

© 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/Н1Н1/09**

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/Н1Н1/09. Отмечено преимущественно среднетяжелое течение болезни, с небольшой частотой легочных и внелегочных осложнений. Для оценки иммунологических изменений выделена группа из 25 больных с подтвержденным диагнозом гриппа А/Н1Н1/09. В сыворотке крови определяли концентрацию иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, подклассы IgG), цитокинов (IL-1 $\beta$ , 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/Н1Н1/09, пневмония, дети, иммуноглобулины, интерлейкины.*

Богомолова Ирина Кимовна – д.м.н., зав. каф. педиатрии лечебного и стоматологического факультетов ЧГМА; e-mail: bogomolova [ik@mail.ru](mailto:ik@mail.ru).

Чаванина Светлана Александровна – ассист. каф. педиатрии лечебного и стоматологического факультетов ЧГМА; e-mail: [chs71@mail.ru](mailto:chs71@mail.ru).

Левченко Наталья Владимировна – ассист. каф. пропедевтики детских болезней ЧГМА;

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 [9]. 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 [1]. 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 [3]. По результатам исследований, грипп А/Н1N1/09 у детей протекал в среднетяжелой форме с благоприятным исходом [2, 6, 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, 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, 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 A/H1N1/09.

### **Материалы и методы**

Всего за период эпидемии гриппа A/H1N1/09 (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» [5].

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 A/H1N1/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 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), 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  $\frac{1}{3}$  пациентов выявлены в анамнезе аллергические 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).

Уровень IgM в сыворотке крови обследованных детей составил  $2,31 \pm 0,78$  мг/мл, что достоверно выше, чем в контрольной группе ( $1,45 \pm 0,47$  мг/мл,  $p=0,0002$ ). Концентрация общего IgG значительно превышала контрольные значения ( $34,9 \pm 19,6$  мг/мл,  $p=0,0000001$ ), при этом отмечено существенное увеличение всех подклассов IgG. Так, в сыворотке крови больных количество IgG<sub>1</sub> в 3,5 раза ( $p<0,01$ ), IgG<sub>2</sub> в 4,2 раза ( $p<0,01$ ), IgG<sub>3</sub> в 9 раз ( $p<0,01$ ), IgG<sub>4</sub> в 20 раз ( $p<0,01$ ) превышало аналогичные параметры здоровых детей. Уровень IgA не отличался от значений в группе контроля ( $1,46 \pm 0,49$  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 IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub>. 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 у 25 больных находились в пределах нормы. У 4 (16%) – средняя концентрация данного цитокина ( $48,2 \pm 30,33$  пг/мл) превышала контрольные показатели в 4 раза. Продукция в сыворотке крови ИЛ-8 оказалась достоверно выше, чем в группе контроля (соответственно  $39,98 \pm 38,98$  пг/мл и  $18,6 \pm 2,6$  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  $234,88 \pm 234,47$  пг/мл и  $17,07 \pm 5,07$  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 противоспалительным 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 гиперовоспаления 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 H1N1/09 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. Отмечалось преимущественно среднетяжелое течение болезни, с небольшой частотой легочных и внелегочных осложнений.

У детей, больных пневмонией на фоне гриппа А/H1N1/09, увеличено содержание Ig M и Ig G, включая все 4 подкласса, однако доминировали Ig G<sub>3</sub> и Ig G<sub>4</sub>. 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 $\beta$ , 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. Белан Ю.Б. Грипп A/California/2009 /H1N1/ у детей / Ю.Б. Белан // Лечащий врач. – 2009. – №10. – С. 50-54.
2. 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.
3. Кареткина Г. П. Пандемический грипп: возможности профилактики и лечения / Г.П. Кареткина // Врач. – 2009. – №11. – С. 4-7.
4. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Российское респираторное общество: методическое пособие для врачей. – М., 2009. – С.18.
5. Клиническая характеристика гриппа у детей в современном мегаполисе / О.И. Афанасьева [и др.] // Детские инфекции. – 2009. – №3. – С. 10-13.
6. 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.

7. Маркова Т.П. Вакцинопрофилактика и противовирусная терапия гриппа / Т.П. Маркова, Г.Н. Чувиров// Рос. медиц. журн. – 2007. – Т.15, №2. – С.142-146.
8. Мазанкова Л.Н. Особенности продукции цитокинов при менингококковой инфекции у детей / Л.Н. Мазанкова [и др.] // Детские инфекции. – 2010. – №1. – С.17-22.
9. 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.
10. Осидак Л.В. Грипп как проблема XXI века / Л.В. Осидак, В.П. Дриневский, М.К. Ерофеева // Детские инфекции. – 2009. – №3. – С.3-9.
11. 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: материалы конференции. – Чита, 2010. – С.69-72.
12. Офицеров В.И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике. Информационно-методическое пособие / Офицеров В.И. – Кольцово: ЗАО «Вектор – Бест», 2005. – 35 С.
13. Смиян А.И. Динамика интерлейкинов 1  $\beta$  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.

