

О.В. Островская¹, Г.Н. Холодок¹, В.И. Резник², Н.В. Морозова³

ВЫЯВЛЕНИЕ ПАНДЕМИЧЕСКОГО ВИРУСА ГРИППА А/Н1N1/ SWL И ДРУГИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ПНЕВМОНИЕЙ В ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ СЕЗОН 2009-2010 гг.

*Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания
СО РАМН - НИИ охраны материнства и детства¹, 680022, ул. Воронежская, 49, корп. 1,
тел.: 8(4212)-98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru; Вирусологическая лаборатория
Центра гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае², 680009, ул. Карла Маркса, 109б,
тел.: 8(4212)27-47-72; Дальневосточный государственный медицинский университет³,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Вирусы гриппа на протяжении XX столетия демонстрировали высокий потенциал изменчивости и продолжают эволюционизировать, что сопровождается постоянным появлением новых антигенных вариантов, вызывающих ежегодные эпидемии [1]. Появление высокопатогенного штамма вируса гриппа А/Н1N1/2009/swl (swine-like), имеющего свиное происхождение, привело к пандемии, которая была объявлена ВОЗ 11.06.2009 г. [6].

По состоянию на 28.09.2009 г. количество лабораторно подтвержденных случаев заболевания людей, вызванных пандемическим вирусом гриппа А/Н1N1/2009, составило 300 000 в 161 стране мира, включая более 4000 случаев с летальным исходом [3]. В июне-августе 2009 г. началось распространение пандемического вируса в России [2].

По данным Управления Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, начало эпидемического подъема гриппа зафиксировано с 42 нед. 2009 г. (12 октября). Пик заболеваемости пришелся на 44 нед. (26 октября), когда было зарегистрировано максимальное число заболевших (21 298 чел.), а уровень эпидемического порога был превышен в 2,8 раза. На 49 нед. (30 ноября) уровень заболеваемости достиг пороговых показателей. В целом по краю длительность эпидемического неблагополучия составила 8 нед. За период эпидемии в крае переболело 8,6% населения, что в 3,9 раза выше уровня эпидемического сезона 2008-2009 гг. (2,2%). Всего за ноябрь-декабрь 2009 г. зарегистрировано 1963 случая внебольничных пневмоний. Удельный вес детей среди заболевших пневмониями составил 65,8% (1291 случай), что составляет 0,5% детского населения Хабаровского края, из них госпитализировано 47%. При проведении в этот период в Хабаровске исследования мазков носоглотки заболевших ОРВИ или гриппом детей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в 52,5% случаев был выделен геном высокопатогенного штамма вируса гриппа А/Н1N1/swl. Серологические исследования сывороток крови детей до 15 лет, проведенные летом 2009 г. до начала эпидемического подъема, показали отсутствие защитных антител к пандемическому вирусу гриппа А/Н1N1/swl в 97% случаев, в 3% — определены антитела в низких непротективных титрах (1:8 - 1:16) [4]. Таким образом, накануне эпидемии дети оказались восприимчивы к вирусу гриппа А/Н1N1/swl.

Целью нашего исследования было определение доли высокопатогенного вируса гриппа А/Н1N1/swl среди других потенциальных этиологических агентов в группе

детей, госпитализированных по поводу внебольничных пневмоний в осенне-весенний период 2009-2010 гг., а также изучение особенностей клинического течения пневмоний, развившихся после перенесенного гриппа А/Н1N1/swl.

Материалы и методы

Обследованы 127 детей в возрасте от 3 мес. до 16 лет, госпитализированных в клинику Института охраны материнства и детства СО РАМН по поводу внебольничных пневмоний, возникших после перенесенных ОРВИ или гриппа с октября 2009 г. по май 2010 г. Клинический материал (мазки из носоглотки) собирали в первые сутки при поступлении в стационар. Кроме того, исследовали парные сыворотки крови, взятые при поступлении и через 10-14 дн. В назофарингеальных мазках методом ПЦР выявляли РНК/ДНК вируса гриппа А/Н1N1/swl, вируса гриппа В, вирусов парагриппа I-IV типов, респираторно-синцитиального вируса (РС), аденовирусов, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

Для постановки ПЦР применяли диагностические системы ООО «ИнтерЛабСервис». Индикацию возбудителей методом электрофореза проводили на амплификаторе «Терцик» (ООО «ДНК - технология»). ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени осуществляли на приборе «Rotor-Gene - 6000» («Corbett Research»). Парные сыворотки крови исследовали на наличие антител к пандемическому вирусу и к эпидемическим эталонным штаммам вирусов гриппа в реакции торможения гемагглютинации с помощью тест-систем ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов» НИИ гриппа, г. Санкт-Петербург.

Бактериологические исследования мокроты и идентификацию бактерий выполняли стандартными методами по Приказу № 535 МЗ СССР от 22.04.85. Диагностически значимым считали выделение пневмотропных микроорганизмов в количестве $\geq 6 \log/\text{мл}$ образца.

Провели оценку факторов риска, клинико-лабораторных показателей у детей с рентгенологически подтвержденной пневмонией, а также ретроспективный анализ осложненных случаев пневмоний из других клиник города.

Результаты и обсуждение

Методом ПЦР искомые возбудители обнаружены в 69 мазках из носоглотки (54,3%) (таблица). В том числе моноинфекция установлена в 48,8% случаев, сочетание возбудителей — в 5,5%. Высокопатогенный штамм вируса

гриппа A/H1N1/sw1 по данным ПЦР выявлен в 5,5% случаев (за весь период наблюдения), вирус гриппа В — в 5,5%, РС-вирус — в 22,0%. М.pneumoniae обнаружена в 18,9% случаев. С.pneumoniae не была выявлена. Преимущественное обнаружение РС-вируса у детей с ОРВИ и пневмонией отмечали и другие авторы [5].

В ассоциациях возбудителей чаще обнаруживали М.pneumoniae. В связи с тем, что в доэпидемический период у детей не было определено защитных антител к пандемическому вирусу, как острую первичную инфекцию оценивали не только выявление РНК-вируса гриппа A/H1N1/sw1 в носоглотке, но и появление антител к этому вирусу в титрах 1:32 и более, нарастание титров в парных сыворотках в 4 раза. По результатам ПЦР и серологических исследований, в октябре 2009 г. перенесенная инфекция высокопатогенным вирусом гриппа A/H1N1/sw1 зарегистрирована у 66,7% детей, госпитализированных с внебольничными пневмониями. В ноябре и декабре частота этого показателя снизилась (32,1 и 28,6% соответственно). В январе циркуляция вируса A/H1N1/sw1 прекратилась (рисунок). Всего за период с октября по декабрь 2009 г. маркеры высокопатогенного гриппа обнаружены у 19 из 55 обследованных детей с пневмониями (34,5%). В последующие месяцы (январь-май) постинфекционные антитела к вирусу гриппа A/H1N1/sw1 обнаруживали в титрах от 1:32 до 1:256 в 16,0-29,0% случаев, что отражает формирование коллективного иммунитета к пандемическому вирусу гриппа.

В феврале-апреле зафиксированы положительные результаты детекции вируса гриппа В в мазках из носоглотки с пиком частоты выявления в марте. В мае вспышка вируса гриппа В прекратилась. РНК РС-вируса обнаруживали в период с ноября по апрель, наиболее часто в январе. Вирусы парагриппа и аденовирусы были определены в единичных случаях в разные месяцы изучаемого периода. ДНК М.pneumoniae чаще всего выявляли в ноябре.

Исследование специфического иммунитета в октябре-декабре 2009 г. показало наличие анамнестических антител к вирусам гриппа А/Брисбен/10/07/H1N1/ — в 89-100% случаев, к вирусу гриппа А/Брисбен/10/07/H3N2/ — в 40-100% случаев, к вирусу гриппа В/Астрахань/01/07/ — в 30-100% случаев. Наиболее часто и с высокими титрами к сезонным вирусам гриппа антитела определяли в период циркуляции вируса гриппа A/H1N1/sw1 (октябрь-декабрь), что можно объяснить поликлональной иммунной реакцией. Вирусы гриппа A/H1N1/, гриппа В и гриппа A/H3N2/ циркулировали в Хабаровске в прошлые годы. Антитела к вирусу гриппа А/Ленинград/549/80/H2N2/ не были обнаружены, так как этот вирус не выявляли с 1966 г.

Бактериальные возбудители в диагностических количествах у детей с внебольничной пневмонией не были установлены (в 75% случаев на догоспитальном этапе дети получали антимикробные препараты).

Пневмония у детей после гриппа в 70% случаев развивалась на неблагоприятном преморбидном фоне перинатальной или резидуальной энцефалопатии, иммунокомпрометированности, атонического дерматита.

В группе детей с пневмониями и выявленными маркерами вируса гриппа A/H1N1/sw1 заболевание начиналось остро с повышения температуры тела до фебрильных цифр, озноба, частого сухого кашля, появления головной боли при движении глазных яблок,

Резюме

Изложены результаты исследований по изучению частоты выявления пандемического вируса гриппа A/H1N1/sw1 и других возбудителей респираторных инфекций у 127 детей, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии в клинику НИИ охраны материнства и детства г. Хабаровска. В октябре, ноябре и декабре 2009 г. у детей определяли маркеры пандемического вируса в 66,7; 32,1 и 28,6% случаев соответственно. Другие сезонные вирусы гриппа в этот период не были обнаружены. В феврале-апреле 2010 г. зафиксирована вспышка вируса гриппа В. С ноября по апрель циркулировали РС-вирус и М.pneumoniae. Внебольничная пневмония у детей, перенесших пандемический грипп, имела клинические симптомы, сходные с пневмококковыми пневмониями. Редкие осложнения (легочная деструкция, пиоторакс, плеврит) возникали при стафилококковой этиологии пневмоний, вызванной MRSA штаммами.

Ключевые слова: пандемический вирус гриппа, возбудители респираторных инфекций, внебольничная пневмония, дети.

O.V. Ostrovskaya, G.N. Kholodok, V.I. Reznik,
N.V. Morozova

DETECTION OF PANDEMIC A(H1N1) SWL INFLUENZA VIRUS AND OTHER CAUSATIVE AGENTS OF RESPIRATORY INFECTIONS IN PNEUMONIC CHILDREN WITHIN THE EPIDEMIC SEASON OF 2009-2010

*Research Institute of Mother and Child Health Care,
Siberian Branch of Academy of Medical Sciences;
Center for Hygiene and Epidemiology in Khabarovsk Kray;
Federal State Institution of Public Health Virological Laboratory;
Far Eastern State Medical University, Khabarovsk*

Summary

Findings of study aimed at detection of pandemic A/H1N1/swl influenza virus and other causative agents of respiratory infections in 127 children hospitalized for community-acquired pneumonia to the Mother and Child Health Care Center are reported. In october, november and december of 2009, an acute infection caused by a pandemic virus in children was identified in 66,7%, 32,1 and 28,6% of cases, respectively. Other epidemic seasonal influenza viruses were not found. From february to april of 2010, an outbreak of virus B flu was registered. From november to april, circulation of PC-virus with the highest detection rate falling on January and M. pneumoniae - with the highest detection rate falling on November was observed. Clinical symptoms of community-acquired pneumonia in children, who had had pandemic flu in past history, were similar to those typical of pneumococcal pneumonias. Rare complications (pulmonary destruction, pyothorax, pleurisy) occurred with staphylococcal pneumonias caused by MRSA strains.

Key words: pandemic influenza virus, causative agents of respiratory infections, community-acquired pneumonia, children.

недомогания, ломоты в суставах у старших детей, беспокойства, потливости, парестезии кожи, отказа от еды — у маленьких. Симптомы ринита для этой группы де-

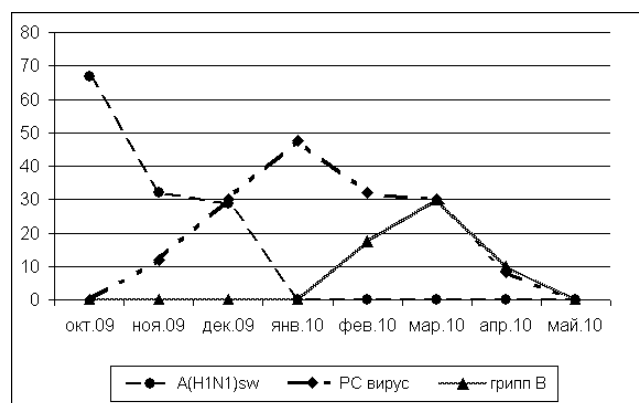
Выявление генома возбудителей респираторных инфекций в носоглотке у детей с внебольничными пневмониями методом ПЦР (n=127)

Возбудители	Частота выявления генома	
	абс.	%
Моноинфекция:	62	48,8
- вирус гриппа A/H1N1/sw1	4	3,1
- РС-вирус	25	19,7
- вирус парагриппа	5	3,9
- вирус гриппа В	7	5,5
- аденовирус	3	2,4
- M.pneumoniae	18	14,2
Сочетание возбудителей:	7	5,5
- вирус гриппа A/H1N1/sw1+ M.pneumoniae	3	2,4
- РС-вирус + M.pneumoniae	2	1,6
- аденовирус + M.pneumoniae	1	0,8
- РС-вирус + вирус парагриппа	1	0,8
Всего	69	54,3

тей были не характерны. Жаропонижающие средства температуру тела не снижали. Противовирусные средства (арбидол и виферон) получили 33,3% детей во время лечения на дому, но родители отмечали, что кашель и лихорадка сохранялись. Антибактериальная терапия на догоспитальном этапе была назначена в 75% случаев, продолжалась от 2 до 5 дн., была неэффективна. Через 4-7 дн. с нарастающими симптомами интоксикации и с подозрением на пневмонию детей направляли на стационарное лечение.

При поступлении в клинику состояние детей, перенесших грипп A/H1N1/sw1, было средней тяжести, с умеренно выраженными симптомами интоксикации — вялостью, недомоганием, снижением аппетита. Кашель к моменту госпитализации приобрел влажный, но малопродуктивный характер. Симптомы дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности отсутствовали. Признаков бронхиальной обструкции не регистрировали. Воспалительный процесс в легких носил очаговый характер, преимущественно правосторонней локализации. В легких отмечали укорочение легочного звука, асимметрию влажных хрипов на фоне жесткого дыхания. Положительный клинико-рентгенологический эффект получен при парентеральном применении цефалоспоринов 3 поколения (цефотаксим, цефобид) в 91% случаев, дополнительно применяли муколитики, симптоматические средства и физиолечение. Длительность госпитализации составила в среднем 14,1 койко-дня. В одном случае у ребенка с выявленными маркерами гриппа A/H1N1/sw1 и развившейся на неблагоприятном преморбидном фоне в виде врожденного порока сердца и перинатальной энцефалопатии пневмонией сформировались плеврит и деструкция легочной ткани. Это потребовало перевода пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Ретроспективно проанализировано 6 случаев заболевания детей пневмонией тяжелого течения с лабораторно подтвержденным диагнозом перенесенного гриппа A/H1N1/sw1, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии Детской краевой клини-



Детекция респираторных вирусов у детей с внебольничными пневмониями в осенне-весенний период 2009-2010 гг.

ческой больницы из разных районов Хабаровского края. Дети в возрасте от 1 г. до 16 лет поступали в ноябре 2009 г., на 3-4 дн. заболевания гриппом. У всех детей установлены острое начало, фебрильная лихорадка, нарастающая интоксикация, головная боль, боль в горле и сухой кашель. У одного ребенка 16 лет отмечены симптомы нарастающего ларингита с афонией. У всех детей регистрировали стремительное, по дням нарастание симптомов дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности вследствие развития двусторонней пневмонии, осложненной деструкцией и пиотораксом (в 4 из 6 случаев), в 2 случаях из 6 — деструктивных изменений не выявили, но диагностировали синпневмонический экссудативный плеврит. В гемограмме у всех больных были выражены воспалительные изменения. Установлена стафилококковая этиология этих пневмоний путем выделения у всех детей из плеврального экссудата MRSA — метициллин резистентного *Staphylococcus aureus*, продуцирующего β -лактамазу. Длительность госпитализации детей с деструкцией и пиотораксом в среднем составила $22,5 \pm 1,7$ дн. (19-27), детей с экссудативным плевритом без деструкции — $11,5 \pm 2,5$ дн. (9-14). Исход заболевания у всех заболевших был благоприятным, с разрешением пневмонического процесса, но у половины детей имелись остаточные явления в виде сухих полостей и плевральных наложений, требующих активной реабилитации. Данные случаи демонстрируют стремительное формирование тяжелых стафилококковых пневмоний у детей старше года в первые 3 сут после перенесенного пандемического гриппа A/H1N1/sw1, необходимость проведения неотложных лечебных мероприятий и высокий риск неблагоприятного исхода.

Ретроспективно проанализированы 3 случая внебольничной пневмонии с бронхообструктивным синдромом у детей, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении Детской городской больницы №2. У всех в мазках из носоглотки выявлена РНК вируса гриппа A/H1N1/sw1. Пневмония с бронхообструктивным синдромом развивалась на фоне неблагоприятного преморбидного статуса (один ребенок накануне перенес инфекционный мононуклеоз, другой — пневмонию, у третьего — стойкое перинатальное поражение ЦНС — сообщающаяся гидроцефалия, задержка моторно-психического развития). Средняя продолжительность госпитализации составила 14,5 дн.

Выводы

Высокопатогенный пандемический вирус гриппа A/H1N1/sw1 циркулировал в Хабаровском крае в октябре - декабре 2009 г. За период эпидемии гриппом переболело 8,6% населения, что в 3,9 раза выше уровня заболеваемости сезонным гриппом в 2008-2009 гг. После гриппа 0,5% детей перенесли пневмонию. У 34,5% детей, госпитализированных по поводу пневмонии в клинику НИИ ОМИД в октябре-декабре 2009 г., лабораторно подтверждена перенесенная инфекция высокопатогенным вирусом гриппа A/H1N1/sw1. В январе 2010 г. циркуляция вируса гриппа A/H1N1/sw1 прекратилась. В феврале-апреле произошла смена типов вируса гриппа и зафиксировано появление вируса гриппа В. Наряду с вирусами гриппа у заболевших пневмониями детей выявляли РС-вирусную и микоплазменную, в единичных случаях — аденовирусную и парагриппозную инфекции.

Внебольничная пневмония у детей, перенесших пандемический грипп, в большинстве случаев развивалась на неблагоприятном преморбидном фоне, протекала с умеренно выраженной интоксикацией, в среднетяжелой форме, имела типичные клинические признаки, сходные с пневмококковыми пневмониями, и благоприятный исход в среднем на 14 дн. лечения в стационаре. Осложнения (легочная деструкция, пиоторакс, плеврит) возникали редко при стафилококковой этиологии пневмонии, вызванной MRSA, — метициллин резистентным *Staphylococcus aureus*, продуцирующим β -лактамазу.

Авторы выражают благодарность за участие в проведении исследований и предоставленные материалы Т.Н. Каравянской (Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю), Л.А. Лебедевой (Вирусологическая лаборатория Центра гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае), А.А. Кобяковой и А.В. Никифоровой (ФГУН «Хабаровский НИИ-ЭМ Роспотребнадзора»), О.И. Морозовой (Хф ДНЦ ФПД СО РАМН - НИИ охраны материнства и детства), А.В. Брызгалину и В.Т. Зарецкому (ГУЗ «Детская краевая клиническая больница»), С.В. Пичугиной (МУЗ «Детская больница №2»).

Л и т е р а т у р а

1. Афанасьева О.И., Головачев Е.Г., Милькинт К.К. и др. Клиническая характеристика гриппа у детей в современном мегаполисе // *Детские инфекции*. - 2009. - №3. - С. 10-13.

2. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа A(H1N1) в России // *Вопр. вирусологии*. - 2010. - Т.55, №3. - С. 4-10.

3. Онищенко Г.Г. Эпидемическая ситуация по гриппу, вызванному высокопатогенным вирусом типа A(H1N1), в Российской Федерации и в мире // *Журн. микробиол.* - 2010. - №1. - С. 3-9.

4. Щелканов М.Ю., Львов Д.Н., Федякина И.Т. и др. Динамика распространения пандемического гриппа A(H1N1)sw1 на Дальнем Востоке в 2009 г. // *Вопросы вирусологии*. - 2010. - Т. 55, №3. - С. 10-15.

5. Яцышина С.Б., Кондратьева Т.Ю., Горелов А.В. и др. Этиологическая структура ОРЗ у детей: сб. трудов VI Всерос. конф. с междунар. участием. - М., 2007. - Т. 2. - С. 372-375.

6. Fraser C., Donnelly C.A., Cauchemez S. et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings // *Science*. - 2009. - Vol. 324. - P. 1557-1561.

Координаты для связи с авторами: *Островская Ольга Васильевна* — доктор мед. наук, вед. науч. сотр., рук. лаборатории вирусологии НИИ охраны материнства и детства Хабаровского филиала ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН, тел.: 8(4212)-38-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru; *Холодок Галина Николаевна* — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории вирусологии НИИ охраны материнства и детства Хабаровского филиала ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН, тел.: 8(4212)-38-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru; *Резник Вадим Израилевич* — канд. мед. наук, зав. лабораторией вирусологии Центра гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае, тел.: 8(4212)-27-47-72; *Морозова Нина Викторовна* — канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ДВГМУ, тел.: 8(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru.

