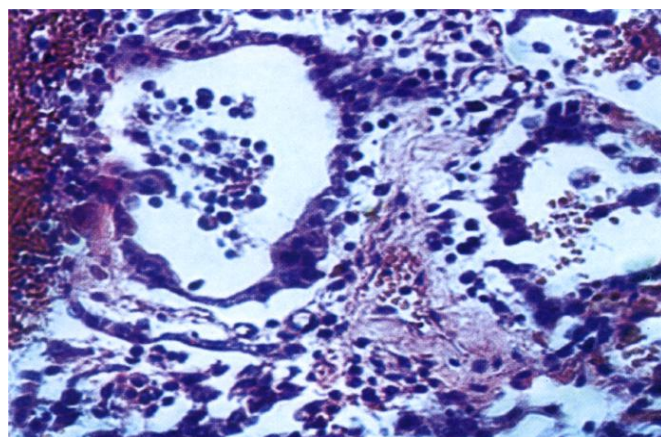
was confirmed by macroscopic and histological examination. At autopsy in all patients we revealed signs of diffuse subtotal pneumonia e.g. consolidation of lung tissue, mottling, hemorrhages but without purulent discharge. Lungs looked infiltrated with foci of hemorrhages and atelectases (Fig. 7). At the late stage of pneumonia the fibrosis of alveolar septa and ducts and small cysts were found ("honeycomb lung"). Histo-



**Fig. 7. Macroscopic changes in the lungs in patients with influenza H1N1sw/2009: viral transformation of alveolar epithelium, alveolar and interstitial oedema.**

logical examination showed the desquamation of epithelium, alveolar and interstitial oedema, alveolocytes damage and severe interstitial pneumonia. These changes were practically irreversible (Fig. 8).

The isolation of virus from pulmonary tissue at postmortem examination confirmed its replication and high viability. Continuous viral replication could cause further damage of intact pulmonary tissue. Treatment in such patients was complicated as respiratory support was only partly effective. Concomitant nosocomial flora was isolated from sputum only in 3 patients during long-term artificial ventilation. Hemorrhagic syndrome and persistent high fever aggravated the course of illness and required intensive pathogenetic treatment. We decided to double the doses of antiviral medicines and the



**Fig. 8. Viral transformation of alveolar epithelium and serous exudate in alveoli.**

duration of antiviral treatment. Dr. A.M. Alekseev, the chief of Intensive Care Unit, suggested to use surfactant for the treatment of ARDS and pneumonia.

Unfortunately 16 immunocompromised patients with verified influenza A H1N1sw/2009 died. Clinical diagnosis was confirmed at autopsy in all patients. The cause of death was subtotal or total lung disease with rapidly progressing respiratory failure and ARDS. It should be noted that during first days of flu outbreak not all patients with severe pneumonia were treated with oseltamivir and surfactant.

In December, 2009 we developed guidelines on treatment of patients with complicated pandemic influenza (see below).

### Antiviral treatment

1. Treatment with oseltamivir in patients with influenza A H1N1sw/2009 can be started at any time after the onset of symptoms.
2. In patients with X-ray confirmed subtotal or total pneumoniae and ARDS the dosage of oseltamivir should be increased from 75 mg twice daily to 150 mg twice daily.
3. The duration of treatment should be prolonged from 5 to 10-14 days taking into account the persistent viral replication in the pulmonary tissue.
4. During artificial lung ventilation oseltamivir may be administered via nasogastric tube.

5. Zanamivir can be also used in patients with moderate-severe and severe flu who do not require mechanical lung ventilation.

### Pathogenetic treatment

1. Surfactant BL should be administered via nebulizer or bronchoscope to restore lung ventilation.

2. The dosage for endobronchial administration is 6 mg/kg twice daily (75 mg in adults, in extremely severe cases 150 mg in each bronchus). The dosage should be diluted in 10-15 ml of 0.9% Sodium Chloride solution.

3. If endobronchial administration is impossible, the medication should be administered via special nebulizer built in the inspiration pathway of artificial lung ventilation device.

4. Patients with respiratory failure should receive oxygen via nasal tube or facial mask (the flow can be increased from 5-7 L/min to 10 L/min if needed). Higher oxygen flow increases the risk of pulmonary toxicity.

5. Efficacy of corticosteroid treatment has not been proven. The steroids are potentially harmful in patients with hemorrhagic syndrome.

6. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and aspirin can cause Reye syndrome (loss of mitochondria functions, liver disease, encephalopathy) and hemorrhagic syndrome and should be used with extreme caution.

7. Ribavirin, aspirin and NSAID are contraindicated in pregnant women.

8. Oseltamivir can be prescribed to breastfeeding women.

Antibacterial treatment is not required in patients without comorbidity but it is justified in patients with chronic inflammatory diseases, increased neutrophil count and nosocomial pneumonia e.g. ventilator-associated. The suggested list of antibiotics see below.

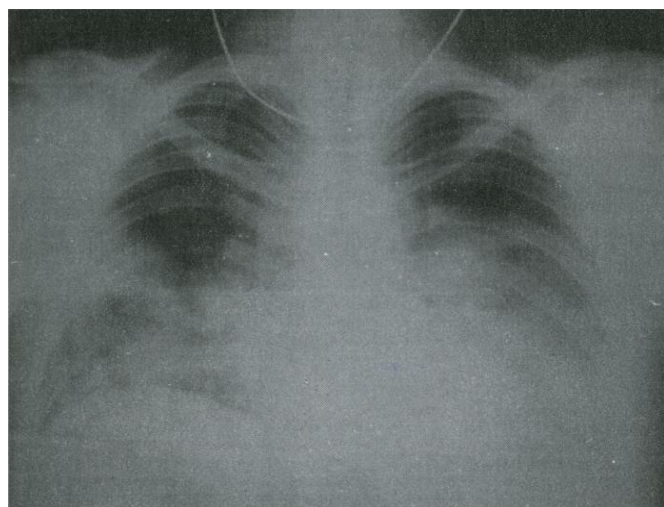


Fig. 9. Bilateral confluent subtotal pneumonia (confluent right and left lung infiltration, hilar congestion and enlargement, mild effusion).

### First line:

- amoxicillin/clavulanic acid
- III generation cephalosporins
- fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin)

### Second line:

- carbapenems (imipenem/cilastatin, meropenem)
- IV generation cephalosporins (cefepime)

Third line antibacterial drugs should be chosen according to the isolated and/or circulating hospital pathogens. The possibility of combination of different pathogens (viruses, bacteria, candida etc.) should be taken into account.

### Artificial lung ventilation

Artificial lung ventilation was started in ICU within 3-11 days of illness in 30 patients (age 23-50 years) with bilateral pneumonia. The duration of respiratory support ranged from 11 to 70 days. There were 14 pregnant and 2 breastfeeding women. All patients were treated with oseltamivir in double dosage. Surfactant was administered to 25 patients. Fig. 9 shows X-ray changes at day 5 in female patient with severe bilateral pneumonia. There was clear improvement of pulmonary infiltration after surfactant administration (Fig. 10). The efficacy of surfactant confirms the presence of significant exudative and interstitial changes and reduced surfactant production. The exact mechanism of surfactant deficiency is unknown. It may be due to the direct or indirect cytopathic effect of virus.

Influenza A H1N1sw/2009 poses a potential threat both to pregnant women and fetuses. We observed 153 pregnant women and 5 breastfeeding women who were admitted to the hospital with influenza A H1N1sw/2009. Twenty one (13.3%) patients developed pneumonia and required intensive care. Respiratory support was started in 16 (10.13%) pregnant women. Severity of illness justified oseltamivir

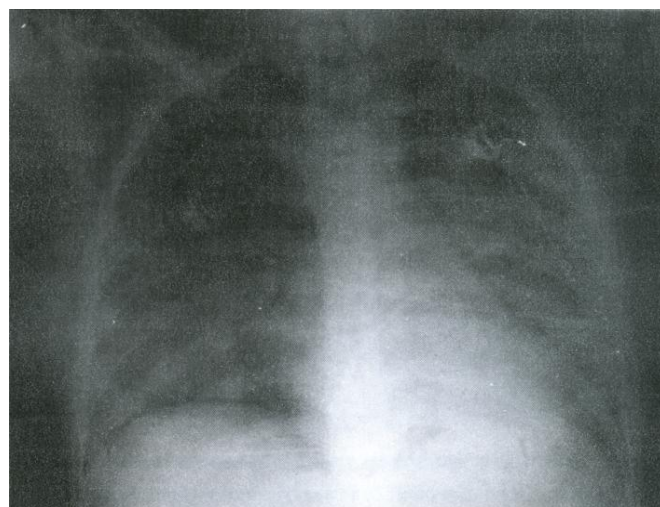


Fig. 10. Reduction in infiltration compared to previous chest X-ray. Hilar enlargement.



administration. Possible benefit of oseltamivir outweighs risk in pregnant and breastfeeding women. 152 women recovered without consequences. One 27-year-old woman died at week 31 of pregnancy. She had chronic viral hepatitis C and HIV infection since 2000.

**Patient F.**, 27-year-old female. On November 9th, 2009 she acutely developed fever (38°C), chills and dry cough. In the following days her condition worsened: body temperature reached 39°C, patient complained of nausea, significant weakness and shortness of breath. She was admitted to the hospital on November 14 (6th day of illness) with diagnosis of acute respiratory infection, HIV-infection, chronic hepatitis C, pregnancy 30-31 weeks, previous heroin addiction. She stopped heroin self-administration 1,5 year ago. HCV was detected in 1999. HIV-infection was diagnosed in 2000. She received no antiviral treatment.

On physical examination the patient was severely ill. Cyanosis of skin and coldness in limbs were present. Peripheral lymphatic nodes were moderately enlarged. Oropharyngeal mucosa was hyperemic. Intensity of heart sounds was reduced. Heart rate 125 beats per minute. BP 110/70 mmHg. Auscultation revealed systolic murmur at the apex and bilateral rales. Respiratory rate was 30-32 per minute. Chest X-rays showed the signs of bilateral confluent pneumonia, congested hilum of the lungs and enlarged heart. Pregnancy (31 weeks) was confirmed by gynecologist.

In intensive care unit the patient was treated with antibacterial drugs (metronidazole 200 ml daily, amoxicillin/clavulanic acid 3.6 g daily, levofloxacin 500 mg daily), oseltamivir 150 mg daily, dexamethasone 24-32 mg daily, etamsylate, famotidine 20 mg intravenously, paracetamol 100 mg, fluconazole 200 mg daily. Surfactant 75 mg was administered into both bronchi.

On November 15, at 00:05 the patient was extremely ill. It was impossible to determine oxygen saturation. At 00:20 orotracheal intubation was performed and artificial lung ventilation with 100% oxygen was started. Hemodynamic parameters stabilized within 8 hours after intubation. However her condition did not improve. There was progression of respiratory failure. On lung auscultation wheezing and bilateral rales were present. The large volume of pink-gray sputum was discharged from trachea. Oxygen saturation was 86%. BP 100/60 mm Hg. Heart rate 150-155 bpm. Central venous pressure 15-18 mm H<sub>2</sub>O. There was no discharge from vagina. The dopamine infusion (7 mcg/kg/min) was started. The intensive care was continued.

On November 15, at 15:20-16:00 Caesarean section was performed under epidural anesthesia. Premature girl was delivered (weight 1900 g, Apgar score 0-1-3) with the signs of severe hypoxia and intoxication. The child was transferred into ICU.

After surgery condition of patient improved slightly. Red cells concentrate and fresh frozen plasma (199 ml) were transfused. On November 16, chest X-ray showed reduction

in lung infiltration though fever and hemorrhagic syndrome (nasopharyngeal bleeding) were progressing. She developed multiple organ failure and brain oedema. The patient died on November 20, 2009 at 13:55.

On November 17, 2009 the results of molecular biology test confirmed the diagnosis of influenza A H1N1. Viral RNA was revealed in nasopharyngeal swabs.

**Final clinical diagnosis:** Severe influenza A H1N1sw/2009, California. Bilateral viral-bacterial pneumonia. Respiratory distress syndrome. Acute respiratory failure, III degree. Toxic shock syndrome I-II degree. Pancytopenia. Erosive hemorrhagic gastritis. Gastrointestinal bleeding on November 20, 2009. Nasal bleeding. Progressing multiple organ failure. Brain oedema. Artificial lung ventilation. Pregnancy 32 weeks. Premature labor at week 32 of pregnancy. Gestosis. Progressing HIV infection, stage 4B. Oropharyngeal and esophageal candidosis. Chronic hepatitis C (anti-HCV +), remission.

**Postmortem diagnosis:** Influenza H1N1, catarrhal hemorrhagic laryngitis, epiglottitis, diffuse catarrhal hemorrhagic tracheobronchitis, bilateral viral-bacterial pneumonia. Hyperplasia of lower tracheobronchial lymphatic nodes. Oedema of the pia mater and the brain. Hyperplasia of the spleen (weight 270 g).

This 27-year-old pregnant woman was admitted into infectious diseases department with diagnosis of influenza and pneumonia. Patient was severely ill and uncomplicated Caesarean section was performed on the next day after hospitalization. Patient died on the 11th day of illness from subtotal pneumonia complicated by progressing intoxication and respiratory failure. Antiviral treatment and respiratory support were started very late. Respiratory failure and hemorrhagic syndrome progressed in spite of artificial lung ventilation. Severe comorbidity aggravated the course of flu and predisposed patient to death.

## Conclusion

Outbreak of influenza A H1N1sw/2009 California started in St. Petersburg in June, 2009 and reached epidemic level in October-December, 2009. City Administration and Healthcare Committee (Prof. Yu. A. Scherbuk) have purchased the modern equipment for artificial lung ventilation and necessary medications. City hospitals provided additionally 900 beds for patients with influenza. In Clinical Infectious Diseases Hospital 300 packs of Zanamivir and 2900 packs of Oseltamivir were used for treatment of 2145 patients with pandemic influenza A H1N1sw/2009 and for prevention of flu in medical personnel. These measures in combination with new tactic of severe pneumonia treatment allowed to reduce mortality from influenza A H1N1sw/2009/California to the level typical for the best world medical centers (CDC and ECDC data).



## REFERENCES

1. Belokrinskaya T.E., Shapovalov K.G., Lareva N.V. Intensive therapy of pregnant women with severe complicated forms of influenza A/H1N1 and seasonal influenza. Siberian Medical Review, volume 61. #1. 2010. Pages 110-114.
2. Boev B.V. Model of development of influenza A (H1N1) epidemic in Russia during 2009-2010. Epidemiology and vaccinal prevention, #1, 2010. Pages 52-58.
3. Osidak L.V., Drinevskiy V.P., Erofeeva M.K., Eropkin M.Yu. et al. Influenza as the problem of XXI century. Childhood infections, volume 8. issue 3, 2009. Pages 3-9.
4. Polushin Yu.S., Yakovlev A.A., Hrapov K.N. et al. Peculiarities of respiratory therapy at severe viral pneumonia complicating a course of influenza A (H1N1). Journal of obstetrics and female diseases, volume 58. #6, 2009. Pages 10-18.
5. Rakhmanova A.G., Polushin Yu.S., Yakovlev A.A. et al. Guidelines on treatment of patients with severe form of influenza H1N1. Saint-Petersburg, 2009.
6. Hunafina D.H. Galieva A.T., Shaiullina L.R. Influenza type A/H1N1 (swine flu). Medical Herald of Bashkortostan, volume 4, #4, 2009. Pages 71-74.
7. Yatsyshina S.V., Minenko A.N. Praded M.N. et al. Diagnostics of influenza: new type A/H1N1 in Russia. Epidemiology and infectious diseases, issue 6, 2009. Pages 56-62.
8. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. World Health Organization, 2009 November.
9. Tang J.W., Tambyah P.A., Lai F.Y. et al. Differing symptom patterns in early pandemic vs seasonal influenza infections. Arch Intern Med. 2009 May, 24, 170 (10): 861-7.
10. Maria Zampaglione Press Release: A/H1N1 influenza like human illness in Mexico and the USA: OIE statement. World Organisation for Animal Health (April 29, 2009).
11. Haye K., Burmakina S., Moran T., Garcia-Sastre A., Fernandez-Sesma A. (Jul 2009). "The NS1 protein of a human influenza virus inhibits type I interferon production and the induction of antiviral responses in primary human dendritic and respiratory epithelial cells". J. Virol. 83 (13): 6849-62. DOI: 10. 1128/ JVL.02323-08. PMID.19403682