

© С. Л. Бевза¹, Ф. С. Харламова¹,
В. Ф. Учайкин¹, В. Л. Фомина²

¹ Кафедра инфекционных заболеваний
у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-
Петербургская государственная
педиатрическая медицинская
академия

² Морозовская детская городская
клиническая больница, Москва

Резюме. В статье показана роль РСВ-инфекции в этиологии острых стенозирующих ларинготрахеитов. Описаны клинические особенности стенозирующих ларинготрахеитов РС-вирусной этиологии. Показано, что микст-инфекция РС-вируса с другими респираторными патогенами не приводит к существенному изменению клинической картины и течения заболевания по сравнению с моно-РС-вирусной инфекцией. При РС-вирусной моно- и микст-инфекции, сопровождающейся острым стенозирующим ларинготрахеитом у детей, патогенетически обосновано назначение индукторов интерферона, а также иммунокорригирующей терапии.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная инфекция; острый стенозирующий ларинготрахеит; дети; иммунокорригирующая терапия.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РС-ИНФЕКЦИИ ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩЕМ ЛАРИНГОТРАХЕИТЕ У ДЕТЕЙ: ОБОСНОВАНИЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВ-инфекция) — широко распространенное острое вирусное заболевание дыхательных путей у детей и взрослых. Почти 80–90% детей инфицируются РС-вирусом в течение первых лет жизни [8, 13, 14]. Клинические проявления инфекции разнообразны, и зависят от возраста и иммунологической реактивности больного. Наиболее тяжело заболевание протекает у недоношенных и детей с бронхолегочной дисплазией, смертность у которых от этой инфекции может достигать 5%. РС-инфекция не входит в структуру нозологий, отражаемых в ежегодном официальном вестнике инфекционной заболеваемости РФ, распространенность инфекции в России подробно не изучена. Клинические и лабораторные особенности течения бронхитов и бронхолитов РС-вирусной этиологии исследованы достаточно полно, широко обсуждается роль вируса в формировании хронических бронхитов и бронхиальной астмы после перенесенной инфекции [6]. Однако, РСВ-инфекция поражает не только нижние, но и верхние дыхательные пути. Также в последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости острыми стенозирующими ларинготрахеитами (ОСЛТ) на фоне ОРВИ. Вместе с тем работ, где бы изучалась роль РС-вируса при данном состоянии, немного [2, 3]. Немногочисленны и исследования по разработке новых способов лечения РС-инфекции [1, 4].

Все вышеперечисленное обуславливает повышенный интерес исследователей к этой инфекции, являющейся причинным фактором обструкции не только нижних, но и верхних дыхательных путей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту встречаемости РСВ-инфекции при остром стенозирующем ларинготрахеите у детей, описать клинико-лабораторную картину и обосновать применение этиопатогенетической терапии при данной патологии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 296 детей, в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, поступивших в стационары с симптомами острого респираторного заболевания (ОРЗ). Скрининговому обследованию подверглись 214 детей с ОСЛТ и 82 больных с поражениями нижних дыхательных путей (76 детей с острым обструктивным бронхитом и 6 пациентов с острым бронхитом).

Более 90% детей с клиникой ОСЛТ были дошкольниками и из них больше половины детей были в возрасте до 3 лет — 42 (56%). В возрастной структуре ООБ РС-вирусной этиологии преобладали дети младше 1 года (48,4%). Мальчиков было 72 (65,45%), девочек — 38 (34,55%).

Кроме общепринятого анамнестического и клинико-лабораторного обследования, проводили этиологическую расшифровку острой респираторной инфекции (ОРИ), по показаниям — инструментальные исследования.

Назальные мазки с целью детекции антигенов респираторных возбудителей: РС-вируса, гриппа, парагриппа, аденовирусы, *M. pneumoniae* исследовали методом прямой иммунофлюоресценции (РИФ). Обнаружение специфических IgM в сыворотках крови к 9

УДК: 616.9: 616.22-007.271-053.2

основным респираторным патогенам, вызывающим инфекции дыхательного тракта (*Legionella pneumophila*, серогруппа 1, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydophila pneumoniae*, аденовирусу, РС-вирусу, гриппу А и В, парагриппу, серотипы 1, 2, 3) осуществлялось в реакции непрямой иммунофлюоресценции (**РНИФ**), тест-системой «Pneumoslides IgM» производства «Viracell, S. L.» (Испания).

Исследование интерферонового статуса проведено 23 пациентам с определением следующих параметров: циркулирующий (сывороточный) интерферон (**ИФН**) в крови; уровень продукции ИФН- α , уровень продукции ИФН- γ ; уровень продукции спонтанного ИФН *in vitro*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология ОРЗ, протекавших с ОСЛТ, была расшифрована у 188 из 214 (87,8%) больных. Среди них у 126 (58,88%) выявлена моноинфекция: РС-инфекция — у 37, парагрипп — у 34, *M. pneumoniae* — у 34, грипп — у 14, аденовирусная инфекция — у 4, хламидийная инфекция — у 3 детей. У 54 (25,23%), т. е. у четверти больных, диагностирована микст-инфекция. Наиболее часто встречалась комбинация парагриппа с РС — вирусом — у 13 (6,07%) детей. У 26 больных (12,15%) этиология заболевания не была расшифрована.

Среди ОРЗ, протекавших с поражением нижних дыхательных путей (**НДП**), этиология была расшифрована у 55 (67%) больных из 82. Среди них у 45 (54,88%) выявлялась моноинфекция: РСВ-инфекция — у 24, парагрипп — у 9, грипп — у 5, аденовирусная инфекция — у 7 детей. У 10 (12,20%) больных диагностировалась микст-инфекция: в этой группе также наиболее часто встречалась комбинация парагриппа с РС-вирусом — у 6 (7,32%) детей. Этиологию заболевания не удалось расшифровать у 27 больных (32,93%).

Наиболее часто выявлялся РС-вирус (**РСВ**) — у 35,05% ($n=75$) детей с ОРЗ, протекавших с ОСЛТ: в 17,29% ($n=37$) случаев в виде моноинфекции и в 17,76% ($n=38$) случаев в виде микст-инфекции. При ОРЗ, протекавших с поражениями НДП, РС-вирус также выявлялся наиболее часто — у 39% ($n=32$) детей, из них в 29,3% ($n=24$) случаев в виде моноинфекции и в 9,7% ($n=8$) случаев в виде микст-инфекции.

Анализ частоты встречаемости возбудителей при ОРЗ, протекающих с ОСЛТ или с поражением НДП, указывает на то, что все респираторные вирусы, одинаково часто встречаются как при поражении верхних дыхательных путей, так и нижних.

У части больных ОРЗ, протекавших с ОСЛТ, помимо симптомов стеноза гортани, были также выявлены признаки поражения НДП путей в виде острого бронхита (**ОБ**), острого обструктивного бронхита (**ООБ**), пневмонии, а также острый средний катаральный отит. Наиболее часто помимо клинической картины ОСЛТ у пациентов были признаки ОБ — у 18 детей (8,4%), все пациенты были старше года. Наиболее редко диагностировалась пневмония — у 2 пациентов (0,9%). ОСЛТ при РСВ-инфекции чаще сочетался с поражением НДП в виде острого и острого обструктивного бронхитов, чем общей структуре ОРЗ. Однако статистически значимые различия найдены только для острого бронхита ($\chi^2=4,591$, $p<0,05$). Острый средний катаральный отит выявлялся у 6 (16,2%) пациентов. Выявленное нами в ходе исследования более частое поражение среднего уха при РСВ-инфекции у детей согласуется с данными зарубежных авторов, которые считают, что РС-вирус является причинным вирусом в 75% всех отитов вызванных вирусами [9, 12].

Нами были изучены клиничко-лабораторные проявления моно-РС-вирусной инфекции у 37 пациентов. У большинства из них (у 67,6%) имели место сопутствующие заболевания, в том числе с хроническим течением и рецидивами.

Начало острого респираторного заболевания РС-вирусной этиологии с одинаковой частотой развивалось в виде как острого заболевания, с подъемом температуры до фебрильных цифр, катаральных явлений в ротоглотке, так и с постепенного начала, без лихорадки, с невыраженными катаральными явлениями (гиперемия ротоглотки, ринит). Стеноз гортани у 81% детей развивался в течение первых 3 дней респираторного заболевания. Лихорадка была у 31 из 37 больных (83,78%). У 25 из них (80%) она была кратковременная и продолжалась обычно не более трех суток, в среднем $2,9 \pm 1,96$ дней. Сухой лающий кашель наблюдался у всех пациентов, в среднем $2,36 \pm 1,03$ дня. Инспираторная одышка сохранялась в среднем $1,6 \pm 0,7$ дня. У двух пациентов с ОСЛТ и явлениями бронхообструкции одышка в дальнейшем носила экспираторный характер. У 32 детей наблюдалась осиплость голоса, у 2 пациентов в начале заболевания была афония. У трех пациентов голос оставался звонким. Осиплость голоса сохранялась в среднем $2,5 \pm 1,18$ дня. У 19 из 37 (51,4%) детей отмечалось увеличение подчелюстных, передних и задних шейных лимфатических узлов. Затруднение носового дыхания наблюдалось у 34 из 37 детей (91,9%), гиперемия в ротоглотке выявлялась и носила умеренный характер у всех больных. У 6 детей диагностировали острый средний катаральный отит. В легких выслушивалось жесткое дыхание у

31 из 37 детей (83,8%), хрипы проводного характера выслушивались у 15 детей (40,5%). Сухой лающий кашель, в течение заболевания менял свой характер на влажный и сохранялся в среднем $5,6 \pm 1,83$ дней.

У 10 из 37 детей (27%) была диагностирована инфекция нижних дыхательных путей: у 2 — ООБ, у 8 — ОБ, без признаков бронхообструкции. ООБ развился у двух детей на 2-е сутки заболевания, ОБ в основном развивался на 3-и сутки (у 6 детей из 8) и на 4-е сутки от начала заболевания (у 2 детей из 8). На рентгенограммах грудной клетки у детей имели место следующие изменения: обогащение бронхососудистого рисунка, особенно в прикорневых отделах, с ячеистостью, с некоторым расширением корней легкого. В гемограмме у 60% детей отмечен лейкоцитоз. У всех детей наблюдался относительный нейтрофилез, за счет увеличения содержания сегментоядерных нейтрофилов. Эозинофилия наблюдалась у 2 из 37 пациентов (5,4%). Остальные показатели были в норме.

Девять из 37 детей (24,3%), развивших ОСЛТ РС-вирусной этиологии, относились к группе часто болеющих детей. Ранее перенесли острый/обструктивный бронхит 9 из 37 детей (24,3%), а пневмонию — 2 ребенка (5,4%). У подавляющего большинства детей — 34 (91,9%) регистрировался стеноз гортани I степени, и лишь у небольшой группы — у 3 (8,1%) — стеноз II степени. У двух из 37 детей (5,4%) со стенозом гортани I степени, помимо обструкции на уровне гортани, были также отмечены симптомы обструкции нижних дыхательных путей в виде обструктивного бронхита. У большинства детей — у 23 из 37 (62,16%), ОСЛТ был первым эпизодом в жизни. Однако, почти у 40% пациентов имели место повторный и рецидивирующий ОСЛТ — у 4 (10,81%) и у 10 (27,03%) детей, соответственно.

Среди детей с РС-микст-инфекцией распределение по возрасту было равнозначным во всех группах пациентов за исключением детей с ОСЛТ микст РСВ+ПГ этиологии, где статистически значимо чаще встречались дети младше года, до 30,8%. Также в группе с микст РСВ+ПГ и в группе с микст РСВ+М. pneumoniae чаще регистрировался стеноз гортани II степени, в сравнении с группой пациентов с моноинфекцией ($p < 0,05$, точный критерий Фишера). В группе микст РСВ+ПГ этиологии не встречался рецидивирующий круп, что также достоверно отличает эту группу от моно-РС-вирусной инфекции.

Таким образом, комбинация РС-вируса и вируса парагриппа чаще встречается у детей раннего возраста и вызывает у них более выраженный стеноз гортани, что, однако, не приводит к резкому удлинению сроков выздоровления по сравнению с моноин-

фекцией РСВ и не способствует рецидивированию крупа. В периферической крови достоверно реже встречается лейкоцитоз, чем при РСВ-инфекции.

Комбинация РСВ+М. pneumoniae приводит к более выраженному стенозу гортани ($p < 0,05$, точный критерий Фишера) и удлинению основных симптомов заболевания, чем моно-РС-вирусная инфекция, однако эти различия статистически не значимы. В анализе периферической крови при этом у четверти пациентов встречается раздражение ростка белой крови в виде палочкоядерного сдвига, и у большей части детей регистрируется ускорение скорости оседания эритроцитов. Микст-инфекция М. pneumoniae с РС-вирусом в наших наблюдениях не приводила к увеличению частоты встречаемости острого бронхита и острого обструктивного бронхита у детей с ОСЛТ.

В связи с отсутствием до настоящего времени специфической этиотропной терапии РСВ-инфекции и данными о том, что РС-вирус является слабым индуктором интерферонов 1 типа (α и β), играющих важную роль в противовирусной защите [1, 5, 10, 11], нами была предпринята попытка повышения эффективности лечения ОРЗ, протекавших с ОСЛТ, с помощью препаратов, обладающих противовирусными и иммуномодулирующими свойствами, такими как кагоцел и арбидол, а так же препаратом с иммуностимулирующими свойствами — имунорикс.

С целью оценки клинической эффективности действия препарата кагоцел для лечения ОСЛТ, под нашим наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 6 до 13 лет, у которых были клинические признаки ОРВИ с проявлениями ОСЛТ. У 3 детей стеноз гортани сочетался с ООБ. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: основная (получали базисную терапию+кагоцел) и сравнения (получали базисную терапию+плацебо), по 30 детей в каждой.

У больных, получавших кагоцел, статистически значимо сокращалась длительность лихорадочного периода и сухого лающего кашля. Из 30 пациентов получавших в комплексном лечении ОРЗ с ОСЛТ Кагоцел, у 13 пациентов был оценен интерфероновый статус до и после терапии (на 5 день).

Уровень ИФН- α статистически значимо повышался при терапии индуктором ИФН кагоцелом, в отличие от показателей его на фоне симптоматической терапии, где нарастание уровня ИФН- α было менее выраженным и недостоверным $44,0 \pm 12,62$ против $36,0 \pm 9,85$. Ту же динамику показателей можно проследить и на фоне РСВ-инфекции, На фоне которой во время терапии Кагоцелом, показатели также имели тенденцию к повышению.

Для оценки эффективности арбидола было об-

Таблица 1

Продолжительность симптомов ОРИ у детей при ОРЗ с ОСЛТ на фоне терапии Имунориксом и в группе сравнения

Симптомы	Длительность в днях (М±s)	
	Имунорикс, n=30	Гр. сравнения, n=30
Лихорадка и интоксикация	1,6±0,2*	2,4±0,1
Катаральные явления в ротоглотке	3,1±0,3	3,7±0,1
Ларинготрахеобронхит	2,9±0,2*	4,7±0,4
Стеноз гортани	1,5±0,4	1,7±0,1
Начало продукции мокроты (дни от начала терапии)	2,4±0,1	2,6±0,3
Ринит	3,2±0,1	3,8±0,2
* – p<0,05		

следовано 72 ребенка в возрасте от 2 до 13 лет. Пациенты были распределены по случайному признаку на 2 группы: основная (получала арбидол) и в группе сравнения (получала базисную терапию), 40 и 32 ребенка, соответственно. Дети основной группы получали арбидол от 2–6 лет по 50 мг, дети >6 лет по 100 мг 4 раза день в течение 5 дней.

На фоне терапии арбидолом сокращалась длительность всех симптомов острого респираторного заболевания, протекавшего со стенозирующим ларинготрахеитом, при этом статистически значимые различия наблюдались в длительности лихорадки и интоксикации.

С целью иммунокоррекции имунорикс (пидотимод) получали 30 детей в возрасте 3 лет и старше, в растворе по 7 мл (400 мг) внутрь вне приема пищи 2 раза в день ежедневно в течение 15 дней; 30 детей группы сравнения получали только симптоматическую терапию.

В группе детей, получавших пидотимод, статистически значимо уменьшилась продолжительность лихорадки и симптомов интоксикации и сокращение продолжительности симптомов ларинготрахеобронхита (табл. 1).

ВЫВОДЫ

1. В этиологической структуре ОСЛТ доля РС-вирусной инфекции составляет 35,05%: в 17,29% случаев — в виде моноинфекции и в 17,76% случаев — в виде микст-инфекции: парагрипп + РС-вирус — 6,07%, *M. pneumoniae* + РС-вирус — 3,74%, аденовирус + РС-вирус — 3,74%, аденовирус + РС-вирус + *M. pneumoniae* — 1,87%, парагрипп + РСВ + *M. pneumoniae* — 1,87%, грипп+РС-вирус — 0,47%.
2. ОСЛТ РС-вирусной этиологии развивается преимущественно у детей до 3 лет и характеризуется I степенью стеноза гортани, который развивается в течение первых трех суток от начала заболевания, слабовыраженной интоксикацией, фебрильной лихорадкой; умеренным лейкоцитозом, относительным сегментоядерным нейтрофилезом,

нормальной СОЭ в гемограмме.

3. ОСЛТ при моно- РСВ-инфекции у 27% детей сопровождается поражением нижних дыхательных путей (бронхитом, обструктивным бронхитом), у 16% детей — острым средним катаральным отитом.
4. Микст-инфекция РС-вируса с другими респираторными патогенами не приводит к существенному изменению клинической картины и течения заболевания по сравнению с моно-РС-вирусной инфекцией.
5. При РС-вирусной моно- и микст-инфекции, сопровождающейся острым стенозирующим ларинготрахеитом у детей, патогенетически обосновано назначение индукторов интерферона (у детей от 2 до 6 лет — арбидола, старше 6 лет — арбидола или кагоцела), а также иммунокорректирующей терапии — имунорикса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головачева Е. Г. Клинико-лабораторное обоснование применения иммунокорректирующей терапии при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: Автореф. дис. ... к. м. н. — СПб., 2003.
2. Кривицкая В. З. и др. Иммунопатологический аллергический Th-2 тип противовирусного гуморального ответа у детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией // Цитокины и воспаление. — 2004. — № 3. — С. 34–40.
3. Суховецкая В. Ф. и др. Клиника и диагностика острых стенозирующих ларинготрахеитов у детей при ОРВИ различной этиологии // Детские инфекции. — 2004. — № 1 — С. 10–15.
4. Чешик С. Г., Вартамян Р. В. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение // Детские инфекции. — 2004. — № 1 — С. 43–49.
5. Guerrero-Plata A. et al. Activity and regulation of alpha interferon in respiratory syncytial virus and human metapneumovirus experimental infections // J. Virol. — 2005. — Vol. 79 (16). — P. 10190–10199.
6. Sigurs N. et al. Asthma and immunoglobulin E antibodies

- after respiratory syncytial virus: a prospective cohort study with matched controls // *Pediatrics*. — 1995. — Vol. 95. — P. 500–505.
7. A. Pelaez *et al.* Efficacy of oral ribavirin in lung transplant patients with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection // *J. Heart. Lung. Transplant*. — 2009. — Vol. 28 (1). — P. 67–71.
 8. Hall C.B. Respiratory syncytial virus: A continuing culprit and conundrum // *J. Pediatr*. — 1999. — Vol. 135. — P. 2–7.
 9. Heikkinen T., Thint M., Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media // *N Engl J Med*. — 1999. — Vol. 340. — P. 260–264.
 10. Hall C. B., Douglas R. G. Jr., Simons R. L., Geiman J. M. Interferon production in children with respiratory syncytial, influenza, and parainfluenza virus infections // *J. Pediatr*. — 1978. — Vol. 93 (1). — P. 28–32.
 11. McIntosh K. Interferon in nasal secretions from infants with viral respiratory tract infections // *J. Pediatr*. — 1978. — Vol. 93 (1). — P. 33–36.
 12. Monobe H. *et al.* Role of respiratory viruses in children with acute otitis media // *Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol*. — 2003. — Vol. 67. — P. 801–806.
 13. Ogra P. L. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response // *Paediatr Respir Rev*. — 2004. — Vol. 5 (suppl. A). — P. 119–126.
 14. Simoes E. A. Respiratory syncytial virus infection // *Lancet*. — 1999. — Vol. 354. — P. 847–852.

CLINICO-PATOGENETIC VALUE OF THE RSV INFECTION AT CONSTRUCTIV LARYNGOTRACHEITIS IN CHILDREN; RATIONALE ETIOPATHOGENETIC THERAPY

S. L. Bevza, F. S. Kharlamova, V. F. Uchaikin, V. L. Fomina

◆ **Resume:** The article concerns the RSV-infection role in an aetiology of acute constrictive laryngotracheitis. Clinical features constrictive laryngotracheitis the RSV-aetiology are described. It is pointed out that the mikst-infection of the RSV with others respiratory pathogens does not lead to essential change of a clinical picture and a disease current in comparison with mono-RSV infection. In the main at RSV mono- and a mikst-infection accompanied acute; constrictive laryngotracheitis in children, appointment inductor of interferon, and also immunostimulating therapies are proved.

◆ **Key words:** respiratory syncytial infection; acute constrictive laryngotracheitis; children; immunomodulating therapy.

◆ Информация об авторах

Бевза Светлана Леонидовна — ассистент.

Кафедра инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава».

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

E-mail: allba@bk.ru

Харламова Флора Семеновна — д. м. н., профессор.

Кафедра инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава».

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

E-mail: allba@bk.ru

Учайкин Василий Федорович — д. м. н., академик РАМН.

Кафедра инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава».

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

E-mail: allba@bk.ru

Фомина Валентина Леонидовна — главный врач МДГКБ.

Морозовская детская городская клиническая больница.

117049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1.

E-mail: allba@bk.ru

Bevza Svetlana Leonidovna — assistant.

Department Chairman of infective disease in children, State Educational Institution of High Medical Education Russian State Medical University of Ministry of Health Service, Moscow.

117997, Moscow, st. Ostrovitjanova, 1.

E-mail: allba@bk.ru

Kharlamova Flora Semenovna — professor.

Department Chairman of infective disease in children, State Educational Institution of High Medical Education Russian State Medical University of Ministry of Health Service, Moscow.

117997, Moscow, st. Ostrovitjanova, 1.

E-mail: allba@bk.ru

Uchajkin Vasilij Fedorovich — academician of the RAMS.

Department Chairman of infective disease in children, State Educational Institution of High Medical Education Russian State Medical University of Ministry of Health Service, Moscow.

117997, Moscow, st. Ostrovitjanova, 1.

E-mail: allba@bk.ru

Fomina Valentina Leonidovna — head physician.

Morozovskaja children's city clinical hospital.

117049, Russia, Moscow, Dobryninskij — 4th, 1.

E-mail: allba@bk.ru