

УДК:616.36-003:616.921.5-053.2

Пікуль К.В, Ільченко В.І., Кушнарєва Т.В., Прилуцький К.Ю.

**Клінічний випадок у дитини грипу А/Н1N1,
ускладненого синдромом Рея**

Українська медична стоматологічна академія, м.Полтава,

e-mail:ekateryna.pikul@gmail.com

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Вивчення патогенетичних механізмів реалізації найбільш поширених захворювань дитячого віку, оптимізація діагностики та лікування (номер державної реєстрації 0117.U004683).

З наближенням осінньо-зимового періоду року проблема грипу набуває своєї актуальності, оскільки захворюваність в Україні за останнє десятиліття складає щорічно в середньому 7-8 мільйонів людей, з них близько 30% становлять діти. Госпіталізується малят до 5 років 120-123 на 100 тисяч населення на рік та середній ліжко-день складає 6,5 днів [3].

Згідно з даними Центру громадського здоров'я МОЗ України протягом епідсезону 2018/2019 року на грип та ГРВІ перехворіло 5,4 млн. людей, 65,3% з яких – діти. Грип забрав життя 64 українців, у тому числі 12 дітей, віком до 17 років. Жоден із померлих не був вакцинований проти грипу, 11 осіб зовсім не зверталися за медичною допомогою, і кожен п'ятий звернувся за допомогою вже за критичного погіршення стану здоров'я на 6-й день і пізніше. Серед лабораторно обстежених на грип 2927 осіб за допомогою методу ПЛР у 30% отримано позитивні результати, з домінуванням вірусу грипу типу А. Протягом даного епідсезону вакциновано 161543 особи (0,4% населення), з яких 24% частка, що припадає на дітей [12].

За даними статистики обласного департаменту охорони здоров'я захворюваність на грип у Полтавській області серед дитячого населення за 5 років відображена на таблиці 1.

Таблиця 1

Показники захворюваності на грип серед дітей Полтавської обл.

| Рік | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|------|----------|-----------|----------|----------|----------|
| ГРВІ | 71332,06 | 619338,17 | 76096,39 | 61772,73 | 58611,50 |
| Грип | 63,8 | 6,4 | 135 | 18,3 | 66,1 |

Особливо високі показники по захворюваності на грип ми відмічали серед дітей у 2016 році. При порівнянні з 2014 роком показник зріс більш чим у два рази.

Велику загрозу для життя дітей несуть ускладнення від грипу. За свою мету в публікації автори поставили проакцентувати на обставинах по виникненню синдрому Рея із розбором клінічного випадку в дитини 2 років, яка знаходилась у обласній клінічній інфекційній лікарі у відділенні інтенсивної терапії та реанімації (березень 2019 року).

Грип – гостре інфекційне захворювання, спричинюване Influenza virus, з періодичним епідемічним розповсюдженням і характеризується ураженням респіраторного тракту, переважно трахеї, вираженою інтоксикацією, гарячкою і помірними катаральними явищами та порушенням загального стану організму [1,4].

Грип викликається РНК-вмісними вірусами, що належать до сімейства Orthomyxoviridae. Діаметр вірусу грипу 80-120нм, віріон сферичної форми. Геном якого представлений одноланцюговою молекулою РНК. Він містить 8 фрагментів, які кодують 11 вірусних білків.

Віруси грипу класифікуються на основі антигенних відмінностей поверхневих глікопротеїнів: гемаглютиніни (НА) та нейрамінідаз (НА). Це

поянює їх поділення на три типи: А, В і С. Існує 16 підтипів НА і 9 підтипів NA. Віруси грипу А існує тільки 3-х підтипів – НА1, НА2, НА3. Ці віруси містять лише два типа нейрамінідаз – NA1, NA2 [7,11].

Віруси грипу поділяються на типи А, В і С та різняться наступним чином, що відображено на таблиці 2:

Таблиця 2

Диференційна діагностика грипу за типами

| Критерії | Тип А | Тип В | Тип С |
|---------------------------|-------------|-------------|---|
| Тяжкість захворювання | ++++ | ++ | + |
| Природний резервуар | є | немає | немає |
| Пандемії людини | викликає | не викликає | не викликає |
| Епідемії людини | викликає | викликає | не викликає (лише спорадичні захворювання) |
| Антигенні зміни | шифт, дрейф | дрейф | дрейф |
| Сегментований геном | так | так | так |
| Чутливість до ремантадину | чутливі | не чутливі | не чутливі |
| Чутливість до занамівіру | чутливі | чутливі | не чутливі |
| Поверхневі глікопротеїни | 2 (НА, NA) | 2 (НА, NA) | 1 (НА) |

Тип А здатний змінювати структуру НА і NA, для нього характерні такі типи мінливості. Точкові мутації у вірусному геномі з відповідною зміною в НА і NA (антигенний дрейф). Антигенний дрейф – часткове оновлення антигенних детермінант гемаглютиніну або нейрамінідази в межах одного підтипу, що супроводжується появою нових штамів вірусу. Повна заміна одного або обох поверхневих глікопротеїнів (НА і NA) вірусу шляхом реасортації / рекомбінації (антигенний шифт), в результаті якого з'являється принципово новий варіант вірусу, здатний викликати

грипозні пандемії. Антигенний шифр – повне заміщення фрагменту генома, що кодує синтез тільки гемаглютиніну або гемаглютиніну і нейрамінідази. [15, 16].

Грип має свою історію. Поява нових штамів вірусу викликає пандемії. У 18-19 століттях відмічали 8 пандемій, а в 20 ст. – 5, які були викликані наступними шифтами:

в 1918 р. – пандемія була викликана вірусом типу H1N1;

в 1957 р. – H2N2 штамом A/Singapore;

в 1968 р. – H3N2 штамом A/Hong-Kong;

в 1977 р. – H1N1 штамом A/USSR;

в 2009р.- H1N1 штамом A/California.

З точки зору основних ознак патогенності вірусу грипу типу А виділяють наступні гени і закодовані ними білки вірусів:

1. Білок M2 (внутрішньо-мембранний білок : формує іонний канал , регулює pH).
2. Білок NS1 неструктурний білок (інгібує транспорт, слайсинг , трансляцію клітинної РНК, інгібує експресію генів клітин хазяїна).
3. Білок PB1-F2 (індукує апоптоз зараженої клітини).

Вихід вірусу грипу А в периферичну кров при порушенні бар'єрної функції епітелію ВДШ викликає індукцію масової загибелі моноцитів і макрофагів які виконують функцію у запуску реакції неспецифічного імунітету і є джерелом цитокінів периферичної крові у запальних вогнищах.

Клініка:

1. різке підвищення температури до 38⁰-40⁰;
2. загальна слабкість;
3. -кашель, явища риніту;

4. біль і запальні явища в горлі;
5. -головний біль;
6. м'язові і суглобові болі;
7. слезотеча, подразнення очей.

У більшості випадках захворювання протікає середньо-тяжко, тяжкі випадки супроводжуються випадками пневмонії. Більш важкий перебіг констатують у дітей менше 5 років, вагітних, людей старше 65 років, у осіб що мають хронічне захворювання.

У дітей грудного віку у зв'язку з незрілістю та малою диференціацією тканин дихальних шляхів, реплікація вірусу і клінічна картина наростає повільно, що призводить до тяжкого ураження дихальних шляхів.

Ускладненням грипу А/Н1N1 може бути пневмонія, несправжній круп, середній отит, синдром Рея, дихальна недостатність, поліорганна недостатність, ДВС, набряк головного мозку, енцефаліт та ін.

Для точної і швидкої діагностики випадків інфікування вірусом грипу використовують «швидкі тести». Для діагностики використовують: експрес методи, ПЛР (забезпечує найточніший і найшвидше підтвердження інфікування новим вірусом), виділення чистої культури вірусу. Відмічають *чотирьохкратне збільшення титру антитіл, специфічних до вірусу А/Н1N1.*

Лікування: госпіталізація в бокси або в закриті палати хворих з тяжкими випадками обов'язкова [5,6,9]. Хворі інфіковані вірусом А/Н1N1 з маніфестацією клініки потребують противірусної терапії. Віруси чутливі до інгібіторів нейромідази і (занамівір, озельтамівір), але чутливі до адамантанам (адамандину і лоратидину). Мішенню для дії занамівіру є вірусна нейромінідаза – фермент вбудований в оболонку вірусу. Озельтамівір (терафлю) призначається всередину під час їжі, дорослим і

підліткам старше 12 років призначають по 75 мг 2 рази на добу протягом 5 днів. Діти до 1 року призначають суспензію

- менше 15 кг – 30 мг 2 рази на добу,

- 15-23 кг – 45 мг 2 рази на добу,

- 23-40 – 60 мг 2 рази на добу,

- більше 40 кг – 75 мг 2 рази на добу.

Занамівір призначають для лікування дорослих і дітей від 5 років по 2 інгаляції (2x5) 2 рази на добу протягом 5 днів. Призначають симптоматичне лікування [8].

Але особливо автори хочуть зупинитись на синдромі Рея. Синдром Рея - це рідкісне захворювання, що виникає у дітей під час лікування гарячки при вірусних захворюваннях та проявляється токсичною енцефалопатією, жировою дистрофією печінки, гіперамонемією та підвищенням амінотрансфераз. Синдром вперше описав, австралійський патологоанатом, Дуглас Рей у 1963р. Причинами розвитку стану вважають: гострі респіраторні захворювання, грип, вітряну віспу, ентеро- та ротавірусні інфекції, використання саліцилатів, тетрациклінів, парацетамолу, гістамінолітиків, диклофенак натрію, ібупрофену, вальпроєвої кислоти. Патогенез хвороби пов'язують з пошкодженням мітохондрій (у мозку, печінці, м'язах, нирках) та інгібуванням окисного фосфорилювання і порушення β-окислення жирних кислот і карні тину [2,10,14].

Наводимо приклад клінічного випадку дівчинка М., 2,5 років, поступала у відділення ВАРІТ обласної клінічної інфекційної лікарні у березні 2019р. Скарги зі слів мами при госпіталізації у ДМЛ були: на підвищення температури тіла до 39⁰С, кашель, слизові виділення з носу, посиніння губ, однократну блювоту. Лікувалась амбулаторно вдома – мама давала антибіотик, який вона не пам'ятає, нестероїдні протизапальні

препарати (нурофен) безсистемно до 8-10 разів на добу. Стан дитини на 3 добу лікування погіршився, дівчинка посиніла. Була госпіталізована до ДМЛ. Анамнез життя: росла та розвивалась, згідно віку, щеплення мала відповідно календаря. При госпіталізації лікарі розцінили стан дитини, як важкий. Хвора була гіподинамічна, в'яла. Шкіра бліда, ціаноз носогубного трикутника. Температура тіла була 38⁰С, при аускультатії вислуховувалось, хрипи були відсутні, ЧД-28 за хвилину, ЧСС-126 за хвилину, тони серця приглушені. Живіт при пальпації безболісний, печінка, селезінка не збільшені. Неврологічна симптоматика не відмічалась. Але на кінець доби стан дитини погіршився – приєднався геморагічний синдром, а в крові – лейкоцитоз, анемія, тромбоцитопенія, азотемія, підвищення трансаміназ та білірубіну, гіпоглікемія. Рівень свідомості відмічали, як сопор. На огляд дитина реагувала криком. Гарячки не було. У дівчинки спостерігалось блювання 3 рази зі згустками, по зонду – 120мл стоку геморагічного характеру. Фотореакція млява. Задишка була при неспокої, в легенях жорстке дихання сухі провідні хрипи, кашель сухий, нечастий. Тони серця приглушені, ритмічні. Живіт не здутий, печінка+3. Сеча по катетеру з макрогематурією, стул - мелена 3 рази за добу. При вірусологічному обстеженні у ДМЛ – виявили вірус грипу А/Н1N1. При рентгенологічному дослідженні – ознаки бронхіту, кардіоміопатії. На третю добу дитина була переведена у відділення ВАРІТ обласної клінічної інфекційної лікарні м. Полтава. Проте не дивлячись на терапію вище вказана симптоматика продовжувала наростати, супроводжуючись поліорганною недостатністю. Дитина отримувала інфузійну терапію (10% р-н глюкози, р-н Рінгера, Реосорбілакт, плазму, еритроцитарну масу), гемостатичні засоби (гемотран, етамзилат, амінокапронову кислоту, вікасол), протинабрякову терапію (магнія сульфат), гормонотерапію по 5мг/кг по преднізолону, протівірусну

терапію, антибіотикотерапію (меронем), рибоксин. Хвору консультували фахівці - ЛОР, невролог, нефролог, хірург, кардіолог. Стан дитини продовжував погіршуватись і на 5 добу перебування у ВАРІТ був констатований летальний випадок. Заключний клінічний діагноз після детального лабораторно-інструментального обстеження був виставлений на розширеному консилиумі лікарів обласної клінічної інфекційної лікарні м. Полтава та вище вказаних вузьких фахівців: Грип А/Н1N1, токсична форма, тяжкий перебіг. Токсична енцефалопатія. набряк головного мозку, дислокація його структур. Токсичний гепатит, асцит, ерозивний гастрит, ШКТ кровотеча. Гостре ураження нирок. ГНН. Анурія. ДВС синдром. Неревматичний кардит (панкардит, перикардит), СН 3 ступеня. Полісерозит. Дефіцитна анемія. Синдром Рея.

Вакцинація проти грипу є надійним методом профілактики цієї інфекції та запобігання його ускладнень. Оптимальними термінами її проведення є жовтень-листопад. Найперше введення вакцини показано дітям. Також до груп ризику щодо грипу належить персонал медичних закладів і інші особи, які перебувають в тісному контакті з представниками груп ризику.

Центром громадського здоров'я МОЗ України розроблено прогноз щодо захворюваності на грип та ГРВІ в Україні на наступний епідсезон 2019/2020 року. Таким чином прогнозується від 4,8 до 6,7 млн захворілих людей. Епідемічний поріг для даного сезону становитиме 476,7 на 100.000 населення. Очікуються 2 хвилі підйому захворюваності: у грудні та наприкінці січня – початку лютого, можливий пік захворюваності прогнозується на 4 тижні 2020 року. За розрахунками ВООЗ у новому епідсезоні в Україні ймовірно циркулюватимуть наступні штами вірусу грипу [13]:

- вірус A/Brisbane/02/2018 (H1N1);

- вірус А (H3N2);
- вірус, подібний до В/Colorado/06/2017;
- вірус, подібний до В/Phuket/3073/2013.

Висновок: медичні працівники повинні проводити профілактичну роботу серед населення про необхідність вакцинація проти грипу так, як це є надійний методом запобігання його ускладнень, особливо серед дитячого населення.

Список використаної літератури:

1. Cohen J. Infectious Diseases. 2nd ed. New York. Elsevier; 2004. p.310-311.
2. Ferri FF. Reye's syndrome. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby. 2010: p.52-53.
3. Hrynevych OY, Markovych I. H. Ohlyad epidemichnoho sezonu hrypu ta hostrykh respiratornykh infektsiy. Ukr. med. chasop. 2011; 5: 34-37. (Ukrainian).
4. Johnston MV. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2011: 591p.
5. Kramaryov S.O., Hrechucha Y. O. Suchasni pidhodi do likuvannya infektsiy verhnih dihalnih shlyahiv z poglyadu klinichnih nastanov riznih krayin svitu.- Aktualna infektologiya, 2019; 7(3): 136-143. (Ukrainian).
6. Kramaryov S.O, Vyhovska O.V. Innovatsiyi u likuvanni ta profilaktitsi gostrih respiratornih virusnih infektsiy u ditey. - Sovremennaya pediatriya, 2016; 1(73):75-81. (Ukrainian).
7. Kramaryov S.O. Golovniy dityachiy infeksionist MOZ: U ditey nabagato chastishe zustrichayutsya uskladnennya vid gripu [Internet]. RBK- Ukrayina, novini.;2016. [Internet]. <https://daily.rbc.ua/ukr/show/glavnyy-detskiy-infeksionist-minzdrava-u-1453129089.html>.
8. Kryuchko TO, Kushnereva TV, Harshman VP, Kuzmenko NV. Rationale for the symptomatic therapy of respiratory viral infections in children. Sovremennaya pediatriya. 2019; 1(97): 117–122. (Ukrainian).
9. Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoyi dopomohy pry nevidkladnykh stanakh u ditey na shpytal'nomu i do

- shpytal'nomu etapakh: nakaz MOZ Ukrayiny vid 31.08.2004. №437 [Internet]. <https://moz.gov.ua>. (Ukrainian).
10. Pikul KV, Bobyrova LE, Kushnereva TV et al. Rotavirus Infection in Children as of Today (Literature Review). *Wiadomosci Lekarskie*. 2017;70(3):p.622-627.
 11. Tarasova I.A., Hryhorieva S.M., Yehorov D.P., Samarin D.V., Sliusarev O.A., Raksha- Sliusareva O.A. Osoblivosti patogennoyi ta umovno-patogennoyi mikroflori u ditey z gostrimi respiratornimi zahvoryuvannyami, obtyazhenimi obstruktyvnym sindromom.- *Profilaktichna meditsina*, 2016; 3-4: 72-76. (Ukrainian).
 12. Tsentr gromadskogo zdorovya MOZ Ukrayini. Zahvoryuvanist na grip ta grvi v ukrayini; 2019. [Internet]. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/zakhvoryuvanist-na-grip-ta-grvi-v-ukraini>.
 13. Tsentr gromadskogo zdorovya MOZ Ukrayini. Zahvoryuvanist na grip ta grvi v ukrayini: pidsumki epidemichnogo sezonu 2018/2019; 2019. [Internet]. <https://phc.org.ua/news/zakhvoryuvanist-na-grip-ta-grvi-v-ukraini-pidsumki-epidemichnogo-sezonu-20182019>.
 14. Tsymbalista OL, Volosyanko AB, Semkovych MYA. Klinichnyy vypadok uspishnoho likuvannya syndromu Reya u dytyny. *Perynatolohiya ta pediatriya*. 2016;2(65): 122-124. (Ukrainian).
 15. Shostakovych-Korets'ka LR, Mavrutenkov VV, Cherhinets' AV. Porivnyal'na kharakterystyka klinichnoho perebihu pandemichnoho hrypu A/H1N1 u ditey m. Dnipropetrovs'ka z dit'my riznykh krayin svitu. *Suchas. infektsiyi*. 2010; 2. - s. 46-53. (Ukrainian).
 16. Vozyanova ZY, Holubovskaya OA. Pandemyya hryppa A (H1N1): osobennosty techenyya y nesostoyavshyeya prohnozy. *Suchas. infektsiyi*. 2010; 2: 4-11. (Russian).

Резюме

Клінічний випадок у дитини грипу А/Н1N1, ускладненого синдромом Рея

Пікуль К.В, Ільченко В.І., Кушнарєва Т.В., Прилуцький К.Ю.

Українська медична стоматологічна академія, м.Полтава

Проблема грипу набуває своєї актуальності, оскільки захворюваність в Україні за останнє десятиліття складає щорічно 7-8 мільйонів людей, з них близько 30% становлять діти. Госпіталізується дітей до 5 років 120-123 на 100 тисяч населення на рік та середній лішко-день складає 6,5 днів. Велику загрозу для життя дітей несуть ускладнення від грипу. За свою мету в публікації автори поставили проакцентувати на обставинах по виникненню синдрому Рея із розбором клінічного випадку в дитини 2 років, яка знаходилась у обласній клінічній інфекційній лікарі у відділенні інтенсивної терапії та реанімації.

Ключові слова: грип, діти, синдром Рея, лікування, профілактика.

Резюме

Клинический случай у ребенка гриппа А / Н1N1, осложненного синдромом Рея

Пикуль К.В., Ильченко В.И., Кушнарєва Т.В., Прилуцкий К.Ю.

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

Проблема гриппа приобретает свою актуальность, поскольку заболеваемость в Украине за последнее десятилетие составляет ежегодно 7-8 миллионов человек, из них около 30% составляют дети. Госпитализируется детей до 5 лет 120-123 на 100 000 населения в год и средний койко-день составляет 6,5 дней. Большую угрозу для жизни детей несут осложнения от гриппа. Своей целью в публикации авторы поставили

проакцентировать на обстоятельствах по возникновению синдрома Рея с разбором клинического случая у ребенка 2 лет, который находился в обласной клинической инфекционной больницы в отделении интенсивной терапии и реанимации.

Ключевые слова: грипп, дети, синдром Рея, лечение, профилактика.

Resume

A / H1N1 Influenza Clinical Case, complicated by Ray syndrome

Pikul K.V., Ilchenko V.I., Kushnaryova T.V., Prylutsky K.Yu.

Ukrainian Medical Dental Academy, Poltava

The flu problem is becoming more urgent, as the incidence in Ukraine over the last decade is 7-8 million people annually, of which about 30% are children. Hospitalization of children under 5 years 120-123 per 100 thousand population per year and average bed-day is 6.5 days. Influenza complications are a major threat to the lives of children. For the purpose of the publication, the authors set out to focus on the circumstances of the occurrence of Ray syndrome with the analysis of a clinical case in a child of 2 years, who was in the regional clinical infectious physician in the intensive care and intensive care unit.

Keywords: flu, children, Ray syndrome, treatment, prevention.

Відомості про авторів

1. Пікуль Катерина Вікторівна – к.м.н., доцент кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами.
2. Ільченко Валентина Іванівна - к.м.н., доцент кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами.
3. Кушнарєва Тетяна Вікторівна - к.м.н., доцент кафедри кафедри педіатрії №2.
4. Прилуцький Константин Юрійович - к.м.н., асистент кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами.