© С. П. Кокорева[1], Т. В. Головачева[2], М. В. Санина[2], А. В. Доценко[1]

[1] Кафедра детских инфекционных болезней, Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко

[2] Областная детская клиническая больница № 2, Воронеж

Резюме. В статье проанализированы особенности течения гриппа A/H1N1/2009 у 117 пациентов Воронежской области, рассмотрены осложнения и эффективность терапии. Показана высокая эффективность препаратов прямого противовирусного действия в лечении пандемического гриппа.

Ключевые слова: грипп; пандемия; дети.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ ПАНДЕМИЧЕСКОГО ГРИППА A/H1N1/2009 У ДЕТЕЙ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

По заявлению экспертов ВОЗ, еще рано говорить о победе над пандемией гриппа A/H1N1/2009, сообщения о заболеваниях продолжают поступать из разных уголков мира. В своем выступлении в Совете Европы 26 января 2010 года специальный советник Генерального директора ВОЗ в области пандемического гриппа Кейджи Фукуда подчеркнул, что имеющиеся научные прогнозы свидетельствуют о том, что новый вирус будет оставаться доминирующим штаммом гриппа и в следующем зимнем сезоне. Вирус вызывал необычную клиническую картину тяжелого заболевания и случаи смерти среди молодых людей, причем многие случаи смерти были вызваны вирусной пневмонией, особо агрессивной формой пневмонии. Такая клиническая картина не типична для сезонного гриппа [4].

Имеющиеся на сегодня данные по инфекции, вызванной пандемическим гриппом A/H1N1/2009, указывают на то, что наиболее высокие коэффициенты инфицирования были у детей и пациентов молодого возраста. Из разных регионов приходят сведения о широком спектре клинических проявлений болезни — от легкого заболевания верхних дыхательных путей до тяжелых поражений с развитием летальных осложнений [2].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинических особенностей течения и эффективности терапии высокопатогенного гриппа по материалам инфекционных отделений областной детской клинической больницы г. Воронежа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось с августа (от момента регистрации в городе первого подтвержденного случая заболевания гриппом A/H1N1/) по декабрь 2009 года, когда было отмечено значительное снижение заболеваемости в регионе. До конца октября пациенты всех возрастных групп с подтвержденным диагнозом высокопатогенного гриппа и дети с гриппоподобным течением респираторных заболеваний госпитализировались в инфекционные отделения детского инфекционного стационара. Взрослые пациенты с тяжелым и осложненным течением госпитализировались в отделения интенсивной терапии и реанимации специализированных стационаров. За этот период в ОДКБ № 2 поступило 2847 больных острыми респираторными инфекциями, из них 369 пациентов поступали с диагнозом «грипп» на основании клинических или эпидемиологических данных. Из этой группы у 156 больных проводилась индикация вируса в назальных смывах, смывах из ротоглотки методом ПЦР в реальном времени и определение нарастания титра антител к вирусу гриппа H1N1. Помимо этого, комплексное обследование включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, исследование придаточных пазух носа по показаниям. В дальнейшее исследование были включены пациенты с лабораторно подтвержденным диагнозом гриппа A/H1N1/.

УДК: 616.366-089.87-053.2

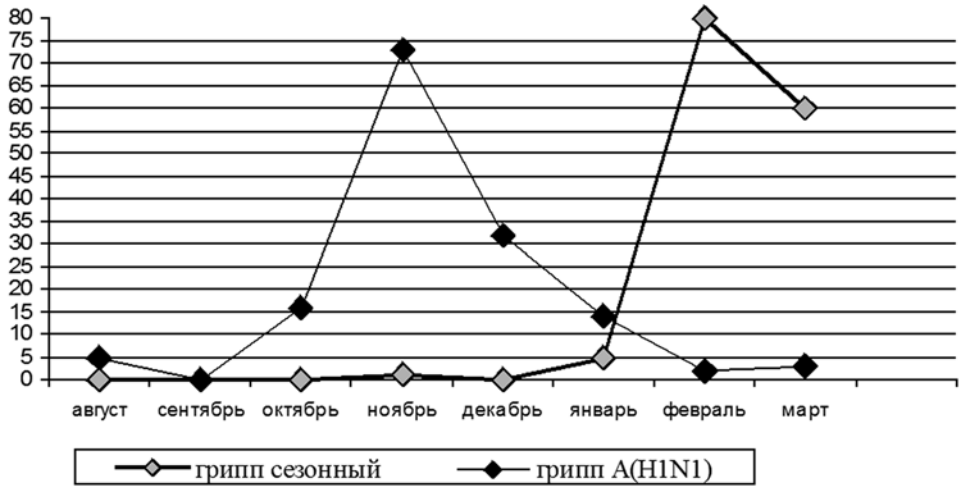

Рис. 1. Сезонное распределение больных сезонным гриппом в 2007–2008 гг. и гриппом A/H1N1/ в 2009–2010 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 75% обследованных (117 человек) удалось лабораторно подтвердить диагноз высокопатогенный грипп. У 107 (91,5%) заболевших РНК вируса выявлялось в назальных смывах, из них у 22,4% положительные результаты были при исследовании и назальных смывов, и смывов из ротоглотки, у 6 (5,1%) — только смывов из ротоглотки, у остальных при отрицательных результатах ПЦР имело место диагностическое нарастание титра специфических антител. Наиболее высокий процент обнаружения РНК вируса был при обследовании в первые сутки заболевания — 82,1%. Однако даже при позднем поступлении больных с осложненным течением гриппа вирус продолжал обнаруживаться в верхних дыхательных путях, так, у 3 пациентов, поступивших после 7 дня заболевания, результаты ПЦР в назальных смывах оказались положительными. У них заболевания протекали с осложнениями, имели место пневмонии и у одного пациента этмоидит. Наибольшее число больных с гриппом H1N1 поступило в ОДКБ №2 в ноябре, что не характерно для сезонного гриппа, который, по данным прошлых лет, только начинал регистрироваться с ноября, а наибольшая заболеваемость была отмечена в феврале-марте (рис. 1).

По возрасту пациенты с подтвержденным гриппом A/H1N1/ в 2009 году распределились следующим образом: от 0 до 3 лет — 21 человек (17,9%), от 3 до 7 лет — 15 (12,8%), от 7 до 18 лет — 33 (28,2%), старше 18 лет — 48 человек (41,1%). По полу среди детей раннего возраста преобладали девочки (57%), среди взрослых преобладали мужчины (66,6%). Большинство больных гриппом A/H1N1/ были студенты (34%) и школьники (24%). Наиболее часто пациенты поступали в стационар в первые 3 суток болезни. По направлению «скорой помощи» чаще поступали дети до 3 лет (57,2%). Дети от 3 до 7 лет госпитализировались преимущественно по направлению из поликлиники или из других стационаров (60%). Пациенты старших возрастных групп достоверно чаще направлялись из других лечебных учреждений по эпидемической ситуации с учетом эпидемического анамнеза, а не по тяжести состояния.

У госпитализированных пациентов преобладали среднетяжелые формы заболевания, только в 10,2% случаев инфекция протекала тяжело, причем в подавляющем большинстве это были дети от 0 до 7 лет. Среди взрослых пациентов тяжелых заболеваний не зарегистрировано, что связано с госпитализацией этого контингента в другие стационары.

У всех наблюдаемых больных заболевание начиналось остро с лихорадки и интоксикации различной степени выраженности. При этом только у 11% заболевших лихорадка была субфебрильной, преобладали формы заболевания с высокими цифрами гипертермии: фебрильная лихорадка — у 29,2%, пиретическая — у 59%, гиперпиретическая — у 0,8%. При неосложненном течении инфекции длительность лихорадки составила $4{,}29 \pm 0{,}39$ суток. Катаральный синдром был представлен в основном гиперемией зева (91,5%) и кашлем (94,8%), на заложенность носа жаловалось 60,6% больных, катаральные симптомы достоверно длительнее сохранялись у детей до 7 лет ($p < 0{,}01$). Диарея отмечалась у 20,5% больных, в детском возрасте диарейный синдром регистрировался чаще, чем у взрослых (26,1% против 12,5%).

В 57,2% случаев отмечалось осложненное течение гриппа A/H1N1/. Такой высокий процент

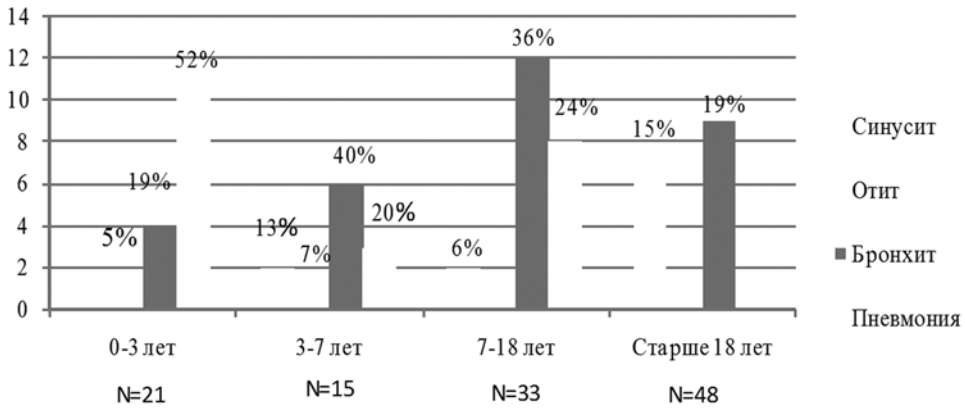

Рис. 1. Сезонное распределение больных сезонным гриппом в 2007–2008 гг. и гриппом A/H1N1/ в 2009–2010 гг.

осложненного течения болезни можно объяснить не только особенностями возбудителя, но и преимущественной госпитализацией в стационар детей с осложненным течением гриппа. У пациентов старше 4 лет в 10–15% случаев диагностировались синуситы. Осложнения в виде отитов встречались только в младших возрастных группах (0–7 лет). Бронхиты, трахеобронхиты чаще регистрировались в группе детей старше 3 лет, но максимально в возрасте 7–18 лет, бронхитами в 2 раза чаще болели мальчики. Наибольшее число пневмоний пришлось на детей раннего возраста от 0 до 3 лет, у половины детей этой группы имела место пневмония (52,4%), причем чаще болели девочки. У больных старше 18 лет пневмоний не отмечалось, т. к. пациенты с пневмонией этой возрастной группы госпитализировались в другие стационары (рис. 2).

Наибольшее количество пневмоний зарегистрировано в декабре 2009 года, практически у каждого второго пациента с гриппом имела место пневмония (54,8%), в первые месяцы эпидемии осложненное течение гриппа регистрировалось достоверно реже, частота развития пневмоний не превышала 7,5%.

Клинически пневмонии протекали тяжелее у детей старше 7 лет по сравнению с младшей возрастной группой. У пациентов школьного возраста заболевание протекало с более выраженной интоксикацией, длительнее сохранялись катаральные проявления ($19,8 \pm 2,9$ против $15,5 \pm 0,17$ дней, $p < 0,01$), хрипы при аускультации легких ($20,4 \pm 2,75$ против $14 \pm 0,65$ дней, $p<0,01$), что подтверждалось медленной динамикой рентгенологических изменений ($13,6 \pm 1,8$ против $8 \pm 1,7$ дней, $p < 0,05$) и более медленным восстановлением показателей периферической крови ($18,3 \pm 2,8$ против $8 \pm 0,65$ дней, $p < 0,01$). У всех детей со стороны периферической крови имелась лейкопения. Абсолютная лимфопения достоверно чаще отмечалась у детей от 3 до 7 лет ($2,096 \pm 0,53$ против $2,99 \pm 0,27$ и $3,59 \pm 0,35$, $p < 0,05$), особенно у мальчиков до 3-х лет.

Развитие пневмонии в первые 3 суток от начала заболевания (пневмония 1 типа) наиболее часто встречалась у детей раннего возраста и подростков. Достоверных отличий в течении пневмонии 1 типа от пневмоний, развивающихся к концу первой и второй недель заболевания (пневмонии 2 и 3 типов), выявить не удалось, хотя имелась тенденция к более длительной лихорадке ($6,6 \pm 0,95$ против $5,7 \pm 0,66$ дней), удлинению сроков нормализации рентгенологических данных ($13,2 \pm 0,79$ против $10,1 \pm 2,29$ дней), более выраженной абсолютной лимфопении ($2,88 \pm 0,26$ против $3,27 \pm 0,41 \times 10^9$/л) у пациентов при пневмонии 1 типа.

Все пациенты получали симптоматическую, синдромальную терапию, по показаниям проводилось физиолечение, при развитии осложнений назначались антибактериальные препараты. Некоторые пациенты получали антибактериальные препараты с первых суток заболевания еще на догоспитальном этапе до развития осложнений.

Анализ терапии пациентов с высокопатогенным гриппом показал, что противовирусную терапию препаратами прямого противовирусного действия (тамифлю, арбидол, ингавирин) с первых дней заболевания получали только 69,2% пациентов. В группе детей до 7 лет этот процент был значительно ниже — 42,8%, т. к. препараты данных групп имеют возрастные ограничения (тамифлю разрешен к применению с 1 года, арбидол с 3 лет, ингавирин — с 18 лет). Дети раннего возраста (до 3 лет) с ранних сроков заболевания чаще получали рекомбинантные интерфероны (виферон-1, гриппферон) или гомеопатические препараты (анаферон детский, оциллококцинум).

Анализируя эффективность проведенного лечения, были выделены группы пациентов в зависимости от проводимой терапии. Первая группа

Таблица 1

Клинические проявления при гриппе A/H1N1/ в зависимости от проводимой терапии

Вид терапии	Длительность лихорадки в днях	Длительность катаральных симптомов в днях	Длительнось нормализации аускультатив. данных в днях	Частота развития диареи в %	Частота развития осложнений в %
Тамифлю, n=24	3,05 ±0,34*	7,18±0,57**	7,28±0,5**	25	54,2*
Арбидол, n=62	4,82 ±0,48	9,61±0,52*	9,84±0,56*	22,6	54,8*
Виферон, n=19	6±1,05	14±1,0	15,33±1,38	31,6	63,2
Антибиотики, n=23	5,1±0,6	13,6±0,86	13,3±0,72	26	74

* Достоверность отличий от группы сравнения p<0,05.
** Достоверность отличий от группы сравнения p<0,005.

(24 человека) с первого дня заболевания получала тамифлю по стандартной схеме в возрастной дозе. Тамифлю — селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа. Его активный метаболит (озельтамивира карбоксилат) селективно подавляет нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В, выход вирусов из инфицированных клеток, репликацию вируса и его патогенность *in vivo*, уменьшает выделение вирусов гриппа А и В из организма. Вторая группа (64 пациента) получала арбидол. Арбидол обладает прямым противовирусным действием: ингибирует слияние липидной оболочки вируса с мембранами клеток, кроме того, имеет интерфероноиндуцирующую и антиоксидантную активность; повышает клеточные и гуморальные реакции. Третья группа пациентов (19 человек) с первых суток заболевания получала виферон в возрастных дозировках. Виферон представляет собой свечи для ректального использования на основе масла какао, включающие α2рекомбинантный интерферон, токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту. Интерферон блокирует стадию инициации трансляции и разрушает иРНК вируса, что объясняет универсальное влияние интерферона на различные вирусы, воздействует на инфицированные вирусом клетки, и последние становятся доступными для атаки иммунной системы. Кроме того, интерфероны как часть цитокиновой системы организма являются иммунорегуляторной молекулой, оказывающей влияние на все клетки иммунной системы. Группой сравнения были 23 пациента, которые не получали противовирусную и иммуномодулирующую терапию в первые 4 дня болезни, но с первых суток заболевания находились на антибактериальной терапии.

В первые 2 группы вошли пациенты с исходно более тяжелым течением заболевания: более выраженным токсикозом, лимфопенией в острый период (1,71±0,15 в первой группе, 2,09± 0,15×10^6/л во второй против 2,6 ±0,36 и 2,3±0,24×10^6/л в 3 и 4 группах наблюдения).

У больных первой и второй групп, получавших тамифлю и арбидол, достоверно быстрее нормализовалась температура, ушли катаральные явления, аускультативные изменения в легких, при этом на тамифлю динамика была более выраженной. Достоверно реже у пациентов этих групп развивались осложнения: в первой группе у 54,2%, во второй группе — у 54,8%, а в группе сравнения у 74%. Становится очевидным, что раннее назначение антибактериальных препаратов при высокопатогенном гриппе, как и при других острых респираторных инфекциях, не защищает от развития осложнений и не должно применяться с целью профилактики осложнений.

У пациентов, получавших виферон-1, достоверных отличий по течению острого периода заболевания, частоты развития осложнений от группы сравнения получено не было, но в этой группе преобладали дети до 3 лет (табл. 1).

Таким образом, с августа 2009 года в этиологической структуре острых респираторных инфекций Воронежской области появился грипп A/H1N1/ и эпидемический подъем заболеваемости респираторными инфекциями начался в более ранние сроки в сравнении с предыдущими годами. Наиболее информативным в диагностике гриппа A/H1N1/ было исследование назальных смывов и смывов из ротоглотки методом ПЦР в реальном времени. Необходимо отметить, что проведение исследований наиболее информативно в первые дни заболевания, однако при наличии осложнений положительные результаты ПЦР регистрируются и при позднем обследовании (позднее 7 дня болезни). Клиническая картина высокопатогенного гриппа характеризовалась острым началом, высокой лихорадкой, частым развитием диарейного синдрома (20,5%). Заболевание сопровождалось развитием абсолютной лимфопении, что коррелировало с тяжестью течения заболевания. Наиболее тяжело болели дети раннего возраста, возможно, это связано с отсутствием эффективной противовирусной терапии у пациентов данной категории.

Наиболее эффективным оказалось лечение препаратами прямого противовирусного действия:

тамифлю и арбидолом, при этом тамифлю, несомненно, показан пациентам с неблагоприятным фоном, имеющим факторы риска развития тяжелого и осложненного течения заболевания. Раннее назначение антибактериальных препаратов не снижает риск развития осложненного течения гриппа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Львов Д. К., Бурцева Е. И., Прилипов А. Г. и др.* Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ№2452 от 24.05.2009) первого штамма A/IIV-Moscow/01/2009(H1N1)sw, подобно свиному вирусу A(H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 г. больного в Москве // Вопросы вирусологии. — М., 2009. — №5. — С.10–14.
2. *Рахманова А. Г., Полушин Ю. С., Яковлев А. А. и др.* Методические рекомендации по лечению больных тяжелой формой гриппа H1N1 (опыт работы Клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина). — СПб., 2009.
3. *Романовская А. А., Дурыманов А. М., Шаршов Н. А. и др.* Изучение чувствительности вирусов гриппа A(H1N1), вызвавших заболевания в апреле-мае 2009 года, к противовирусным препаратам в культуре клеток MDCK // Антибиотки и химиотерапия. — М., 2009. — №54. — С.41–47.
4. ВОЗ. Заявление доктора Кейджи Фукуда от имени ВОЗ на слушаниях Совета Европы по вопросам пандемии (H1N1) — 2009 26 января 2010 года. //http://www.who.int/csr/disease/swineflu/coe_hearing/ru/index.html

THE PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE AND TREATMENT OF PANDEMIC INFLUENZA A (H1N1) 2009 IN CHILDREN VORONEZH REGION

S. P. Kokoreva, T. V. Golovacheva, M. V. Sanina, A. V. Docenko

◆ **Resume:** The article analyzes the peculiarities of clinical course and treatment of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in 117 patients of the Voronezh region; the complications and effectiveness of treatment are examined. The high effectiveness of direct anti-virus medicines in pandemic influenza treatment has been found out.

◆ **Key words:** influenza; pandemia; children.

◆ Информация об авторах

Кокорева С. П. — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ГОУ ВПО «Воронежская ГМА им. Н. Н. Бурденко федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».
E-mail: anna-docenco@mail.ru

Kokoreva S. P. — Ph.D., docent, chief of the chilfren infectional diseases department of the Voronezh federal agency of health care and social development named after N. N. Burdenko.
E-mail: anna-docenco@mail.ru

Головачева Т. В. — к. м. н., главный врач ГУЗ ОДКБ № 2 г. Воронежа.
E-mail: anna-docenco@mail.ru

Golovacheva T. V. — M.Sc., chief doctor of Voronezh GUZ ODKB N2.
E-mail: anna-docenco@mail.ru

Санина М. В. — врач-инфекционист ГУЗ ОДКБ № 2 г. Воронежа.
E-mail: anna-docenco@mail.ru

Sanina M. V. — M.Sc., physician in infectious of Voronezh GUZ ODKB N2.
E-mail: anna-docenco@mail.ru

Доценко А. В. — клинический ординатор кафедры детских инфекционных болезней ГОУ ВПО «Воронежская ГМА им. Н. Н. Бурденко федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».
E-mail: anna-docenco@mail.ru

Dotsenko A. V. — clinical ordinator of the chilfren infectional diseases department of the Voronezh federal agency of health care and social development named after N. N. Burdenko.
E-mail: anna-docenco@mail.ru