

Пандемический грипп А (H1N1) pdm 09 в эпидсезон 2015/2016 гг.: анализ летальных исходов у детей

В. Н. ТИМЧЕНКО¹, О. И. АФАНАСЬЕВА², Е. А. ДОНДУРЕЙ³, О. В. БУЛИНА¹,
В. С. АФАНАСЬЕВА², Л. М. ПОЧИНЯЕВА³, Е. Ф. ГОРБУНОВ³

¹ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ,

² ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа МЗ РФ,

³ СПб ГБУЗ ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, РФ

Проведен анализ особенностей течения гриппа А (H1N1) pdm 09 у 624 детей в эпидсезон 2015/2016 гг. При тяжелой форме болезни (5%) отмечаются: короткий инкубационный период, отсутствие начального периода, острое или острейшее начало с быстрым развитием полиорганной недостаточности, длительная фебрильная температура тела (до 5–6 суток и более) при отсутствии осложнений, выраженная длительная интоксикация (4–5 суток и более), значительная частота синдрома диареи (10,2%), развитие геморрагического синдрома (5,3%), обострение сопутствующей патологии (20%), сочетание с другими вирусными инфекциями — герпесвирусной, ротавирусной, энтеровирусной и др. (33%).

В клиническом анализе крови отмечаются лейкопения (33,9%), лейкоцитоз (14,5%) с нейтрофильным сдвигом (11,3%), нейтрофилез (51,6%), моноцитоз (45,2%), лимфоцитоз (9,7%), тромбоцитопения, анемия, умеренно ускоренная СОЭ; в биохимическом анализе крови — гипернатриемия, нарастание концентрации лактата, гиперферментемия (АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, КФК), гипопroteinемия, диспротеинемия, повышение СРБ, повышение креатинина и мочевины, увеличение прокальцитонина (ПКТ).

В структуре осложнений пневмонии составили 6%, стенозирующие ларинготрахеиты — 9,8%, обструктивные бронхиты — 14,5%. Двое непривитых против гриппа детей раннего возраста, заболевшие в эпидемический период по гриппу, из семейных очагов ОРВИ, с типичной клинической картиной, умерли от тяжелой (токсической) формы пандемического гриппа. Пандемический грипп протекал на фоне выраженной иммуносупрессии (атрофия тимуса, истощение фолликулов периферических органов иммуногенеза — селезенки, лимфатических узлов, миндалин). Основной причиной смерти явилось развитие полиорганной недостаточности с быстрым прогрессирующим поражением жизненно важных органов.

Ключевые слова: пандемический грипп А(H1N1) pdm 09, тяжелая (токсическая) степень, дети раннего возраста, полиорганная недостаточность, иммуносупрессия, летальные исходы

Pandemic Influenza A (H1N1) pdm 09 in the Season 2015/2016: Analysis of Fatal Outcomes in Children

V. N. Timchenko¹, O. I. Afanas'eva², E. A. Dondurey³, O. V. Bulina¹, V. S. Afanas'eva², L. M. Pochinyaeva³, E. F. Gorbunov³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,

² Research Institute of Influenza, WHO National Influenza Centre of Russia,

³ Children's City Clinical Hospital №5 after N.F. Filatov, Saint-Petersburg, Russian Federation

The analysis of the characteristics of the current influenza A(H1N1) pdm 09 at 624 children in the 2015/2016 season. For severe illness (5%) characterized by short incubation period, lack of initial period, acute or acute onset with rapid development of multiorgan failure, prolonged febrile body temperature (up to 5–6 days or more) in the absence of complications, a prolonged severe intoxication (4–5 days or more), a significant frequency of diarrhea syndrome (10,2%), hemorrhagic syndrome (5,3%), exacerbation of comorbidity (20%), combined with other viral infections — herpes, rotavirus, enterovirus and others (33%).

In the clinical analysis of blood — leukopenia (33.9%), leukocytosis (14.5%) with neutrophilic shift (11.3%), neutrophilia (51.6%), monocytosis (45.2%), lymphocytosis (9.7%), thrombocytopenia, anemia, accelerated erythrocyte sedimentation rate moderately; in the biochemical analysis of blood, hypernatremia, increase in the concentration of lactate, hyperfermentemia (ALT, AST, ALP, LDH, CPK), hypoproteinemia, dysproteinemia, increased CRP, increased creatinine and urea, increase of procalcitonin (PCT).

In the structure of complications of pneumonia was 6%, stenosing laryngotracheitis — 9.8%, obstructive bronchitis — 14.5%. Two unvaccinated against influenza in infants who become ill during the epidemic period for influenza and SARS from homes with a typical clinical picture, died from severe (toxic) form of pandemic influenza. Pandemic influenza occurred at the background of severe immunosuppression (atrophy of the thymus, depletion of follicles of peripheral organs of immunogenesis — spleen, lymph nodes, tonsils). The main cause of death was the development of multiple organ failure with rapid progressive lesion of the vital organs.

Keywords: pandemic influenza A(H1N1) pdm 09, severe (toxic) degree, infants, multiple organ failure, immunosuppression, lethal outcomes

Контактная информация: Тимченко Владимир Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; Санкт-Петербург, Литовская улица, д. 2; + 7(812) 295-61-88; timchenko220853@yandex.ru

Timchenko Vladimir — MD, Professor, Head of Department of infectious diseases in children named after Professor M. G. Danilevich, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, St. Litovskaya, 2; + 7(812) 295-61-88; timchenko220853@yandex.ru

УДК 616.921.5-07

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самой распространенной инфекционной патологией среди детей различного возраста [1–4]. Анализ функциональных доменов белков вируса гриппа А(H1N1)pdm09 показал, что современные пандемические вирусы гриппа имеют ряд существенных генетических дефектов, совокупность которых позво-

ляет отнести их к умеренно патогенным вирусам. Однако, высокий риск тяжелого течения пандемического гриппа с развитием угрожающих для жизни осложнений отмечен в трех группах больных: дети первых 3-х лет жизни, пациенты, имеющие сопутствующие хронические заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы, беременные женщины [5–6].

По данным Управления Роспотребнадзора, в эпидемический период 2015—2016 гг. в Санкт-Петербурге гриппом и другими ОРВИ переболело 398 675 чел. (7,6% населения). Дети в возрасте от 0—14 лет составили 54% (0—2 лет — 29%, 3—6 лет — 41%, 7—14 лет — 30%); подростки старше 15 лет и взрослые — 46%.

Цель исследования: анализ летальных исходов от гриппа А(H1N1)pdm09 у детей в эпидсезон 2015—2016 гг. в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы исследования

Проанализированы 624 медицинские карты стационарных больных с пандемическим гриппом, в т.ч. умерших детей; протоколы патологоанатомических вскрытий, протоколы лабораторных исследований, протокол заседания Комиссии по анализу летальных исходов от гриппа и других тяжелых форм ОРВИ в Санкт-Петербурге.

Результаты и их обсуждение

Среди госпитализированных в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова детей (1694 чел.) преобладали больные в возрасте от 0 до 3-х лет (71%). Грипп диагностирован в 58,2% случаев, в т.ч. грипп А(H1N1)pdm09 — 46,8%, грипп А(H3N2) — 8%, грипп В — 3,4%. Другие ОРВИ установлены у 41,8% больных (РС-инфекция — 21%, риновирусная — 7,4%, парагрипп — 4,9%, бокавирусная инфекция — 4,3%, аденовирусная — 4,2%).

Пандемический грипп лабораторно подтвержден у 624 чел. (тяжелая форма — 5%, среднетяжелая — 93%, легкая — 2%). У больных тяжелой формой гриппа А(H1N1)pdm09 выявлены следующие особенности течения: короткий инкубационный период, отсутствие начального периода, острое или острейшее начало с быстрым развитием полиорганной недостаточности, длительная фебрильная температура тела (до 5—6 суток и более) при отсутствии осложнений, выраженная длительная интоксикация (4—5 суток и более), значительная частота синдрома диареи (10,2%), развитие геморрагического синдрома (5,3%), обострение сопутствующей патологии (20%), сочетание с другими вирусными инфекциями — герпесвирусной, ротавирусной, энтеровирусной и др. (33%). При лабораторном исследовании отмечаются в клиническом анализе крови — лейкопения — 33,9%, лейкоцитоз — 14,5%, с нейтрофильным сдвигом у 11,3%, нейтрофилез — 51,6%, моноцитоз — 45,2%, лимфоцитоз — 9,7%, тромбоцитопения, анемия (редко), умеренно ускоренная СОЭ; в биохимическом анализе крови — гипернатриемия, нарастание концентрации лактата, гиперферментемия (АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, КФК), гипопропротеинемия, диспротеинемия, повышение СРБ, повышение креатинина и мочевины, увеличение прокальцитонина (ПКТ).

В структуре осложнений пневмонии составили 6%, стенозирующие ларинготрахеиты — 9,8%, обструктивные бронхиты — 14,5%. Двое непривитых против гриппа детей (в возрасте 1 г. 11 мес. и 2 г. 1 мес.) умерли от пандемического гриппа, протекавшего в тяжелой (токсической)

форме болезни с быстрым развитием полиорганной недостаточности.

Приводим выписки из историй болезни.

Ребенок М., 1 г. 11 мес. (23.02.2014 г. р.) поступил 01.02.2016 г. (3 сутки болезни) в 1 час 14 мин в сопровождении бригады скорой медицинской помощи (СМП), минуя приемное отделение, в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) в крайне тяжелом состоянии.

Диагноз направления: ОРВИ, тяжелая (токсическая) форма. Гипертермия. Судороги.

Диагноз при поступлении: ОРВИ, тяжелая (токсическая) форма. Фебрильные судороги.

Анамнез жизни: ребенок от 1 беременности, роды срочные, вес при рождении — 3300 г, рост — 49 см, выписан на 4-е сутки жизни, БЦЖ — в родильном доме. Развитие до 1 г. без особенностей, на диспансерном учете не находился. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, ОРВИ. Профилактические прививки сделаны по Календарю. Однако от гриппа ребенок не привит.

Анамнез болезни: родители девочки накануне перенесли ОРВИ. Заболела остро 30.01.16 г. — лихорадка до фебрильных цифр, 31.01.16 г. — продолжала лихорадить, максимальная температура тела — 41,2°C. К врачу не обращались, лечение симптоматическое. Вечером 31.01.16 г. состояние ребенка ухудшилось (серия длительных генерализованных тонико-клонических судорог). Родители вызвали педиатра, который направил ребенка на госпитализацию. Бригадой СМП судороги были кратковременно купированы медикаментозными средствами.

При поступлении в отделение ОАРИТ тяжесть состояния обусловлена патологической неврологической симптоматикой (повторные тонико-клонические генерализованные судороги, угнетение ЦНС), на фоне течения тяжелого инфекционного процесса с развитием нейротоксикоза, дыхательной недостаточности, сердечно-сосудистой недостаточности и метаболических нарушений (нарастание лактат-ацидоза, гипергликемии).

По тяжести состояния ребенок интубирован и переведен на ИВЛ, в связи с гемодинамическими нарушениями (развитие артериальной гипотензии, снижение систолического АД до 44 мм рт.ст.). Проводилась инотропная поддержка раствором дофамина в титруемой дозе 10 мкг/кг/мин. Ребенок расценен как переносящий токсическую форму вирусной инфекции, предположительно пандемического гриппа. Начата этиотропная (осельтамивир + ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные) и посиндромная патогенетическая терапия, направленная на компенсацию витальных функций и устранение патологических синдромов.

Временно удалось достигнуть стабилизации состояния — компенсации дыхательной недостаточности на фоне искусственной вентиляции легких, коррекции метаболических нарушений, купирования судорог и гипертермии, на фоне инотропной поддержки стабилизации артериально-

го давления. В дальнейшем, несмотря на проводимую интенсивную терапию в полном объеме, состояние ребенка ухудшилось за счет нарастания патологической неврологической симптоматики (угнетения сознания на фоне прогрессирования отека головного мозга), сердечно-сосудистой недостаточности, метаболических нарушений, явлений капилляротоксикоза с переходом в ДВС-синдром.

Данные лабораторного обследования (01.02.16 г.):

В клиническом анализе крови: Le — $6,7 \times 10^9$ /л, Eг — $5,01 \times 10^{12}$ /л, Hb — 143 г/л, Ht — 0,42, тромбоциты — 30×10^9 /л, СОЭ — 23 мм/ч.

В биохимическом анализе крови выявлено проявление тяжелой системной воспалительной реакции с прогрессирующим развитием полиорганной недостаточности:

ПКТ > 10 нг/мл, СРБ — 14,5 ЕД, КЩР крови — декомпенсированный метаболический лактат-ацидоз, гипергликемия — нарастание > 28 ммоль/л, нарастание концентрации лактата > 20 ммоль/л, гипернатриемия > 149 ммоль/л, АЛТ — 2620 ЕД/л, АСТ — 4770 ЕД/л, ЩФ — 345 ЕД/л, общий белок — 38 г/л, креатинин — 151 ммоль/л, мочевины — 13,8 ммоль/л, ЛДГ — 1036,0 ЕД/л, КФК — 285 ЕД/л.

Данные инструментальных исследований (01.02.16 г.):

ЭЭГ: кома, паттерн вспышка-супрессия.

Эхо-КГ: систолическая функция миокарда на нижней границе нормы (60%), миокард не утолщен, однороден.

УЗИ органов брюшной полости: диффузная гиперэхогенность стенок желчных протоков, умеренные диффузные изменения в паренхиме печени, селезенки. Органы брюшинного пространства без патологии.

ЭКГ: ритм синусовый, отклонение электрической оси вправо, феномен уплощения зубца RQ.

Данные вирусологического исследования (01.02.16 г.):

экспресс-тест-система (SD InfluenzaAntigenTest, Bioline, Germany) — определено наличие вируса гриппа типа А;

метод флюоресцирующих антител (МФА) — определено наличие вируса гриппа A(H1N1)pdm09;

ПЦР — определено наличие вируса гриппа A(H1N1)pdm09.

Лечение в стационаре проводилось в соответствии с Клиническими рекомендациями (протоколом лечения) оказания медицинской помощи детям больным гриппом, Стандартом специализированной медицинской помощи детям при гриппе тяжелой степени тяжести [7–8]: искусственная вентиляция легких, под контролем газов крови; инфузионная терапия (под контролем центрального венозного давления, сердечного выброса); противовирусная терапия (осельтамивир + ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, с момента поступления в стационар); антибиотикотерапия (меропенем + ванкомицин); инотропная поддержка (дофамин + адреналин в титруемых дозах); противосудорожная терапия; противовоспалительная терапия (дексалон); противоотечная терапия (фуросемид + маннит); коррекция нарушений системы гомеостаза, гемостатическая терапия; симптоматическая терапия; коррекция метаболических нарушений.

Состояние ребенка, несмотря на приводимую терапию, прогрессивно ухудшалось. Тяжесть состояния была обусловлена синдромом системной воспалительной реакции с полиорганным поражением (центральной нервной системы, дыхательной, сердечно-сосудистой системы, гомеостаза, печени и почек). 03.02.16 г. (на 5 сутки от начала заболевания) состояние ребенка — терминальное, в неврологическом статусе — кома. Мидриаз, фотореакция не определяется. На манипуляции реакции нет. ИВЛ, в режиме VCV, параметры жесткие. В 7 час 40 мин на ЭКГ мониторе зарегистрирована брадикардия с последующей гипосистолией, асистолией, незамедлительно начаты реанимационные мероприятия (сердечно-легочная реанимация, введение реанимационных растворов), сердечная деятельность восстановлена на 3-й минуте, эффект нестойкий, отмечены гипостазы, в 8 час повторная асистолия, проведение сердечно-легочной реанимации в течение 40 мин без эффекта, в 8 час 40 мин констатирована биологическая смерть.

Клинический диагноз (заключительный):

Основной диагноз: (J10.8) грипп с другими проявлениями, вирус гриппа идентифицирован. A(H1N1)pdm09.

Осложнение основного диагноза: синдром системной воспалительной реакции. Синдром полиорганной недостаточности. Отек—набухание головного мозга, дислокационный синдром, кома 3 степени. Острый энцефалит? Острый респираторный дистресс-синдром. Отек легких. ДН 3 степени. НК 26. Синдром малого выброса. Вирусный кардит? Токсический гепатит. Олигурия. ДВС-синдром. Лактат-ацидоз. Сердечно-легочная реанимация и плазматрансфузия от 02.02.2016 г.

Патологоанатомический диагноз (заключительный):

Основное заболевание: острая респираторная вирусная инфекция: грипп A(H1N1)pdm09 (основная первоначальная причина смерти). Молекулярно-генетическое исследование ОТ-ПЦР от 05.02.16 г.: легкое — результат положительный на наличие РНК штамма пандемического гриппа (H1N1 pdm 2009), трахея — результат положительный на наличие РНК штамма пандемического гриппа (H1N1 pdm09).

Фоновое: вторичное иммунодефицитное состояние — атрофия тимуса, опустошение лимфоидных фолликулов в периферических органах иммуногенеза (селезенка, лимфатические узлы, миндалины)

Осложнение основного заболевания: респираторный дистресс-синдром II типа (гиалиновые мембраны легких). Центролобулярные некрозы печени. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови: диapedезные кровоизлияния в ткани головного мозга, почек, легких, фибриново-лейкоцитарные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла. Отек головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

Сопутствующие: гипотрофия I степени (дефицит массы тела — 10%).

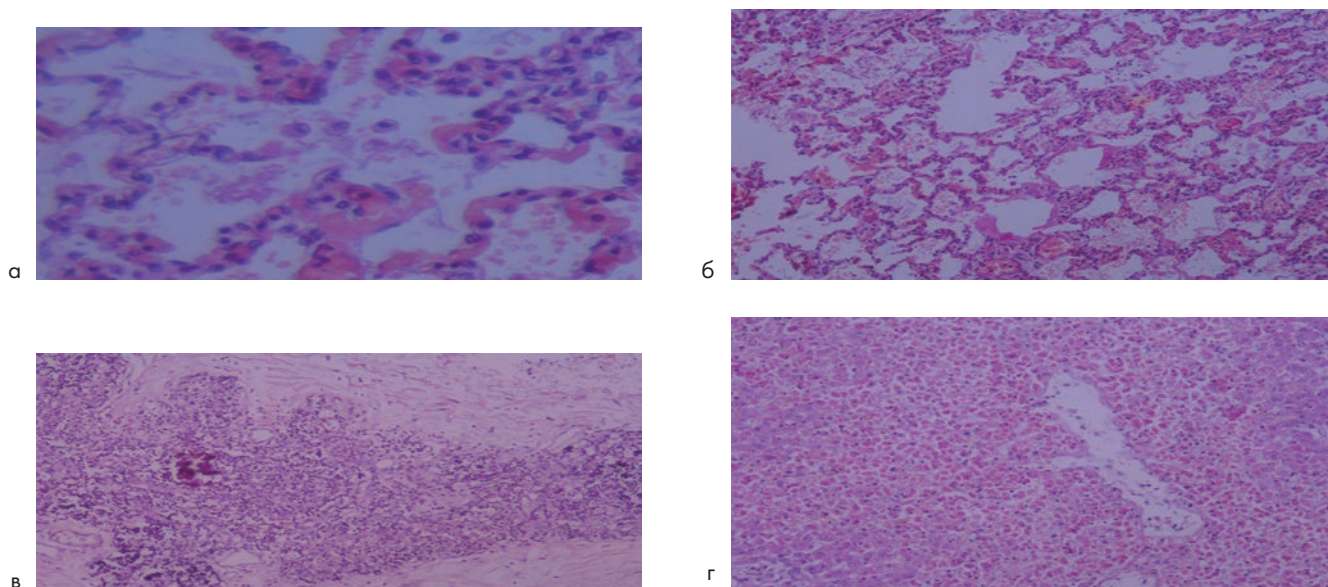


Рисунок 1. Ребенок М., 1 г. 11 мес.

- а) Легкое: в просвете альвеол серозная жидкость, макрофаги («гриппозные» клетки) — серозная пневмония;
 б) Легкое: гиалиновые мембраны — острый респираторный дистресс-синдром II типа;
 в) Тимус: дольки опустошенные, одиночно рассеянные лимфоциты и макрофаги. Большое количество телец Гассала, многие тельца Гассала крупные кальцифицированные. Выраженное разрастание соединительной ткани;
 г) Печень: дисконфлексация печеночных балок, центроlobулярные некрозы

Манипуляции: ИВЛ, катетеризация центральной вены.

Непосредственная причина смерти — отек головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

Протокол лабораторных исследований (05.02.2016 г.)

Результаты исследований:

Образец 1 — легкое: положительный на наличие РНК штамма пандемического гриппа А(H1N1)pdm09.

Образец 2 — трахея: положительный на наличие РНК штамма пандемического гриппа А(H1N1)pdm09.

Исследования проводились в режиме реального времени.

Результаты патоморфологических исследований представлены на рисунке 1.

Ребенок Ж., 2 г. 1 мес. (27.12.2013 г.р.) поступил 27.01.2016 г. (на 3 сутки болезни), минуя приемное отделение в ОАРИТ.

Диагноз направления: ОРВИ, тяжелая (токсическая) форма. Кетоацидоз.

Диагноз при поступлении: ОРВИ, тяжелое течение. Кетоацидоз.

Анамнез жизни: ребенок из семейного очага по ОРВИ от 21.01.16 г., многодетной патронажной семьи, наблюдался у невролога, кардиолога и ортопеда. Воронкообразная грудная клетка, полидактилия. Против гриппа не привит.

Анамнез болезни: девочка заболела остро 25.01.16 г. — повышение температуры тела $39,5^{\circ}$, вялость, кашель. К врачу не обращались, лечение симптоматическое. 26—27.01.16 г. гипертермия до $39,5^{\circ}$, появилась многократ-

ная рвота, одышка, спутанность сознания. Вызов бригады СМП. Положительный эффект от медикаментозной терапии оказался кратковременный, повторно вызванная бригада СМП госпитализировала ребенка в стационар.

При поступлении: состояние тяжелое, сознание на уровне сопора, пероральный цианоз, катаральные явления не выражены, АД 115/70 мм рт.ст., ЧСС — 150 в мин.

Лабораторное обследование проводилось ежедневно в период с 27.01.16 г. по 04.02.16 г. Изменения показателей в клиническом анализе крови в динамике: от 30.01.16 г.: Le — $3,3 \times 10^9$ /л (П/я — 6%, С/я — 69%, Э — 0%, Л — 19%, М — 6%), Eг — $3,49 \times 10^{12}$ /л, Hb — 86 г/л, Ht — 26,6%, Tr — 136×10^9 /л, СОЭ — 15 мм/ч; от 04.02.16 г.: Le — $3,0 \times 10^9$ /л (П/я — 0%, С/я — 84%, Э — 0%, Л — 10%, М — 6%), Eг — $2,5 \times 10^{12}$ /л, Hb — 67 г/л, Ht — 25%, Tr — 17×10^9 /л, СОЭ — 25 мм/ч.

В биохимическом анализе крови 28.01.16 г.: АЛТ — 19,9 Ед/л, АСТ — 79,6 Ед/л, альбумин — 36 г/л, амилаза — 121 Ед/л, белок — 60,8 г/л, билирубин общий — 9 мкмоль/л, креатинин — 64,1 мкмоль/л, КФК — 707 Ед/л, ЛДГ — 1521 Ед/л, мочевины — 11,4 ммоль/л, КЩР: выраженный метаболический ацидоз (pH — 7,04), респираторный алкалоз (pCO₂ — 12); от 03.02.16 г. АЛТ — 29,4 Ед/л, АСТ — 61,6 Ед/л, альбумин — 27 г/л, амилаза — 45 Ед/л, общий белок — 42,5 г/л, билирубин общий — 10,4 мкмоль/л, креатинин — 121,9 мкмоль/л, КФК — 1138 Ед/л, ЛДГ — 1659 Ед/л, мочевины — 18,6 ммоль/л.

Показатели гемостаза от 28.01.16 г.: протромбиновый индекс — 70,1%, активированное парциальное тром-

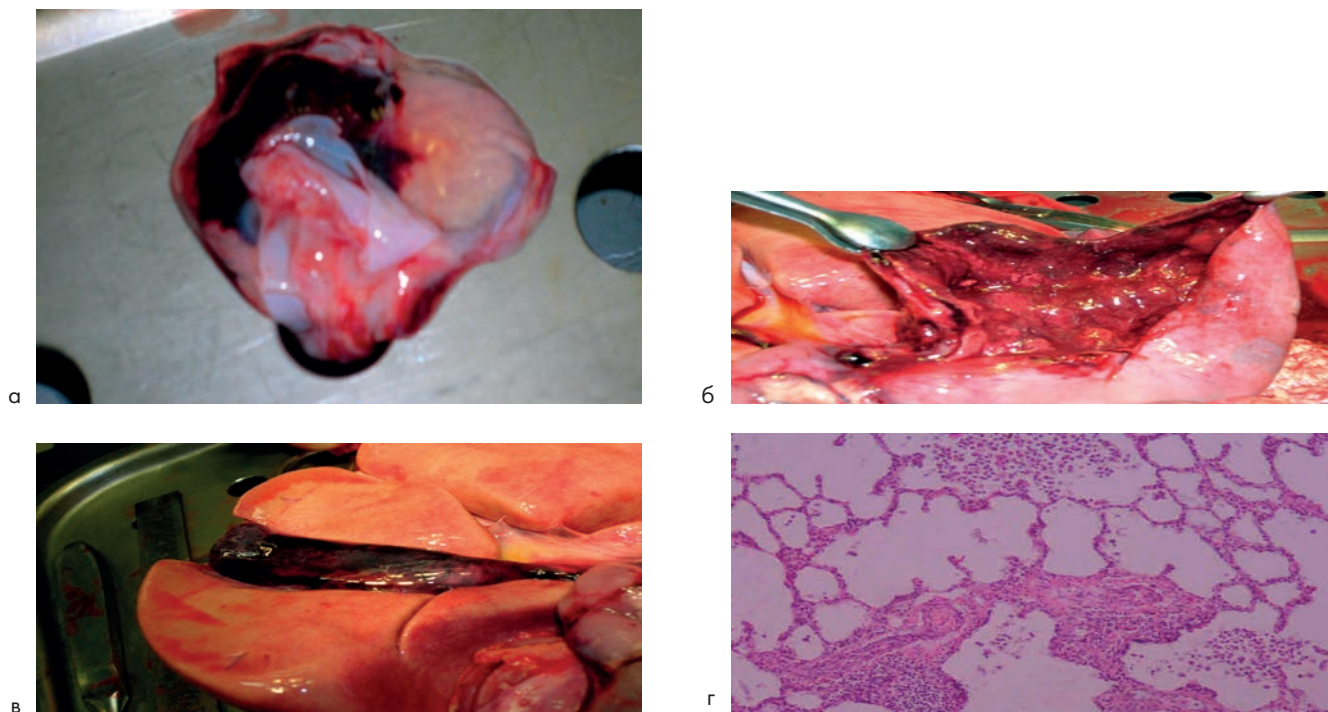


Рисунок 2. Ребенок Ж., 2 г. 1 мес.

- а) Массивное кровоизлияние в тимус;
- б) Геморрагическое содержимое желудка;
- в) Геморрагическое пропитывание желчного пузыря;
- г) Легкое: очаг серозно-гнойной пневмонии

бопластиновое время — 35 сек, тромбиновое время — 17 сек, фибриноген — 3,1 г/л; от 02.02.16 г: протромбиновый индекс — 73,1%, активированное парциальное тромбопластиновое время — 50 сек, тромбиновое время — 23 сек, фибриноген — 4,6 г/л.

Общий анализ мочи от 29.01.16 г.: эпителий плоский 0—0—1 в п/зр, лейкоциты 2—3—5 в п/зр, эритроциты неизмененные 30—35—40 в п/зр, эритроциты измененные > 100 в п/зр, слизь + + +, ураты + + +, мочекислый аммоний + +, гематурия, протеинурия; от 03.02.16 г.: эпителий плоский 0—1—2 в п/зр, лейкоциты 20—25 в п/зр, эритроциты неизмененные более 100 в п/зр.

Исследование спинномозговой жидкости от 29.01.16 г.: без особенностей.

Инструментальное обследование: КТ-головного мозга 28.01.16 — обнаружена ОНМК бассейна правой и левой средне-мозговых артерий; от 01.02.16 г. КТ-картина без отрицательной динамики. Рентгенограмма органов грудной клетки от 28.01.16 г.: без очагово-инфильтративных изменений, усиление легочного рисунка в нижне-медиальных отделах; от 31.01.16 г. — инфильтрация слева за тенью сердца с ателектатическим компонентом; от 03.02.16 г. — улучшение пневмотизации левого легкого, ателектатического компонента нет.

Лечение в стационаре проводилось в соответствии с Клиническими рекомендациями (протоколом лечения) оказания медицинской помощи детям больным гриппом,

Стандартом специализированной медицинской помощи детям при гриппе тяжелой степени тяжести [7—8]: медицинская седация (тиопентал); ИВЛ; инотропная поддержка; противовирусная терапия (осельтамивир + ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные); антибактериальная терапия (цефтриаксон); нейропротективная терапия; противоотечная терапия; гастропротекторы; препараты, улучшающие реологию крови (апротинин, далтепарин); симптоматическая терапия.

Состояние ребенка несмотря на проводимую комплексную терапию в ОАРИТ оставалось крайне тяжелым с прогрессирующим ухудшением. 04.02.16г. (11-е сут заболевания) в 00 час 15 мин наблюдалось нарастание сердечной недостаточности, геморрагического синдрома (санация крови из носа, ротоглотки, желудка); в 02 час 45 мин проводимые реанимационные мероприятия без эффекта. В 03 час 30 мин 04.02.16 г. констатирована биологическая смерть.

Диагноз клинический заключительный:

Диагноз основной: грипп А(H1N1)pdm09, тяжелая (токсическая) форма.

Осложнения: генерализованный капилляротоксикоз; нейротоксикоз, ОНМК, энцефалитическая реакция; острый тубулоинтерстициальный нефрит с нарушением функции почек; острая левосторонняя пневмония, ДН III; миокардит, сердечно-сосудистая недостаточность НК 3А,

ОРДС, ДВС, отек головного мозга. Рабдомиолиз? Эрозивно-геморрагический гастрит.

Диагноз сопутствующий: ПЭП гипоксически-ишемического генеза. Множественные пороки развития: воронкообразная грудная клетка, полидактилия (оперирована). Белково-калорийная недостаточность 1 ст. ЦМВИ (IgM) + + ЭБВИ (IgM) + ВГЧ-6 (ПЦР — ДНК) + кандидоз + бактериальная инфекция неуточненной этиологии (гнойный двусторонний отит) на фоне иммунодефицита.

Окончательный патологоанатомический диагноз:

Основной диагноз: острая респираторная вирусная инфекция: грипп А (H1N1) pdm09 (основная первоначальная причина смерти).

Молекулярно-генетическое исследование ОТ-ПЦР от 05.02.2016г.: легкое — результат положительный на наличие РНК штамма пандемического гриппа А (H1N1) pdm09, трахея — результат положительный на наличие РНК штамма пандемического гриппа А (H1N1) pdm09.

Фоновое: вторичное иммунодефицитное состояние; атрофия тимуса. Опустошение лимфоидных фолликулов в периферических органах иммуногенеза (селезенка, лимфатические узлы, миндалины).

Осложнения: двусторонняя очаговая серозно-геморрагическая пневмония. Кандидозный эзофагит. Геморрагически-некротический гастроэнтерит. Геморрагически-некротический холецистит. Токсическая дистрофия печени. Двусторонний гнойный средний отит. Отек — набухание головного мозга.

Сопутствующие заболевания: гипотрофия 1 степени (дефицит массы тела 12%).

Аномалии развития: воронкообразная грудная клетка, полидактилия (оперирована).

Основная причина смерти — полиорганная недостаточность, развившаяся в результате осложнений тяжелой формы гриппа.

Результаты патоморфологического исследования представлены на рисунке 2.

Заключение

Дети раннего возраста, непривитые против гриппа, заболевшие в эпидемический период по гриппу, из семейных очагов ОРВИ, с типичной клинической картиной, умерли от тяжелой (токсической) формы пандемического гриппа (основная первоначальная причина смерти). Выявлено позднее обращение за медицинской помощью и, как следствие, отсутствие своевременной противовирусной терапии на догоспитальном этапе. В ОАРИТ пациенты получали медикаментозное лечение в полном объеме в соответствии с Клиническими рекомендациями (протоколом лечения) оказания медицинской помощи детям больным гриппом, Стандартом специализированной медицинской помощи детям при гриппе тяжелой степени тяжести. Пандемический грипп протекал на фоне выраженной иммуносупрессии (атрофия тимуса, истощение фолликулов периферических органов иммуногенеза — селезенки, лимфатических узлов, миндалин). Основной причиной

смерти явилось развитие полиорганной недостаточности с быстрым прогрессирующим поражением жизненно важных органов.

Выраженная иммуносупрессия при тяжелых формах пандемического гриппа, частое сочетание с другими вирусами, обуславливают необходимость включения в Стандарт лечения, наряду с ингибиторами нейраминидазы, лекарственных средств с широким противовирусным спектром и иммуномодулирующим действием — препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b. У детей раннего возраста, в том числе находящихся на ИВЛ, препаратом выбора является эффективное и безопасное комбинированное противовирусное и иммуномодулирующее лекарственное средство — рекомбинантный интерферон альфа-2b с антиоксидантами витаминами Е и С — ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные (ООО «Ферон», Россия). ВИФЕРОН® следует назначать в максимальной терапевтической дозировке в самые ранние сроки с момента установления диагноза.

Литература/References:

1. Тимченко В.Н. Воздушно-капельные инфекции в практике педиатров и семейного врача: руководство для врачей всех специальностей. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 644 с.
Timchenko V.N. [Droplet infection in pediatricians practice and family doctor: A guide for health care professionals]. — SPb.: SpecLit, 2007. — 644 p. (In Russ.)
2. Кокорева С.П., Головачева Т.В., Санина М.В., Доценко А.В. Особенности течения и терапии пандемического гриппа А/Н1N1/2009 у детей Воронежской области // Педиатр. 2011; 11(2): 22–27.
Kokoreva S.P. et al. [Features of a current and therapy of pandemic influenza A / H1N1 / 2009 in children Voronezh region] // *Pediatr*, 2011; 11(2): 22–27. (In Russ.)
3. Краснов В.В. Эффективность рекомбинантного интерферона-альфа в лечении и профилактике ОРВИ // Вопросы практической педиатрии. 2016; 11(4): 44–52.
Krasnov V.V. [Efficacy of recombinant alpha-interferon in the prevention and treatment of SARS] // *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*. 2016; 11(4): 44–52. (In Russ.)
4. Тимченко В.Н., Чернова Т.М. Здоровье детей — главная забота педиатров-инфекционистов // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2016; № 2: 6–10.
Timchenko V.N., Chernova T.M. [The health of children — the main concern of pediatricians — infectionists] // *Effektivnaya Farmakoterapija. Pediatrija*. 2016; № 2: 6–10 (In Russ.)
5. Цветков В.В., Деева Э.Г., Даниленко Д.М. и др. Молекулярногенетические факторы патогенности вирусов гриппа А (H1N1) pdm09 // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 19(4): 4–11.
Cvetkov V.V., Deeva E.G., Danilenko D.M. et al. [Molecular genetics of pathogenicity of influenza virus A (H1N1) pdm09] // *Epidemiologiya i Infekcionnye Bolezni*. 2014; 19(4): 4–11 (In Russ.)
6. Дондурей Е.А., Суховецкая В.Ф., Осидак Л.В. и др. Грипп у детей после пандемии в условиях многопрофильного стационара Санкт-Петербурга // Инфекция и иммунитет. 2014; 4(3): 257–266.
Dondurej E.A., Suhovetskaja V.F., Osidak L.V. et al. [Influenza in children after a pandemic in a general hospital of St. Petersburg] // *Infekcija i Immunitet*. 2014; 4(3): 257–266. (In Russ.)
7. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным гриппом. Утверждены на заседании Профильной комиссии 9 октября 2013 г.
[Clinical recommendations (protocol of treatment) of delivery of

health care to children sick flu]. Are approved at a meeting of the Profile commission on October 9, 2013.

8. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при гриппе тяжелой степени тяжести. Приказ № 757н МЗ РФ от 9

ноября 2012 года.

[The standard of a specialized medical care to children at flu of heavy severity]. The order № 757n Ministry Health Russian Federation of November 9, 2012.

Лекарственный гепатит у детей

О. В. МОЛОЧКОВА¹, О. Б. КОВАЛЕВ^{1,2}, В. Ф. УЧАЙКИН¹, В. А. КОНЕВ¹, Ю. С. СНЕТКОВА²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва,

² Детская городская клиническая больница №9 им. Г. Н. Сперанского, Москва

В группе токсических поражений печени важное место принадлежит лекарственным гепатитам. Среди пациентов с гепатитом, лекарственная болезнь печени встречается в 0,7–1,4% случаев, а при наличии желтухи — в 5%. Представленные данные продемонстрированы описанием семейного случая развития у родных сестер 9,5 и 4,5 лет жизни острого лекарственного гепатита, вызванного ибупрофеном в суточной дозе 32 мг/кг (суммарной 3,2 г) и 25 мг/кг (суммарной 2 г) соответственно. Гепатит развился на фоне реконвалесценции после острой респираторной инфекции. Выявлена слабость, тошнота, рвота, желтушность кожи и склер, кожный зуд, многократное повышение уровня сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза. Были исключены вирусные гепатиты и некоторые наследственные заболевания печени. Лекарственное поражение печени носило смешанный характер: гепатоцеллюлярное (цитотоксическое) и холестатическое. Своевременное назначение терапии (детоксикация, глюкокортикостероиды, урсодезоксихолевая кислота (Урсосан) привело к регрессу клинических симптомов заболевания и положительной динамике лабораторных показателей.

Ключевые слова: гепатотоксичность, лекарственный гепатит, ибупрофен (нурофен), дети, урсодезоксихолевая кислота, Урсосан

The Drug-induced Hepatitis in Children

O. V. Molochkova¹, O. B. Kovalev^{1,2}, V. F. Uchaykin¹, V. A. Konev¹, Yu. S. Snetkova²

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow,

² Children's City Clinical Hospital №9, Moscow, Russian Federation

Among toxic lesions of the liver, an important place belongs to medicinal hepatitis. Among patients with hepatitis, drug disease of the liver occurs in 0.7–1.4% of cases, and in the presence of jaundice — in 5%. A family case of sisters 9 and 4-year-old life development of acute drug hepatitis caused by ibuprofen in a daily dose of 32 mg / kg (total 3.2 g) and 25 mg / kg (total 2 g), respectively, was demonstrated in siblings. Hepatitis developed after an acute respiratory infection. Weakness, nausea, vomiting, jaundice of the skin and sclera, pruritus, multiple increase in serum transaminases and markers of cholestasis are revealed. Viral hepatitis and some hereditary liver diseases were excluded. The drug lesion of the liver was of a mixed nature: hepatocellular (cytotoxic) and cholestatic. Timely administration of therapy (detoxification, glucocorticosteroids, ursodeoxycholic acid (Ursosan) led to a regression of clinical symptoms of the disease and positive dynamics of laboratory indicators.

Keywords: hepatotoxicity, drug hepatitis, ibuprofen (nurofen), children, ursodeoxycholic acid, Ursosan

Контактная информация: Молочкова Оксана Вадимовна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова; Москва, ДГКБ №9; 7(499)256-60-26; ci-journal@mail.ru
Molochkova Oksana — PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation; 7 (499) 256-60-26; ci-journal@mail.ru

УДК 616.36-022:578.891

Токсическое поражение печени в клинической практике встречается достаточно часто. Вредные вещества независимо от путей проникновения в организм (через пищеварительный тракт (рот-желудок-кровооток-печень); через дыхательную систему (нос-легкие-кровооток-печень); через кожу (кровооток-печень) поражают печень. Токсические вещества, попадая в кровь, оказывают на печеночные клетки прямое воздействие, нарушая их жизнедеятельность и функциональность, или нарушают кровообращение в печеночных сосудах, что приводит к дефициту кислорода в клетках и их гибели с дальнейшим нарушением печеночных функций.

К веществам, оказывающим гепатотоксическое действие, относятся:

— Лекарственные средства (особенно при принятии токсической (большой) дозы препарата, или при длительном приеме). При таких условиях токсическое поражение печени способны вызывать некоторые противовирусные

препараты (амантадин), сульфаниламидные, противотуберкулезные (тубазид, фтивазид), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (аспирин, парацетамол, ибупрофен и др.), противосудорожные (фенобарбитал и др.), а также др.;

— Промышленные яды (при попадании в организм через кожу или при дыхании больших доз возникает острое поражение печени с цитолизом и формированием жировых клеток, при длительной экспозиции малых доз развивается токсический хронический гепатит). К таким ядам относятся фосфор (имеется в фосфорных удобрениях, используется для обработки металлов), мышьяк (выделяется на металлургических предприятиях), пестициды (применяются в сельском хозяйстве), хлорированные углеводороды (элементы нефти), альдегиды (к примеру, ацетальдегид; применяются в промышленном хозяйстве в целях получения уксусной кислоты), фенолы (имеются в антисептиках, которые используются для дезинфекции), инсекти-