

Н.В. МИНАЕВА<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, Е.Г. ФУРМАН<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, Т.К. РЫСИНСКАЯ<sup>1</sup>, к.м.н., А.Р. БАКИРОВА<sup>1</sup>, А.Г. ЛЕБЕДЕВ<sup>2</sup>, Н.А. ОСОСОВА<sup>3</sup>, Л.А. ВЕЛИКСАР<sup>2</sup>, Т.А. СОЗЫКИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России

<sup>2</sup>Городская детская клиническая больница №3, Пермь

<sup>3</sup>Детская клиническая больница им. П.И. Пичугина, Пермь

# СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ГРИППА А(Н1N1)

## С ПНЕВМОНИЕЙ И ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

В статье рассматривается клинический случай тяжелого течения гриппа А(Н1N1)рdm09 с развитием вирусно-бактериальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у ребенка первого года жизни. Дано описание респираторной поддержки, приведены сведения о катамнезе через 1 год.

**Ключевые слова:** грипп А(Н1N1)рdm09, пневмония, ОРДС, дети, катамнез, будесонид.

N.V. MINAEVA<sup>1</sup>, MD, Prof., E.G. FURMAN<sup>1</sup>, MD, Prof., Corr. Member of RAS, T.K. RYSINKSKAYA<sup>1</sup>, PhD in medicine, A.R. BAKYROVA<sup>1</sup>, A.G. LEBEDEV<sup>2</sup>, N.A. OSOSOVA<sup>3</sup>, L.A. VELIXAR<sup>2</sup>, T.A. SOZYKINA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup>Municipal Children Clinical Hospital No.3, Perm

<sup>3</sup>Pichugin Children Clinical Hospital, Perm

### A CASE OF GRAVE FLU A(H1N1) WITH PNEUMONIA AND ACUTE RESPIRATORY DISTRESS-SYNDROME IN THE BABY

The article considers a clinical case of the grave course of the flu A(H1N1)рdm09 with development of the viral and bacterial pneumonia and acute respiratory distress-syndrome (ARDS) in the baby. A description of the respiratory support is provided, the data on catamnesis in a year are given.

**Keywords:** flu A(H1N1)рdm09, pneumonia, ARDS, children, catamnesis, budesonide

Острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп занимают первое место по частоте и количеству случаев в мире, составляя 95% всех инфекционных заболеваний [1]. В 2015–2016 гг. эпидемический сезон заболеваемости ОРВИ и гриппом характеризовался ранним и резким подъемом уже в январе 2016 г., большим числом тяжелых форм, что было связано с высокой активностью и повсеместным доминированием в России вируса гриппа А(Н1N1)рdm9 [2]. Пиковые показатели заболеваемости отмечались на 5–6 неделе года. В 10 городах России к началу марта 2016 г. с гриппом средней тяжести и тяжелым было госпитализировано более 3 000 пациентов, из них 15% составили дети до 2 лет.

Известно, что пандемический грипп А(Н1N1) нередко осложняется быстро прогрессирующей вирусной пневмонией, характерной особенностью которой является тяжелая дыхательная недостаточность и ОРДС [3]. По разным источникам, среди госпитализированных больных с такой формой заболевания в 30–40% случаях требуется респираторная поддержка, у 10–20% пациентов отмечается летальный исход [4]. Причиной частых пневмоний при гриппе А(Н1N1) могут быть аминокислотные замены в рецептор-связывающем сайте гемагглютинаина вируса, увеличившие его тропность к эпителиальным клеткам нижних отделов респираторного тракта [5]. Кроме того, в любое время течение гриппа может осложнить вирусно-бактериальная (вторичная) пневмония, для которой характерна продолжительность лихорадки более 5 дней или повторное ухудшение состояния на фоне стихания симптомов гриппозной инфекции. Для диагностики пневмо-

нии важна оценка динамики патологического процесса, рентгенологический контроль, анализ воспалительных изменений гемограммы. Основную этиологическую роль в этом случае играют пневмококки и стафилококки [1].

Морфологической причиной ОРДС при гриппе является некроз альвеолоцитов и стенок бронхиол как следствие повреждения вирусом (прямой повреждающий фактор). Далее происходит заполнение альвеол экссудатом и образование гиалиновых мембран, лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация, отек интерстициального пространства [3]. Клинически характерно стремительное развитие тахипноэ и выраженная гипоксемия, несмотря на ингаляцию кислорода. Своевременная госпитализация таких пациентов в отделения интенсивной терапии и подключение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) может быть ключевым моментом лечения. По данным J. Rello (2009), 75% пациентов требуют длительной ИВЛ, нередко необходимы довольно агрессивные режимы вентиляции [6]. Как можно более раннее начало инвазивной вентиляции легких улучшает прогноз, а отсрочка интубации трахеи при наличии показаний ухудшает его у пациентов с ОРДС [7]. После купирования ОРДС механика внешнего дыхания возвращается к норме в течение 1 года. Снижение диффузионной способности, увеличение мертвого пространства при физических нагрузках, а также легочная гипертензия могут сохраняться длительно. Более 50% пациентов, перенесших ОРДС, могут вести нормальный или почти нормальный образ жизни [8].

Клинический случай. Девочка 7 мес. заболела остро 08.02.16 г., когда появились кашель и насморк. Родители обратились к участковому педиатру, амбулаторно прово-

дилась симптоматическая терапия (амброксол и цетиризин внутрь, оксиметазолин в нос). На третий день болезни усилился кашель, появилась одышка; в связи с ухудшением состояния ребенок госпитализирован в стационар бригадой скорой помощи.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне вегето-сосудистой дистонии по гипотоническому типу, пиелонефрита, внутричерепной гипертензии. Роды первые, путем кесарева сечения при досрочном излитии зеленых околоплодных вод. Масса при рождении – 3240 г, длина тела – 51 см, ребенок находился на грудном вскармливании, введение прикормов начато в обычные сроки, физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Из перенесенных заболеваний: в 3 месяца ОРВИ однократно, затем кишечная инфекция смешанной этиологии. Прививочный анамнез: вакцинирована БЦЖ-М, однократно АКДС и живой полиомиелитной вакциной, трехкратно от гепатита В; от пневмококковой и ХИБ-инфекции не прививалась.

В стационаре при поступлении состояние средней степени тяжести, катаральные явления умеренные, кашель влажный, малопродуктивный; экспираторная одышка, дыхание жесткое, при аускультации выслушивались рассеянные, проводные хрипы, на выдохе – сухие, свистящие. Частота дыхания (ЧД) – 36 в минуту, Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 134 в минуту. Однократно вводился дексаметазон (0,57 мг/кг в/м) для купирования обструктивного синдрома. По результатам обследования общий анализ крови (ОАК) – без патологических отклонений, на рентгенограмме грудной клетки очаговых изменений не выявлено, обструктивный синдром, легочной рисунок усилен, сгущен в прикорневых и средних зонах, на периферии ослаблен.

Рабочий диагноз: Острая респираторно-вирусная инфекция средней тяжести: ринофарингит, бронхит с обструктивным синдромом, дыхательная недостаточность (ДН) 0–1 степени.

Назначен антибиотик – цефепим (по 50 мг/кг дважды в день внутримышечно), через 3 дня в связи с затянувшимися признаками умеренного обструктивного синдрома добавлен азитромицин 10 мг/кг (эмпирически, с учетом возможной связи данной клиники с внутриклеточной микрофлорой). На фоне лечения состояние с положительной динамикой: кашель стал продуктивным, хрипы – проводного характера.

19.02.16 г. (на 12-й день болезни) вновь повышение температуры до 38 °С, сохранявшееся в течение 6 дней на фоне антибактериальной терапии; 22.02.17 г. появились мелкопузырчатые хрипы, больше слева, 24.02.17 г. сатурация кислорода ( $SpO_2$ ) снизилась до 92%, нарастала одышка, присоединились сухие хрипы, перкуторный звук над легкими с коробочным оттенком. Цефепим заменен на линкомицин (15 мг/кг внутримышечно), введена 1 доза иммуноглобулина человека нормального, дексаметазон 0,5 мг/кг, раствор глюкозы с компонентами внутривенно.

25.02.17 г. (на 17-й день болезни) при прогрессирующем ухудшении состояния ребенок переведен в палату интенсивной терапии (ПИТ) на кислородную поддержку через маску (30% кислородо-воздушной смесью со скоростью

подачи воздуха 2 л/мин). На повторной рентгенограмме легких – двухсторонняя очагово-сливная пневмония верхней и нижней доли правого легкого и верхней доли левого. ЧД 40 в мин., ЧСС – 152 в мин, сатурация кислорода крови ( $SpO_2$ ) – 81%, дыхание поверхностное, учащенное, одышка смешанного характера с участием вспомогательной мускулатуры. В ОАК лейкоцитоз до  $19,5 \times 10^9/л$ , нейтрофилез до 82%, в том числе за счет палочкоядерных клеток (6%). К вечеру, несмотря на кислородотерапию, дыхательная недостаточность нарастала, отмечалось падение  $SpO_2$  до 72%; в подключичной области появилась припухлость, крепитирующая при пальпации. На рентгенограмме легких средостение смещено влево за счет ателектаза нижней доли правого легкого, инфильтративные изменения без динамики (рис. 1а, б). По подозрению на пневмомедиастинум проведена экстренная консультация хирурга и медиастинотомия (отчетливого звука воздуха не получено, поставлен дренаж). Пациент переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) 100%-ным кислородом ( $FiO_2$  – 100%). Проводилась посиндромная терапия (атропин, диазепам, оксипутират натрия), линкомицин заменен на имипенем с циластатином в дозе по 15 мг/кг каждые 6 часов. Утром 26.02.17 г. на контрольной рентгенограмме легких – средостение срединно, пневматизация левого легкого тотально снижена за счет гиповентиляции и инфильтрации; в верхней доле правого легкого инфильтрация увеличилась в размерах (рис. 2). 26.02. в смывах ротоглотки и носоглотки методом ПЦР обнаружена РНК вируса гриппа А(H1N1)pdm09, уровень прокальцитонина – 0,18 нг/мл (норма 0–0,1 нг/мл). Лечение согласовано с инфекционистом и пульмонологом, добавлен озельтамивир, интерферон-альфа в свечах с последующим коротким курсом дексаметазона.

29.02.17 г. (5-й день на ИВЛ) получена положительная динамика, по данным рентгенографии: инфильтраты значительно уменьшились в размерах, стали менее интенсивными, однако пневматизация левого легкого оставалась тотально сниженной. Состояние пациента оценивалось как крайне тяжелое за счет дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, сохранялась фебрильная лихорадка, выраженный отечный синдром, гемодинамика поддерживалась добутамином в дозе 10 мг/кг/мин, диурез – на мочегонных препаратах.

Таким образом, на основании клинко-лабораторных данных бал поставлен диагноз: грипп

А(H1N1)pdm09, острый респираторный дистресс-синдром, вирусно-бактериальная пневмония двусторонняя, осложненная подкожной эмфиземой, пневмомедиастинумом, ДН 3-й степени.

Далее при очень медленной положительной динамике на рентгенограмме отмечалось нарастание признаков бактериального воспаления в ОАК – лейкоцитоза до  $29,9 \times 10^9/л$ , нейтрофилеза до 84%. Отмечалась анемизация, к 5.03.17 г. уровень гемоглобина (Hb) снижался до 79 г/л, эритроцитов – до  $3,06 \times 10^{12}/л$ , проводилась трансфузия эритроцитарной массы; показатели были стабилизированы, 9.03.17 г. уровень Hb – 113 г/л. Отмечались признаки выраженной вторичной персистирующей легочной гипертензии с повышением давления в легочной артерии к 17.03.17 г. до уровня

в 57 мм рт. ст. (при норме для данного возраста – до 25 мм рт. ст.); в терапии использовались мочегонные препараты, цитохром С, силденафил с подбором эффективной дозы от 0,5 до 1 мг/кг 3 раза день длительно. Проводилась массивная антибактериальная терапия под контролем посевов мокроты и определения чувствительности патогенов (сульфаметоксазол с триметопримом, цефоперазон, меропенем).

Ребенок длительно находился на жестких параметрах ИВЛ, лишь 22.03.17 г. удалось снизить FiO<sub>2</sub> до 70%, 4.04.17 г. – до 30–35%. Только 13.04.17 г. на 49-й день от начала ИВЛ ребенок делал попытки спонтанного дыхания. 15.03.17 г. с ИВЛ и FiO<sub>2</sub> до 30% пациентка периодически переводилась на режим постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), с 18.03.17 г. находилась на спонтанном дыхании в маске с подачей кислорода, с 25.04.17 г. – на спонтанном дыхании без кислорода. Таким образом, жесткие параметры ИВЛ поддерживались не менее 50 дней. Согласно опубликованным данным метаанализа D.A. Turner (2011) об уменьшении смертности и сокращения общего количества дней ИВЛ при использовании кортикостероидов у взрослых пациентов с установленными ОРДС, по решению врачебного консилиума был проведен курс дексаметазона в высокой дозе (1 мг/кг/сут) в течение 4 недель [9]. Рентгенологическая картина легких характеризовалась медленным купированием инфильтратов, тотальным снижением пневматизации легких, формированием деформации легочного рисунка (рис. 3).

04.05.17 г. на 84-й день госпитализации ребенок был переведен в кардиологическое отделение в состоянии средней степени тяжести, где получал лечение еще 8 дней с диагнозом: кардит в структуре вирусно-бактериальной инфекции, средней тяжести, НК 1-й степени. Легочная гипертензия вторичная, ассоциированная с поствентиляционными, поствирусно-бактериальными фиброзными изменениями.

Катамнез. После выписки из стационара ребенок находился под наблюдением пульмонолога, получал ингаляции будесонида через небулайзер в течение трех месяцев, начиная с высоких доз, далее со снижением до средних. Наблюдался у кардиолога, получал лечение по поводу

легочной гипертензии: силденафил, спиронолактон и левокарнитин, давление в легочной артерии снизилось до уровня 14 мм рт. ст. На втором году жизни ребенок 4 раза переболел ОРВИ, среди них 1 эпизод – с обструктивным бронхитом. Через 1 год выполнено рентгенографическое исследование органов грудной клетки, которое показало медленную положительную динамику (рис. 4 а, б).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) характеризуется тяжелой гипоксемией и диффузными инфильтратами при рентгенологическом исследовании. ОРДС представляет собой конечный результат клинических проявлений наиболее тяжелого острого повреждения легких. Инфекции являются важной причиной ОРДС у детей с пневмонией или сепсисом. Согласно исследованию D. de Luca (2013), смертность при тяжелом течении ОРДС у детей колеблется от 11 до 25% [10]. Клинические стадии ОРДС совпадают с тремя патологическими этапами: экссудативная стадия, пролиферативная и фиброзная. У некоторых пациентов может сохраняться дыхательная недостаточность или формируются хронические заболевания легких. Исходы ОРДС у младенцев в целом остаются недостаточно изученными. Цели лечения больных с ОРДС заключаются в терапии основного заболевания (если это возможно), адекватной оксигенации тканей и уменьшении вентилятор-индуцированного повреждения легких.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данное клиническое наблюдение характеризует тяжелое течение гриппа А(Н1N1) с пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом с исходом в пневмофиброз и транзиторную легочную гипертензию у ребенка первого года жизни. Несмотря на тяжелое течение ОРДС, длительную ИВЛ с «жесткими» режимами вентиляции, постепенно в течение последующего года отмечалось восстановление легочной паренхимы с улучшением рентгенологической картины легких.

## ЛИТЕРАТУРА

- Александрова М.А., Яковлев С.В. Пневмония, как осложнение гриппа. *РМЖ*, 2006, 2: 90.
- Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Федякина И.Т., Кириллова Е.С., Трушакова С.В. и др. Вирусологические, эпидемиологические, клинические, молекулярно-генетические особенности эпидемии гриппа 2015–2016 гг.: доминирование вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в России и странах Северного полушария. *Вопросы вирусологии*, 2016, 61(4): 159–165. DOI 10.18821/0507-4088-2016-61-4-159-166.
- Полушин Ю.С., Храпов К.Н., Майская М.Ю., Дикарев К.В. Вирусная пневмония гриппа А (Н1N1), осложненная ОРДС. *Общая реаниматология*, 2010, VI(3): 15–22.
- Полушин Ю.С., Яковлев А.А., Храпов К.Н., Алексеев А.М., Щупинский О.В. Особенности респираторной терапии при тяжелой вирусной пневмонии, осложняющей течения гриппа А (Н1N1). *Журнал акушерства и женских болезней*, 2009, 58(6): 10–18.
- Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипалов А.Г., Богданова В.С., Щелканов М.Ю. Бовин Н.В. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А (Н1N1)swl в рецепторсвязывающем сайте субъединицы HA1гемагглютинаина. *Вопросы вирусологии*, 2010, 55(4): 4–9.
- Rello J, Rodriguez A, Ibanez P, Socias L, Cebrian J, Marques A et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) in Spain. *Crit. Care*, 2009, 13(5): R148.
- Острый респираторный дистресс-синдром: практическое руководство. Под ред. Б.Р.Гельфанда, В.Л. Кассиля. М.: Литтерра, 2007, 232 с.
- Кассиль В.Л., Власенко А.В., Лукьянченко А.Б., Тимошенко В.В., Тулеуова А.А., Суворов А.В. Последствия длительной искусственной вентиляции легких при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности. *Вестник интенсивной терапии*, 2005, 3: 11–16.
- Turner DA, Rehder KJ, Peterson-Carmichael SL, Ozment CP, Al-Hegelan MS, Williford ML et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe refractory respiratory failure secondary to 2009 H1N1 influenza A. *Respir Care*, 2011, 56: 941–6.
- De Luca D, Piastra M, Chidini G, Tissieres P, Calderini E, Essiuri S et al. The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. *Intensive Care Medicine*, 2013, 39(12): 2083–91.

