

туберкулеза у детей с гиперергической чувствительностью к туберкулину / М.Ф. Губкина [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней органов дыхания. — 2007. - № 7. — С. 3-5.

3. Котлуков В.К. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей раннего возраста с бронхиальной астмой / В.К. Котлуков. [и др.] // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 4. — С. 25-29.

4. Петлюк Н.В. Характеристика эпидемиологических показателей по туберкулезу у детей на отдельных территориях Северо-Западного федерального округа / Н.В. Петлюк, И.Ф. Довгалоук // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2010. — № 1. — С. 7-9.

5. Мордовская Л.И. Индукция γ -интерферона в образцах цельной крови *in vitro* — тест для определения туберкулезного инфицирования детей и подростков / Л.И. Мордовская [и др.] // Пробл. туберкулеза. — 2009. — № 6. — С. 19-24.

6. Петлюк Н.В. Характеристика эпидемиологических показателей по туберкулезу у детей на отдельных

территориях Северо-Западного федерального округа / Н.В. Петлюк, И.Ф. Довгалоук // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2010. — № 1. — С. 7-9.

7. Сиренко Н.А. Диагностическая значимость иммуногормональных взаимосвязей у подростков в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции / Н.А. Сиренко, А.Н. Зосимов // Пробл. туберкулеза. — 2004. — № 2. — С. 41-45.

8. Тюлькова Т.Е. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции / Т.Е. Тюлькова, Ю.П. Чугаев, Э.А. Кошуба // Пробл. туберкулеза. — 2008 — № 11. — С. 48-56.

9. Хаитов Р.В. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.В. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. — 2000. — № 1. — С. 61-64.

10. Andersen P. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? / P. Andersen, T. Doherty, M. Pai, K. Welding // Trends. Mol. Med. — 2007. — Vol. 13. — P. 175-182.

© ЧАВАНИНА С.А., БОГОМОЛОВА И.К., ЛЕВЧЕНКО Н.В.

УДК 616.24-002+616.921.5-036.22+612.017.1-053.2

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПНЕВМОНИЯХ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ ГРИППА А/Н1N1/09

С.А. Чаванина, И.К. Богомолова, Н.В. Левченко

Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин; кафедра педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, зав. — д.м.н. И.К. Богомолова.

Резюме. Проведен анализ клинического течения пневмоний у 288 детей в период эпидемии гриппа А/Н1N1/09. Отмечена преимущественно среднетяжелая форма болезни, с небольшой частотой легочных и внелегочных осложнений. Для оценки иммунологических изменений выделена группа из 25 больных с подтвержденным диагнозом гриппа А/Н1N1/09. В сыворотке крови определяли концентрацию иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, подклассы IgG), цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-10). В острый период заболевания выявлено повышение продукции IgM, IgG, включая все 4 подкласса IgG, IL-8 и высокий уровень IL-10.

Ключевые слова: грипп А/Н1N1/09, пневмония, дети, иммуноглобулины, интерлейкины.

Несмотря на успехи медицинских наук, грипп остается неконтролируемой глобальной инфекцией, наносящей колоссальный социально-экономический ущерб [11]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире гриппом болеют 3-5 млн. человек, из них 200-500 тыс. умирают [4], при этом заболеваемость детей в 1,5-3 раза выше, чем взрослых [1]. Исключительная антигенная изменчивость вируса гриппа является причиной формирования новых вариантов возбудителя, к которым население может не иметь иммунитета, что способствует быстрому распространению инфекции, примером чему служит появление нового штамма вируса

гриппа А/Н1N1/Калифорния 04/09, вызвавшего пандемию, объявленную ВОЗ 11 июня 2009 года [2]. Тяжелые формы инфекции наблюдали у пациентов от 25 до 45 лет, в том числе у беременных [14], при этом развитие вирусной пневмонии являлось главным фактором, определяющим драматический прогноз [5]. По результатам исследований, грипп А/Н1N1/09 у детей протекал в среднетяжелой форме с благоприятным исходом [3, 4, 7].

Продолжительность эпидемии гриппа в Забайкальском крае составила 12 нед, переболело 11,5% населения края и 15% — г. Чита. В структуре заболевших ОРВИ (в т.ч. пандемическим гриппом) дети составили около 60%.

Многочисленные исследования показали, что выраженность и скорость развития клинических проявлений, обусловлены как цитопатогенными свойствами возбудителя, так и активностью факторов иммунной защиты,

Чаванина Светлана Александровна — ассистент каф. педиатрии лечебного и стоматологического факультетов ЧГМА; e-mail: chs71@mail.ru.

Богомолова Ирина Кимовна — г.м.н., зав. каф. педиатрии лечебного и стоматологического факультетов ЧГМА; e-mail: bogomolova ik@mail.ru.

Левченко Наталья Владимировна — ассистент каф. пропедевтики детских болезней ЧГМА; e-mail: lev-natalya@yandex.ru.

направленных на ограничение его репродукции. В сложных иммунных механизмах важная роль отводится цитокинам. Отмечено, что продукция цитокинов является отражением активности и тяжести патологического процесса [8, 9, 10]. Учитывая вышеизложенное, представляло интерес изучение клинического течения и характера иммунологических изменений при внебольничных пневмониях в период эпидемии гриппа А/Н1N1/09.

Цель исследования: изучение клинического течения и иммунологических показателей при внебольничных пневмониях у детей в период эпидемии гриппа А/Н1N1/09.

Материалы и методы

Всего за период эпидемии гриппа А/Н1N1/09 (октябрь-декабрь 2009 г.) на базе ГУЗ «Краевая детская клиническая больница №2», пролечено 456 детей с внебольничной пневмонией. Для изучения клинического течения пневмоний проведен ретроспективный анализ медицинской документации (история болезни ф. № 003/у) 288 (63,2%) пациентов, в том числе детей в возрасте 1-3 года – 129 (44,8%), от 4 до 6 лет – 58 (20,1%), 7-16 лет – 101 (35,1%).

Диагноз внебольничной пневмонии выставлен согласно клинических критериев, указанных в «Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей» [6].

Верификация гриппа осуществлялась выявлением в носоглоточных мазках РНК вируса методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием тест системы «АмплиСенс Influenza virus A/H1-swine-Fl».

С целью оценки иммунного статуса выделена группа из 25 больных в возрасте от 1 года до 16 лет. Критерии включения пациентов в исследование: лабораторно подтвержденный диагноз гриппа А/Н1N1/Калифорния/04/09; наличие внебольничной пневмонии средней степени тяжести; согласие пациента или его родителей на обследование и лечение. Критерии исключения: отказ от участия в предлагаемом обследовании.

Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G и его подклассов, уровень интерлейкинов 1 β (IL-1 β), 8 (IL-8), 10 (IL-10) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Забор крови проводили в первые двое суток с момента госпитализации в стационар. Группу контроля (n = 30) составили практически здоровые дети аналогичного возраста.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica v. 6,0. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в анализе применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различий между группами применялся критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Неблагоприятный преморбидный фон отмечен у 240 (83,3%) детей. У 1/3 пациентов выявлены в анамнезе аллерги-

ческие заболевания: бронхиальная астма – 11 (3,8%), атопический дерматит – 18 (6,3%), пищевая и/или лекарственная аллергия – 82 (28,5%). 105 (36,5%) детей относились к группе часто болеющих. Указания на пневмонию в анамнезе имели 76 (26,4%) пациентов. Сопутствующая хроническая патология выявлена в 54 (19,2%) случаях: врожденный порок сердца – 5 (1,7%), детский церебральный паралич – 3 (2,4%), бронхолегочная дисплазия – 1 (0,3%), сахарный диабет – 1 (0,3%), нефропатия – 7 (2,4%), гастрит – 5 (1,7%), ЛОР-заболевания – 32 (11,1%).

Связь с острой респираторной вирусной инфекцией отмечали 90% больных. Пневмония диагностирована в первые 3 дня у 81 (27,4%) пациента. 215 (74,6%) детей наблюдались и получали лечение по поводу острого респираторного заболевания в амбулаторных условиях. Неэффективность проводимой терапии требовала рентгенологического обследования, при котором выявлена пневмония у 153 (51,7%) – на 4-7 сутки, у 62 (20,9%) – позднее 7 дня от появления первых признаков заболевания.

Заболевание начиналось остро у 80% детей. Основными клиническими признаками являлись фебрильная (63,9%) или субфебрильная (21,9%) лихорадка, симптомы интоксикации в виде головной боли, вялости, слабости, нарушения аппетита (73,6%), кашель (100%), одышка (11,5%). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, жидкий стул) выявлены у 8 (2,7%) пациентов в возрастной группе 1-3 года и носили умеренный и непродолжительный характер.

При объективном исследовании локальные перкуторные и аускультативные изменения в легких регистрировались у 61,5% обследованных, жесткое дыхание выслушивалось в 32,6% случаев, сухие хрипы – у 45% пациентов. У 17 (5,9%) больных наблюдался синдром бронхиальной обструкции.

Средней степени тяжести пневмония диагностирована у 282 (95,3%) пациентов, тяжелой степени – у 13 (4,5%), преимущественно (8 случаев) у детей раннего возраста. Оценка тяжести основывалась на степени выраженности интоксикации, дыхательной недостаточности, объема поражения легочной ткани, наличия осложнений. Легочно-плевральные осложнения зарегистрированы лишь в 4 случаях, токсикоз – у 2 детей, кардит – у 1 ребенка.

По данным рентгенологического обследования, очаговая пневмония выявлена у 82,3%, очагово-сливная – 5,6%, сегментарная – 11,8% больных, долевая пневмоническая инфильтрация диагностирована у 1 пациента. По локализации в 68,7% случаев отмечался односторонний характер процесса, чаще поражалось правое легкое (53,8%).

В первые три дня заболевания у 21,9% обследованных в гемограмме отмечались воспалительные изменения (лейкоцитоз, сдвиг формулы крови, повышение СОЭ). В 43% случаев гематологические сдвиги характеризовались значительным увеличением СОЭ на фоне нормального количества лейкоцитов или даже лейкопении ($\leq 4 \times 10^9/\text{л}$). У

38,2% пациентов не выявлены патологические отклонения в анализе периферической крови.

Исследование иммунологических показателей больных позволило установить особенности содержания основных классов иммуноглобулинов и ряда цитокинов в сыворотке крови относительно группы контроля (табл. 1).

Таблица 1

Иммунологические показатели у детей с пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1/ (M±s)

Показатели	Основная группа (n=25)	Контрольная группа (n=30)
IgA, (мг/мл)	1,46±0,49	1,58±0,75
IgM, (мг/мл)	2,31±0,78*	1,45±0,47
IgG, (мг/мл)	34,9±19,6*	9,04±2,09
IgG ₁ , (мг/мл)	22,2±3,84*	6,3±0,4
IgG ₂ , (мг/мл)	15,4±5,09*	3,6±0,3
IgG ₃ , (мг/мл)	5,35±1,58*	0,58±0,02
IgG ₄ , (мг/мл)	2,91±1,07*	0,14±0,03
IL-8, (пг/мл)	39,98±38,98*	18,6±2,6
IL-10, (пг/мл)	234,88±234,47*	17,07±5,07

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Уровень IgM в сыворотке крови обследованных детей составил 2,31±0,78 мг/мл, что достоверно выше, чем в контрольной группе (1,45±0,47 мг/мл, p=0,0002). Концентрация общего IgG значительно превышала контрольные значения (34,9±19,6 мг/мл, p=0,0000001), при этом отмечено существенное увеличение всех подклассов IgG. Так, в сыворотке крови больных количество IgG₁ в 3,5 раза (p<0,01), IgG₂ в 4,2 раза (p<0,01), IgG₃ в 9 раз (p<0,01), IgG₄ в 20 раз (p<0,01) превышало аналогичные параметры здоровых детей. Уровень IgA не отличался от значений в группе контроля (1,46±0,49 мг/мл, p=0,96).

Иммуноглобулины являются гуморальными факторами защиты организма от инфекционных агентов и других чужеродных факторов. На ранних стадиях инфекционного процесса вырабатывается IgM. Затем под влиянием Т-клеток и цитокинов В-клетки переключаются на синтез IgG. Возбудители различных инфекционных заболеваний могут инициировать выработку определенных подклассов IgG. Считают, что противовирусные антитела в основном принадлежат к IgG₁ и IgG₃. Антибактериальные антитела более гетерогенны по составу подклассов IgG [12]. Повышение IgM и IgG, включая все подклассы IgG, может свидетельствовать об адекватной реакции организма на воздействие вирусного возбудителя в ассоциации с бактериальной флорой.

Учитывая установленные изменения в гуморальном звене иммунитета, важным являлось изучение содержания провоспалительных цитокинов – обязательного

компонента любого иммунного процесса, способного выступать фактором, отягощающим их течение. Значения IL-1β у 25 больных находились в пределах нормы. У 4 (16%) – средняя концентрация данного цитокина (48,2±30,33 пг/мл) превышала контрольные показатели в 4 раза. Продукция в сыворотке крови IL-8 оказалась достоверно выше, чем в группе контроля (соответственно 39,98±38,98 пг/мл и 18,6±2,6 пг/мл, p<0,05), что доказывает важную роль этого хемокина в формировании воспалительной реакции. Концентрация IL-10 в крови больных значительно превышала аналогичный показатель контрольной группы (соответственно 234,88±234,47 пг/мл и 17,07±5,07 пг/мл, p=0,0001). При этом отмечен достаточно широкий диапазон значений (от 8,57 пг/мл до 614,4 пг/мл). Высокий уровень IL-10 зарегистрирован у 10 (40%) из 25 детей, у 6 из них данный показатель превышал параметры контроля более чем в 20 раз. IL-10 обладает мощным противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом. Этот цитокин подавляет функциональную активность макрофагов, ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами; повышает пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов. IL-10 может подавлять антимикробный ответ на ранних стадиях воспаления, однако защищает организм от гипервоспаления и повреждения тканей, вызванных механизмами защиты от инфекции. Нарушение продукции IL-10 может приводить к глубоким дефектам антиинфекционной защиты и усугублять прямое повреждающее действие микроорганизмов и их токсинов на легочную ткань [13]. Поскольку у большинства больных диагностированы неосложненные очаговые формы пневмоний, выявить связь уровня исследуемых цитокинов с тяжестью заболевания не удалось.

Заключение

Таким образом, внебольничные пневмонии в период эпидемии гриппа А Н1N1/09 регистрировались в большинстве случаев у детей раннего и школьного возраста. Практически каждый ребенок имел неблагоприятный преморбидный фон. Течение пневмоний характеризовалось общей реакцией на инфекцию с признаками поражения респираторного тракта. Локальные физикальные изменения в легких отсутствовали у трети пациентов. В большинстве случаев инфильтративные изменения легочной ткани носили очаговый характер, чаще поражалось правое легкое. Отмечалась преимущественно среднетяжелая форма болезни, с небольшой частотой легочных и внелегочных осложнений.

У детей, больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1/09, увеличено содержание Ig M и Ig G, включая все 4 подкласса, однако доминировали Ig G3 и Ig G4. Наблюдается повышенная продукция IL-8 и IL-10. Полученные результаты, возможно, свидетельствуют о высокой антигенной нагрузке из очага воспаления с активацией гуморального звена иммунной защиты.

CLINICAL COURSE AND IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN CHILDREN WITH PNEUMONIA IN THE PERIOD OF GRIPPE A/H1N1/09 PANDEMIA

S.A. Chavanina, I.K. Bogomolova, N.V. Levchenko
Chita State Medical Academy

Abstract. We analyzed the clinical course of pneumonia in 288 children for the period of influenza A/H1N1/09 pandemic. We noted predominantly medium severity forms with small frequency of pulmonary and extrapulmonary complications. The group of 25 patients with proved A/H1N1/09 influenza was selected to estimate the immunological changes. Blood serum concentration of immunoglobulins (IgA, IgM, IgG, subgroups IgG) and cytokines (IL-1 β , IL-8, IL-10) were measured. We revealed the increase in IgM, IgG content including all subgroups of IgG, IL-8 and high rate of IL-10.

Key words: influenza A/H1N1/09, pneumonia, children, immunoglobulins, interleukins.

Литература

1. Афанасьева О.И. Клиническая характеристика гриппа у детей в современном мегаполисе / О.И. Афанасьева [и др.] // Детские инфекции. – 2009. – №3. – С. 10-13.
2. Белан Ю.Б. Грипп А/California/2009 /H1N1/ у детей / Ю.Б. Белан // Лечащий врач. – 2009. – №10. – С. 50-54.
3. Горбунов В.В. Особенности прогноза исхода заболевания у больных вирусными пневмониями при гриппе А (H1N1) / Горбунов В.В. [и др.] // Итоги эпидемии гриппа А H1N1: матер. конф. – Чита, 2010. – С.69-72.
4. Крыгина Т.В. Грипп А (H1N1) 09 SW у детей / Т.В. Крыгина [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: матер. конгресса. – М., 2010. – С.51.
5. Кареткина Г. П. Пандемический грипп: возможности профилактики и лечения / Г.П. Кареткина // Врач. – 2009. – №11. – С. 4-7.
6. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Российское респираторное общество / метод. пособие для врачей. – М., 2009. – С.18.
7. Крамарь Л.В. Клиническая характеристика гриппа H1N1/04/2009/ Калифорния у детей, проживающих в городе Волгограде / Л.В. Крамарь [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: матер. конгресса. – М., 2010. – С.49.
8. Маркова Т.П. Вакцинопрофилактика и противовирусная терапия гриппа / Т.П. Маркова, Г.Н. Чувилов // Рос. мед. журн. – 2007. – Т.15, №2. – С.142-146.
9. Мазанкова Л.Н. Особенности продукции цитокинов при менингококковой инфекции у детей / Л.Н. Мазанкова [и др.] // Детские инфекции. – 2010. – №1. – С.17-22.
10. Образцова Е.В. Препараты интерферона и его индукторов при гриппе и ОРВИ у детей / Е.В. Образцова, Л.В. Осидак, Е.Г. Головачева // Детские инфекции. – 2010. – №1. – С.35-40.
11. Осидак Л.В. Грипп как проблема XXI века / Л.В. Осидак, В.П. Дриневский, М.К. Ерофеева // Детские инфекции. – 2009. – №3. – С.3-9.
12. Офицеров В.И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике. Информационно-методическое пособие / В.И. Офицеров – Кольцово: ЗАО «Вектор – Бест», 2005. – 35 С.
13. Смиян А.И. Динамика интерлейкинов 1 β и 10 у детей раннего возраста с острыми внегоспитальными пневмониями / А.И. Смиян, Т.П. Бында // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, №2. – С. 39-42.
14. Шаповалов К.Г. Эпидемиология пациентов с гриппом А/H1N1/ и сезонным гриппом в ОРИТ / К.Г. Шаповалов, А.В. Малярчиков // Итоги эпидемии гриппа А H1N1: матер. конф. – Чита, 2010. – С.119-120.

© БАЙГОЗИНА Е.А., СОВАЛКИН В.И., ДОЛГИХ В.Т.

УДК 616.24-002-022.36-092

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Е.А. Байгозина, В.И. Совалкин, В.Т. Долгих

Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков;

кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Совалкин;

кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих.

Резюме. Установлена патогенетическая значимость генетического полиморфизма регуляторной молекулы воспаления CD14 (-260) C \rightarrow T. Выявлено, что генотип T/T ассоциируется с тяжестью течения нозокомиальной пневмонии и риском инфицирования грамотрицательной микрофлорой респираторного тракта больных. Доказано, что аллель T является маркером повышенного риска неблагоприятного исхода у пациентов с нозокомиальной пневмонией. Одним из механизмов, посредством которых полиморфизм гена CD14 участвует в иммунопатогенезе нозокомиальной пневмонии, является гиперцитокинемия фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина-1 бета (IL-1 β) и рецепторного антагониста интерлейкина 1 (IL1-RA).

Ключевые слова: CD14, нозокомиальная пневмония, патогенез.