

СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.В. Бабаченко, Л.А. Алексеева, А.Н. Усков, Т.В. Бессонова, Н.С. Тянь, Н.Е. Монахова,
Е.В. Макаренкова, С.Г. Григорьев

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Syndrome of system inflammation in the pathogenesis of respiratory syncytial viral infection

I.V. Babachenko, L.A. Alekseeva, A.N. Uskov, T.V. Bessonova, N.S. Tian, N.E. Monakhova,

E.V. Makarenkova, S.G. Grigoryev

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: получение новых клинико-биохимических данных о патогенезе респираторно-синцициальной вирусной инфекции у детей.

Материалы и методы: 60 детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет, получавших лечение в клинике Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, из которых у 50 человек в мазках из ротоглотки выделена РНК РСВ. Группу сравнения составили 10 детей, у которых респираторно-синцициальная вирусная инфекция не верифицирована лабораторными методами. Всем детям при поступлении и перед выпиской из стационара проведен клинический анализ крови на гематологическом анализаторе *Systex XP-300* (Япония). В сыворотке крови методом количественной иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе *CLIMA-15* (Испания) с использованием тест-систем фирмы *Sentinel* (Италия) определяли альфа-1-антитрипсин и альфа-2-макроглобулин. Определение количества общего белка, альбумина и С-реактивного белка в сыворотке крови проводили на автоматическом анализаторе *Taurus* (*Instrumentation Laboratory*, Италия) с применением реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Исследование белковых фракций в сыворотке крови осуществляли методом капиллярного электрофореза на приборе *Minicap* фирмы *Sebia* (Франция) с помощью тест-систем «*Minicap Protein(e) 6*» той же фирмы-изготовителя. Уровень цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «*INFINITI*» (*TECAN*, Австрия) с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Результаты: респираторно-синцициальная вирусная инфекция протекает с поражением нижних дыхательных путей в 42% случаев, с развитием осложнений – у 44% больных детей. Установлено пролонгированное увеличение в сыворотке крови альфа-2 фракции глобулинов, иммунорегуляторных цитокинов, обладающих провоспалительным (ИЛ-6) и противовоспалительным (ИЛ-10) действием, что может свидетельствовать о наличии

Abstract

The aim of the study was to obtain new biochemical data on the pathogenesis of respiratory syncytial viral infection (RSVI) in children.

Object and methods: 60 children aged 1 month to 5 years, treated in the clinic of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, from which in 50 patients RNA RSV was isolated in smears from the oropharynx. The comparison group consisted of 10 children who failed to verify RSVI by laboratory methods. All children at admission and before discharge from the hospital (after 7-9 days) underwent a clinical blood test a *Systex XP-300* hematology analyzer (Japan). Alpha-1-antitrypsin and alpha-2-macroglobulin were determined in blood serum by quantitative immunoturbidimetry on a biochemical analyzer *CLIMA-15* (Spain) using *Sentinel* test systems (Italy). Determination of the amount of total protein, albumin and C-reactive protein in serum was carried out on an automatic analyzer *Taurus* (*Instrumentation Laboratory*, Italy) using reagents of the company «*Vector-best*» (Russia). The study of protein fractions in blood serum was carried out by capillary electrophoresis on the device *Minicap* company *Sebia* (France) with the help of test systems «*Minicap Protein(e) 6*» of the same manufacturer. The levels of cytokines (IL-6, IL-10) in serum were determined by ELISA on ELISA analyzer «*INFINITI*» (*TECAN*, Austria) using reagents firm «*Vector-best*» (Russia).

Results: RSVI occurs with lesions of the lower respiratory tract in 42% of cases, with the development of complications in 44% of sick children. The study revealed a prolonged increase in serum alpha-2 fraction of globulins, immunoregulatory cytokines with pro-inflammatory (IL-6) and anti-inflammatory (IL-10) action and, which may indicate the presence of subacute inflammatory process associated with the persistence of RS-virus. Lower levels of gamma-globulin fraction, including the main specific and nonspecific immunoglobulins, in children with PCR-proven RSVI, both in the acute period and in the period of convalescence, probably can cause repeated RSV-diseases, as well as an increase in the risk of atopic diseases.

Conclusion. The long-term increase in the level of sub-

подострого воспалительного процесса, ассоциированного с персистенцией РС-вируса. Более низкий уровень гамма-глобулиновой фракции, включающей основные специфические и неспецифические иммуноглобулины, у детей с доказанной методом ПЦР респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции, вероятно, может обуславливать повторные заболевания респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, а также увеличение риска развития atopических заболеваний.

Заключение. Установленное в ходе исследования длительное повышение уровня маркеров подострого воспаления даже на фоне купированной клинической картины заболевания делает актуальным вопрос разработки этиопатогенетического лечения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции с применением препаратов с противовирусным и противовоспалительным действием.

Ключевые слова: дети, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, гематологические и биохимические маркеры воспаления, цитокины.

Введение

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ), являясь самой частой инфекционной причиной поражений нижних дыхательных путей у детей раннего возраста, составляет актуальную проблему педиатрии. Ежегодно в мире регистрируют более 30 миллионов случаев РСВИ среди детей первых 5 лет жизни, причем более 3 миллионов детей переносят заболевание тяжелой степени тяжести, что требует их госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Ежегодно в мире от 60 тысяч до 200 тысяч детей раннего возраста умирают от тяжелой инфекции нижних дыхательных путей РСВ-этиологии [1, 2, 3]. РСВИ занимает второе место по частоте смертельных исходов у детей первых двух лет жизни, причем наиболее высокий уровень отмечается в развитых странах. Чаще летальный исход отмечается при наличии факторов риска, из которых наиболее значимы – недоношенность (34 недели и менее), врожденные гемодинамически значимые пороки сердца, пороки развития и хронические заболевания легких, иммунодефицитные состояния [4, 5].

По результатам проведенного на базе Центра в 2011 – 2013 гг. эпидемиологического исследования было установлено, что в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у госпитализированных детей первых пяти лет жизни доминировала РСВИ (27,5%), сопоставимая по частоте выявления с риновирусной (23,1%) и превышавшая число заболеваний, вызванных вирусами парагриппа 1 – 4 типов (14,1%) и аденовирусами (10,6%) [6]. В сезон 2015 – 2016 гг. РСВИ была верифицирована в среднем у 26,2% об-

acute inflammation markers, established in the course of the study, even against the relieve of clinical picture of the disease, makes the question of developing an etiopathogenetic treatment of respiratory syncytial viral infection with the use of drugs with antiviral and anti-inflammatory action relevant.

Key words: children, respiratory syncytial viral infection, hematological and biochemical markers of inflammation, cytokines.

следованных пациентов, что сопоставимо с полученными ранее результатами [6, 7].

В сезон 2015 – 2016 гг., по данным многоцентрового наблюдательного исследования, проведенного на базе детских стационаров Санкт-Петербурга, Архангельска, Казани, Саратова, включавшего 991 ребенка первого года жизни с поражением нижних дыхательных путей, было установлено, что в этиологической структуре РСВИ составляла от 14% до 46,2% [7]. Было установлено, что РСВИ достоверно чаще приводила к развитию бронхопневмонии (29,4%), чем риновирусная инфекция и парагрипп (16,3% и 10,0% соответственно) ($p < 0,01$), а также пневмонии (23,5%), против 20,6% и 20,0% при риновирусной инфекции и парагриппе [7]. Пациенты с РСВИ чаще переносили тяжелые формы заболевания, требовали респираторной поддержки (13,8%) и лечения в условиях ОРИТ (15,9%) [7].

В учреждениях практического здравоохранения наиболее часто используют ПЦР-диагностику, которая имеет более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с остальными методами, а время получения ответа сокращается до нескольких часов [8, 9]. Внедрение мультиплексных систем позволило установить, что значительная часть случаев РСВИ протекает в виде микст-инфекции с 2 и более респираторными вирусами [10, 11, 12]. У больных с РСВИ при бактериологическом исследовании мазков из носа и/или ротоглотки нередко обнаруживают вторичную микробную флору, такую как бактерии рода *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseriae*, *Prevotella*, *Pasteurellaceae*. Несмотря на частое выявление этих микроорганизмов, влияние их на течение основного заболевания требует дальнейшего изучения. В ряде исследований установлено,

что сочетание РСВИ с *H. influenzae* сопровождается усиленной выработкой медиаторов воспаления и предрасполагает к более тяжелому течению заболевания [13]. Сочетание РСВИ с другими бактериальными возбудителями в настоящее время изучено мало.

Предшествующими работами Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) было показано, что лабораторными маркерами системной воспалительной реакции являются гематологические и биохимические показатели (преобладание нейтрофилов над лимфоцитами, повышенная СРБ), которые достоверно коррелируют между собой и позволяют прогнозировать течение вирусной инфекции [14, 15, 16]. Вопрос этиотропной терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в настоящее время не решен и широко обсуждается в литературе [17]. Все это создает предпосылки для более тщательного изучения патогенеза заболевания для поиска терапевтической тактики и разработки оптимальных медикаментозных средств терапии.

Цель исследования — получение новых клинико-биохимических данных о патогенезе РСВИ у детей.

Материалы и методы

В группу наблюдения включено 60 детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет 11 месяцев 29 дней с острой респираторной вирусной инфекцией, преимущественно с поражением нижних дыхательных путей, получавших лечение в клинике ДНКЦИБ в ноябре 2016 г. — июле 2019 г. У 50 (83,3%) детей лабораторными методами была подтверждена РСВ-инфекция (1 группа), у 10 (16,7%) детей, несмотря на схожесть клинической картины, после комплексного обследования методами ПЦР и иммуноцитохимии мазков из ротоглотки респираторно-синцитиальную инфекцию верифицировать не удалось, что позволило включить их в группу сравнения (2 группа).

Средний возраст всей группы детей составил $25,7 \pm 1,9$ мес. В группе наблюдения было 39 мальчиков (60%) и 21 девочка (40%). Пациенты наблюдались до момента выписки из стационара и обследовались на маркеры воспаления двукратно (при поступлении и при выписке из стационара). Общий период наблюдения составил не менее 7 суток. При повторном обследовании клинические проявления воспалительного синдрома (лихорадка, тахикардия, тахипноэ) отсутствовали.

Пациенты получали симптоматическую терапию текущего эпизода ОРВИ, а также антибактериальные препараты при подозрении на бактериальный характер осложнений.

Всем детям при поступлении в стационар и перед выпиской проводили клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Sysmex XP-300 (Япония). Также у всех отбирали мазки из ротоглотки и носа для бактериологического посева. В качестве маркеров воспаления изучались общепринятые гематологические показатели (уровень лейкоцитов, нейтрофилов, в том числе палочкоядерных, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)). Наряду с гематологическими показателями, использовали биохимические маркеры воспаления: альфа-1-антитрипсин (А1-АТ), альфа-2-макроглобулин (А2-МГ), общий белок (ОБ), С-реактивный белок (СРБ), белковые фракции сыворотки крови.

Белки острой фазы (А1-АТ, А2-МГ) в сыворотке крови исследовали методом количественной иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе CLIMA-15 (Испания) с использованием тест-систем фирмы Sentinel (Италия). Определение общего белка, альбумина и С-реактивного белка в сыворотке крови были выполнены на автоматическом анализаторе «Taurus» (Instrumentation Laboratory, Италия) с применением реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Исследование белковых фракций в сыворотке крови осуществляли методом капиллярного электрофореза на приборе Minicap фирмы «Sebia» (Франция) с использованием тест-систем «Minicap Protein(e) 6» той же фирмы-изготовителя. Данный метод позволяет разделить белки сыворотки крови по их электрофоретической подвижности на фракции: альбуминовую и глобулиновые, включающую альфа-1-, альфа-2-, бета-1-, бета-2- и гамма-фракции.

В качестве иммунологических маркеров системного воспалительного ответа исследовали интерлейкины (ИЛ). Для оценки характера и выраженности синдрома системного воспаления у больных детей с РСВ-инфекцией в качестве маркеров были выбраны провоспалительный ИЛ-6 и противовоспалительный ИЛ-10. Определение уровня цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10) в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «INFINITI» (TECAN, Австрия) с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Для одномоментного определения респираторных вирусов в мазках из носоглотки методом мультиплексной ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации использовали наборы реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), которые обеспечивают выявление специфических фрагментов нуклеиновых кислот следующих возбудителей ОРВИ: РНК чело-

веческого респираторно-синцитиального вируса, вирусов парагриппа 1 – 4 типов, человеческих коронавирусов, человеческого метапневмовируса, человеческих риновирусов, а также ДНК человеческих аденовирусов групп В, С, Е и бокавирусов.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с использованием персонального компьютера и табличного редактора Excel из состава офисного приложения Windows с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного редактора Excel, а также процедур модуля Basic Statistics/Tables (Базовые статистики и таблицы) пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Определяли средние значения признака и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Для оценки достоверности различий средних значений признака при нормальном его распределении использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. При распределении признаков, отличном от нормального, для оценки значимости различия использовали критерий Манна – Уитни при сравнении двух групп и критерий Вилкоксона при оценке динамики изменений в одной группе. Изучение связи между признаками осуществлялось с помощью параметрического коэффициента корреляции r Пирсона.

Результаты и обсуждение

Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет 11 мес. 29 дней включительно, получавших лечение в клинике ДНКЦИБ в ноябре 2016 г. – июле 2019 г. Средний возраст детей был $25,7 \pm 1,9$ месяцев. При этом в возрастной структуре госпитализированных детей дети первого года жизни составили 21,7% (13 чел.), второго года жизни – 26,7% (16 чел.), третьего – 28,3% (17 чел.), четвертого года – 16,7% (10 чел) и пятого – 6,6% (4 чел.). В целом, дети первых трех лет жизни доминировали в анализируемой группе, составляя 76,7%. Отмечено существенное преобладание мальчиков (40 против 20 девочек).

В первые сутки от начала заболевания поступили всего 3 ребенка (5%), на 2 – 3-е сутки – 24 человека (40%), на 4 – 5-е сутки – 23 ребенка (38,3%), на 6-е сутки и позднее – 10 детей (16,7%).

Клиническая картина РСВИ проявлялась в большинстве случаев лихорадкой, при этом у 13 пациентов (21,7%) она была субфебрильной ($37 - 38^\circ\text{C}$), у 21 ребенка (35%) – фебрильной ($38 - 39^\circ\text{C}$), у 16 детей (26,7%) – гиперпиретической (выше 39°C). У 10 пациентов температура тела ни дома, ни в стационаре не повышалась.

Основным клиническим симптомом у всех детей был кашель, реже – умеренно выраженные проявления ринофарингита, преимущественно у детей старше 1 года. Основные нозологические

формы у больных с острой РСВИ представлены на рисунке 1.

Осложнения РСВИ представлены на рисунке 2.

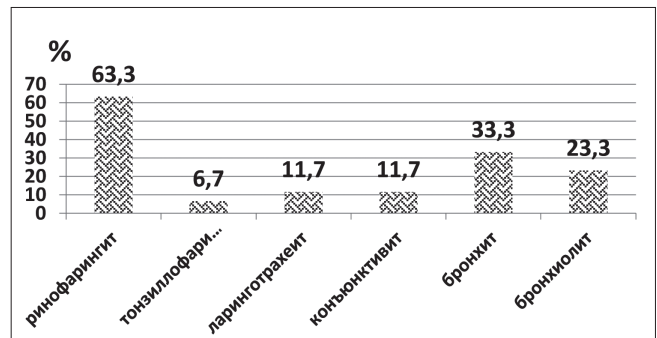


Рис. 1. Частота регистрации нозологических форм поражения респираторного тракта у больных с острой РСВИ (%)

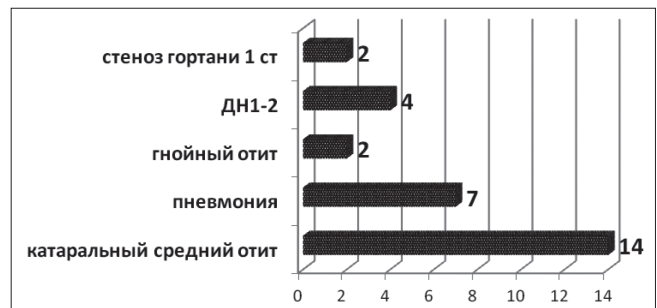


Рис. 2. Осложнения у больных с острой РСВИ (абс.)

Основное проявление клинической картины РСВИ у детей раннего возраста – поражение бронхов – имело место у 56,6% больных, еще у 11,7% пациентов регистрировали пневмонию, которая может иметь как вирусную, так и вирусно-бактериальную этиологию, что расценивается в качестве осложнения РСВИ.

Как видно из рисунка 2, осложнения РСВИ регистрировали в 22 случаях. У 7 пациентов имела место односторонняя очаговая, полисегментарная или двусторонняя пневмония, в 2 случаях осложненная дыхательной недостаточностью 1 или 2 степени. У 2 детей дыхательной недостаточностью осложнилось течение бронхолита. Гнойный отит диагностировали у 2 детей.

У большинства детей заболевание протекало в средней степени тяжести. Тяжелую РСВИ диагностировали у 2 детей: у ребенка с тяжелой двусторонней пневмонией, осложненной дыхательной недостаточностью 2 степени (ДН2) с сочетанной вирусной инфекцией (РСВ + риновирусная), а также у ребенка с бронхолитом, осложненным ДН2. ДН1 осложняла течение бронхолита у 1 ребенка и стеноза гортани у ребенка с ларинготрахеитом РСВ-этиологии.

У всех детей при поступлении отбирались мазки из носоглотки, в которых методом ПЦР выделяли нуклеиновые кислоты (РНК и ДНК) респираторных вирусов. При получении положительных результатов и общности клинической картины (наличие кашля, другие признаки поражения нижних дыхательных путей – одышка, аускультативные и перкуторные изменения в легких) ребенок включался в исследование. При наличии клинических признаков заболевания, сходных с РСВИ, и отсутствии выделения РНК РСВ, проводили иммуноцитохимическое исследование мазков на антигены РСВ. Однако было установлено, что у 10 детей этиология ОРВИ не была подтверждена лабораторно, что обусловило включение их в группу сравнения при анализе гематологических и биохимических маркеров воспаления. Клинически у 7 из 10 детей диагностировали острый бронхит, у 3 – острый ринофарингит, осложненный катаральным острым средним отитом. В возрастном аспекте дети были сопоставимы: в группе с подтвержденной РСВИ возраст составлял 25,4 мес., в группе сравнения – 27,2 мес. ($P=0,74$).

Необходимо также отметить, что среди детей с лабораторно подтвержденной этиологией ОРВИ у 19 детей (38%) выявлено моно РСВ-инфекция, у 16 пациентов (32%), наряду с РНК РСВ, выделяли при бактериологическом посеве отделяемого из ротоглотки и носа разнообразную условно-патогенную флору (УПФ), у 15 (30%) детей при лабораторном обследовании установлена сочетанная РСВИ с другими респираторными вирусами (риновирусная, аденовирусная) и УПФ. Это соответствует результатам наших предшествующих исследований [6, 14, 16] и обуславливает актуальность работы, т.к. позволяет оценить роль системного воспаления в патогенезе вирусных респираторных инфекций, в том числе при наличии сочетанного инфицирования, а значит, обосновать тактику противомикробной терапии.

Для лабораторной оценки синдрома системного воспаления были проанализированы его основные гематологические и биохимические маркеры. В таблице 1 представлены наиболее значимые гематологические и биохимические показатели, характеризующие синдром системного воспаления у больных РСВИ в динамике.

Таблица 1

Гематологические и биохимические маркеры воспаления у наблюдаемых детей в динамике ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Среднее значение при поступлении	Среднее значение перед выпиской	Уровень значимости различия показателей в динамике, P
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	4,1 – 10,9	9,6 \pm 0,5	8,9 \pm 0,3	> 0,05
Нейтрофилы ($\times 10^9/\text{л}$)	2,0 – 7,8	5,6 \pm 0,5	2,9 \pm 0,2	< 0,001
Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	0,6 – 4,1	3,7 \pm 0,3	5,2 \pm 0,3	< 0,001
СОЭ (мм/ч)	4 – 15	18,2 \pm 1,4	14,1 \pm 1,6	= 0,02
СРБ (мг/л)	Менее 5	16,8 \pm 3,0	1,9 \pm 0,3	< 0,001
ОБ (г/л)	51 – 80	65,6 \pm 1,2	68,2 \pm 1,4	= 0,02
Альбумин (г/л)	38,0 – 54,0	44,0 \pm 1,0	44,4 \pm 0,9	> 0,05
A1-АТ (мг/дл)	140 – 230	200,4 \pm 9,8	184,9 \pm 8,5	> 0,05
A2-МГ (мг/дл)	170 – 250	204,8 \pm 6,9	226,4 \pm 9,5	< 0,001
Альбуминовая фракция (г/л)	30,5 – 50,6	40,0 \pm 1,2	40,5 \pm 0,9	> 0,05
Альфа-1-фракция (г/л)	2,4 – 4,0	4,2 \pm 0,2	3,6 \pm 0,1	= 0,014
Альфа-2-фракция (г/л)	5,6 – 11,6	10,7 \pm 0,4	10,2 \pm 0,2	> 0,05
Бета-1-фракция (г/л)	3,3 – 5,2	3,9 \pm 0,1	3,9 \pm 0,1	> 0,05
Бета-2-фракция (г/л)	1,5 – 3,0	2,4 \pm 0,1	2,4 \pm 0,1	> 0,05
Гамма-фракция (г/л)	4,2 – 8,8	6,5 \pm 0,4	7,5 \pm 0,5	= 0,001
Альбуминовая фракция (%)	55,8 – 66,1	59,0 \pm 0,9	59,6 \pm 0,7	> 0,05
Альфа-1-фракция (%)	2,9 – 4,9	6,4 \pm 2,0	5,3 \pm 0,2	= 0,001
Альфа-2-фракция (%)	7,1 – 11,8	15,5 \pm 0,5	15,1 \pm 0,4	> 0,05
Бета-1-фракция (%)	4,7 – 7,2	5,8 \pm 0,2	5,8 \pm 0,09	> 0,05
Бета-2-фракция (%)	3,2 – 6,5	3,5 \pm 0,1	3,5 \pm 0,1	> 0,05
Гамма-фракция (%)	11,1-18,8	9,62 \pm 3,1	10,7 \pm 3,4	< 0,001

Для большинства показателей распределение было близко к нормальному (Skewness and Kurtosis <2), что позволило оценивать различия в динамике с помощью t-критерия Стьюдента для связанных выборок.

Установлено, что гематологические маркеры воспаления были неинформативны в наблюдаемой группе больных острой РСВИ, имелось лишь незначительное повышение СОЭ. В то же время изменения биохимических показателей были более выражены.

Выявлено существенное повышение СРБ, а также повышение абсолютного и особенно относительного содержания альфа-1 и альфа-2 глобулиновых фракций сыворотки крови, которые, вероятно, являются наиболее надежными биохимическими маркерами воспаления, наряду с СРБ.

Анализ динамики изменений анализируемых маркеров перед выпиской из стационара показал, что к моменту купирования лихорадки и катарального синдрома на фоне нормализации гематологических показателей (уровня лейкоцитов и СОЭ, формулы крови) и высокодостоверного снижения СРБ как наиболее часто используемых в клинической практике маркеров воспаления, часто ассоциированных с бактериальной инфекцией, сохраняется повышение относительных значений альфа-1- и альфа-2-фракций глобулинов по отношению к нормальным уровням показателей. Установлено, что процент альфа-1-глобулинов достоверно снижается в динамике, но альфа-2-глобулины практически не меняются, оставаясь существенно выше нормы. Обращает

на себя внимание также достоверный рост в динамике уровня γ -глобулиновой фракции, в состав которой входят как неспецифические, так и специфические иммуноглобулины. Вероятно, это может свидетельствовать, с одной стороны, о сохраняющейся и медленно угасающей субклинической системной воспалительной реакции, в реализации которой участвуют и иммунокомпетентные клетки, которые осуществляют иммунный ответ на инфекционных возбудителей, с другой стороны – о возможной персистенции респираторно-синцитиального вируса.

Показатели анализируемых интерлейкинов, наиболее ярко связанные с системной воспалительной реакцией (ИЛ-6 – провоспалительный интерлейкин и ИЛ-10 – противовоспалительный интерлейкин), представлены в таблице 2.

Уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 существенно превышают показатели здоровых детей, причем остаются повышенными и при выписке из стационара на фоне купирования клинических проявлений болезни, особенно ИЛ-6, что может объяснять склонность реконвалесцентов РСВИ к формированию атипических проявлений, вплоть до формирования бронхиальной астмы, в том числе в поздние сроки после перенесенного заболевания.

Сопоставление изучаемых показателей в группах детей с лабораторно подтвержденной РСВИ (группа 1) и детей с неverified ОРВИ (группа 2) позволило выявить достоверные различия отдельных показателей, как в остром периоде, так и в стадии реконвалесценции (табл. 3).

Таблица 2

Уровень интерлейкинов (пг/мл) в сыворотке крови у наблюдаемых детей в остром периоде и при выписке

Показатели	Норма	Median при поступлении	Lower Quartile	Upper Quartile	Median при выписке	Lower Quartile в динамике	Upper Quartile в динамике	P* в динамике
ИЛ-6	2 (0–10)	29,5	13,0	49,0	24,0	11,0	29,0	>0,05
ИЛ-10	5 (0–31)	49,0	17,0	77,0	34,0	13,0	88,5	>0,05

* – по критерию Вилкоксона.

Таблица 3

Достоверно различающиеся лабораторные маркеры синдрома системного воспаления при поступлении и при выписке у детей с лабораторно подтвержденной РСВИ и недифференцированной ОРВИ (M±m)

Показатели	Группа 1	Группа 2	P
При поступлении (средние значения)			
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	9,1±0,5	12,2±1,6	0,02
Альфа-2-фракция (%)	16,1±0,4	13,3±1,5	0,01
Бета-2-фракция (г/л)	2,2±0,1	3,1±0,4	0,01
Гамма-фракция (г/л)	6,0±0,3	8,7±1,5	0,01

Показатели	Группа 1	Группа 2	P
При выписке (средние значения)			
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	9,3 \pm 0,3	7,0 \pm 0,5	0,01
Гамма-фракция (%)	10,3 \pm 0,6	14,1 \pm 0,6	0,02
Гамма-фракция (г/л)	7,1 \pm 0,5	10,3 \pm 0,5	0,04

Различия в уровне провоспалительного ИЛ-6 представлены в таблице 4 в медианах и квартильных отклонениях в связи с отсутствием нормального распределения показателей.

Анализ показал, что в группе сравнения в остром периоде отмечалось более высокое содержание лейкоцитов, которые значительно снижались в динамике, в отличие от пациентов с РСВИ, у которых количество лейкоцитов не изменилось, сохраняясь на верхней границе нормы.

Достоверно более высоким у детей 2-й группы было содержание в сыворотке крови ИЛ-6 и бета-2-глобулинов, включающих в том числе компоненты комплемента, что, вероятно, свидетельствовало о более выраженном системном воспалении, хотя по сравнению с показателями нормы ИЛ-6 был существенно выше в обеих группах. Различий в уровнях ИЛ-10 в группах при поступлении в стационар и ИЛ-6 и ИЛ-10 при выписке не обнаружено. Более высокий уровень гамма-глобулиновых фракций, как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции может свидетельствовать о менее интенсивном антителогенезе у больных РСВИ и может объяснять многократные повторные заболевания, в том числе вызванные одним штаммом вируса.

Результаты корреляционного анализа позволили установить достоверные взаимосвязи между некоторыми гематологическими, биохимическими и иммунологическими показателями.

При поступлении абсолютное количество лимфоцитов прямо коррелировало с уровнем А2МГ ($r = 0,79$, $p = 0,03$) и альфа-2-фракцией ($r = 0,85$, $p = 0,01$), что подтверждает роль этих белков в развитии иммунного ответа. Уровень СРБ обратно коррелировал с бета-глобулиновой фракцией, как с её относительным ($r = -0,89$, $p = 0,007$), так и абсолютным ($r = -0,82$, $p = 0,02$) содержанием,

возможно, влияя на транспортные процессы, обеспечивающие метаболизм железа (трансферрин, гемопексин) и липидов (бета-липопротеиды низкой плотности). Закономерными явились достоверные обратные взаимосвязи между уровнем альбумина (отрицательный белок острой фазы воспаления) и А1-АТ ($r = -0,77$, $p = 0,04$) и белками альфа-1-фракции, содержащими положительные острофазные реактанты ($r = -0,89$, $p = 0,006$ и $r = -0,82$, $p = 0,02$) для относительного и абсолютного содержания альфа-1-фракции соответственно). Прямая взаимосвязь установлена между уровнем ИЛ-6 и абсолютным содержанием альфа-1-фракции ($r = 0,80$, $p = 0,02$), что подтверждает роль этого иммунорегуляторного пептида в синтезе белков острой фазы при РСВИ. В то же время при поступлении не найдено взаимосвязи уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 с гематологическими и биохимическими показателями. При выписке детей из стационара взаимосвязи между всеми показателями были не столь выражены и значимы, однако установлена связь ИЛ-10 с относительным содержанием альфа-2-фракции ($r = 0,85$, $p = 0,013$). Таким образом, корреляционный анализ гематологических, иммунологических и биохимических показателей позволил установить их взаимосвязанную роль в развитии системного воспаления и ответных иммунологических реакций при РСВИ.

Заключение

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция является актуальной проблемой детского возраста. У детей раннего и дошкольного возраста РСВИ протекает с поражением нижних дыхательных путей в 42% случаев, с развитием осложнений – у 44% больных детей. Проведенное ис-

Таблица 4

Уровень ИЛ-6 (пг/мл) в сыворотке крови у наблюдаемых детей с лабораторно подтвержденной РСВИ и недифференцированной ОРВИ

Показатели	Группа 1			Группа 2			P1 – 2*
	Median 1	Lower Quartile	Upper Quartile	Median 2	Lower Quartile 2	Upper Quartile 2	
ИЛ-6	26,5	11,0	35,0	58,0	40,0	65,0	= 0,001

* – по критерию Манна – Уитни.

следование позволило выявить патогенетические особенности РСВИ у детей, обуславливающие длительное цитопатическое действие вируса на респираторный эпителий, показанное нами ранее [18]. Возможно, оно обусловлено пролонгированным увеличением в сыворотке крови в стадии ранней реконвалесценции на фоне купирования катарального синдрома альфа-2-фракции, основной составляющей которой является альфа-2-макроглобулин, иммунорегуляторных цитокинов, обладающих провоспалительной (ИЛ-6) и противовоспалительной (ИЛ-10) активностью, что может свидетельствовать о наличии подострого воспалительного процесса, обусловленного персистенцией РС-вируса. Более низкий уровень гамма-глобулиновой фракции, включающей основные специфические и неспецифические иммуноглобулины, у детей с доказанной методом ПЦР РСВИ, как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции, вероятно, может обуславливать повторные заболевания РСВИ, а также способствовать увеличению риска развития атопических заболеваний.

Вопрос терапии РСВИ в настоящее время остается открытым. Несмотря на имеющиеся возможности лабораторной диагностики, разработку новых методов профилактики, сохраняется смертность от РСВИ, особенно у детей групп риска. Неблагоприятным исходом заболевания, особенно перенесенного в раннем детском возрасте, является также склонность реконвалесцентов к атопическим заболеваниям, в том числе к развитию бронхиальной астмы, что требует дальнейшего изучения клинко-патогенетических особенностей РСВ-инфекции, особенно при сочетанных вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных инфекциях, для поиска оптимальной терапии.

Литература

1. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, et al. / Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993–2008 // *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1427–1436.
2. Asuncion Mejias, Octavio Ramilo / Defining the burden of respiratory syncytial virus infection // *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89: 517-9.
3. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munywoki PK, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health*. 2017 Oct; 5: e984–91.
4. Carrie L. Byington, Jacob Wilkes, Kent Korgenski, Xiaoming Sheng / Respiratory Syncytial Virus-Associated Mortality in Hospitalized Infants and Young Children // *Pediatrics* Jan 2015, 135 (1) e24-e31.
5. Geoghegan S., Erviti A., Caballero M. T.; Vallone F., Zanone S. M. Mortality due to respiratory syncytial virus: burden and risk factors. *AJRCCM Articles in Press*. Published on 22-June-2016. <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201603-0658OC>

6. Ровный, В.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у больных с поражением нижних отделов респираторного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Б. Ровный. – СПб.: СЗГМУ им И.И. Мечникова, 2014. – 16 с.

7. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первого года жизни / И.В. Бабаченко [и др.] // *Журнал инфектологии*. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 70–76.

8. Liu W, Chen D, Tan W, Xu D, Qiu S, Zeng Z et. Al / Epidemiology and Clinical Presentations of Respiratory Syncytial Virus Subgroups A and B Detected with Multiplex Real-Time PCR // *PLoS One*. 2016 Oct 20;11(10):e0165108.

9. Therese Popow-Kraupp and Judith H. Aberle / Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection // *The Open Microbiology Journal*, 2011, 5, (Suppl2-M2) 128-134.

10. Canducci F, Debiaggi M, Sampaolo M. et al / Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory diseases // *J Med Virol* 2008; 80: 716-23.

11. Rosas-Salazar C, Shilts MH, Tovchigrechko A et al / Differences in the Nasopharyngeal Microbiome During Acute Respiratory Tract Infection With Human Rhinovirus and Respiratory Syncytial Virus in Infancy // *J Infect Dis*. 2016 Dec 15; 214(12): 1924-1928.

12. Ровный, В.Б. Острая респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей в возрастном аспекте / В.Б. Ровный [и др.] // *Детские инфекции*. – 2013. – Т.12, № 4. – С. 19–23.

13. de Steenhuijsen P, Heinson S, Hasrat R, Bunsow E, Smith B, Suarez-Arrabal MC et. al / Nasopharyngeal Microbiota, Host Transcriptome, and Disease Severity in Children with Respiratory Syncytial Virus Infection // *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Nov 1;194(9):1104-1115.

14. Ибрагимова, О.М. Характеристика синдромов интоксикации и системного воспалительного ответа при острых респираторных вирусных инфекциях у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.М. Ибрагимова. – СПб.: 2013. – 16 с.

15. Пат. 2659384 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ раннего прогнозирования характера течения острой респираторной инфекции у детей / Алексеева Л.А., Бабаченко И.В., Бессонова Т.В., Евдокимов К.В., Григорьев С.Г., Гончарова Е.А.; опубл. 29.06.2018, БИ № 19.

16. Бабаченко, И.В. Синдром системного воспаления у больных острыми респираторными инфекциями детей / И.В. Бабаченко [и др.] // *Педиатрия*. – 2017. – № 4. – С. 22–27.

17. Евдокимов, К.В. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей раннего возраста / К.В. Евдокимов [и др.] // *Медицинский совет*. – 2017. – № 4. – С. 7–10.

18. Бабаченко, И.В. Клинико-морфологические особенности респираторно-синцитиальных пневмоний у детей / И.В. Бабаченко, В.Е. Карев, К.В. Евдокимов // *Журнал инфектологии*. – 2018. – Т.10, №1. – С. 113–120.

References

1. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, et al. / Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993–2008 // *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1427–1436.
2. Asuncion Mejias, Octavio Ramilo / Defining the burden of respiratory syncytial virus infection // *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89: 517-9.

3. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munywoki PK, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health*. 2017 Oct; 5: e984–91.
4. Carrie L. Byington, Jacob Wilkes, Kent Korgenski, Xiaoming Sheng / Respiratory Syncytial Virus-Associated Mortality in Hospitalized Infants and Young Children // *Pediatrics* Jan 2015; 135 (1): e24-e31.
5. Geoghegan S., Erviti A., Caballero M. T.; Vallone F., Zanone S. M. Mortality due to respiratory syncytial virus: burden and risk factors. *AJRCCM Articles in Press*. Published on 22-June-2016. <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201603-0658OC>
6. Rovnyi V.B. Clinical and epidemiological characteristics of respiratory syncytial viral infection in patients with lesions of the lower respiratory tract: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / V.B. Rovnyi. — SPb.: SZGMU im I.I. Mechnikova, 2014. — 16 s (in Russian).
7. Clinical and epidemiological features of respiratory syncytial viral infection in children of the first year of life. / I.V. Babachenko, O.V. Samodova, V.A. Anokhin i dr. // *Zhurnal infektologii*. — 2018. — Т.10. — №3. — S. 70-76 (in Russian).
8. Liu W, Chen D, Tan W, Xu D, Qiu S, Zeng Z et. Al / Epidemiology and Clinical Presentations of Respiratory Syncytial Virus Subgroups A and B Detected with Multiplex Real-Time PCR // *PLoS One*. 2016 Oct 20;11(10):e0165108.
9. Therese Popow-Kraupp and Judith H. Aberle/ Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection // *The Open Microbiology Journal*, 2011, 5, (Suppl2-M2) 128-134.
10. Canducci F, Debiaggi M, Sampaolo M. et al / Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory diseases // *J Med Virol* 2008; 80: 716-23.
11. Rosas-Salazar C, Shilts MH, Tovchigrechko A et al / Differences in the Nasopharyngeal Microbiome During Acute Respiratory Tract Infection With Human Rhinovirus and Respiratory Syncytial Virus in Infancy // *J Infect Dis*. 2016 Dec 15; 214(12): 1924-1928.
12. Rovnyi V.B. Acute respiratory syncytial viral infection in children in the age aspect / Rovnyi V.B., Ibragimova O.M., Lobzin YU.V., Babachenko I.V. // *Detskiye infektsii*. — 2013. — Т.12, №4. — S.19-23 (in Russian).
13. de Steenhuijsen Piters WA, Heinonen S, Hasrat R, Bunsow E, Smith B, Suarez-Arrabal MC et. al / Nasopharyngeal Microbiota, Host Transcriptome, and Disease Severity in Children with Respiratory Syncytial Virus Infection // *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Nov 1; 194(9): 1104-1115.
14. Ibragimova O.M. Characterization of intoxication syndromes and systemic inflammatory response in acute respiratory viral infections in children: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / O.M. Ibragimova. — SPb.: 2013. — 16 s (in Russian).
15. Pat. 2659384 Russian Federation, IPC G01N 33/53. A method for early prediction of the nature of the course of acute respiratory infection in children / Alekseeva L.A., Babachenko I.V., Bessonova T.V., Evdokimov K.V., Grigoriev S.G., Goncharova E.A. ; publ. 06/29/2018, BI No. 19 (in Russian).
16. Babachenko I.V. Syndrome of systemic inflammation in patients with acute respiratory infections of children / I.V. Babachenko, L.A. Alekseeva, O.M. Ibragimova, T.V. Bessonova, K.V. Evdokimov. — *Pediatriya*. — 2017. — №4. — S.22-27 (in Russian).
17. Evdokimov K.V. Respiratory syncytial viral infection in young children / Evdokimov K.V., Rovnyi V.B., Babachenko I.V., Sharipova E.V. // *Meditinskiy sovet*. — 2017. — №4. — S.7-10 (in Russian).
18. Babachenko I.V. Clinical and morphological features of respiratory syncytial pneumonia in children / I.V. Babachenko, V.E. Karev, K.V. Evdokimov // *Zhurnal infektologii*. — 2018. — Т.10, №1. — S. 113-120 (in Russian).

Авторский коллектив:

Бабаченко Ирина Владимировна — руководитель отдела — ведущий научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Алексева Лидия Аркадьевна — руководитель отдела — ведущий научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Усков Александр Николаевич — заместитель директора по научной работе (по разработке и координации национальных и международных проектов) Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)346-22-02, e-mail: aouskov@gmail.com

Бессонова Татьяна Валерьевна — научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: bioximiya@mail.ru

Тян Наталья Сергеевна — лаборант-исследователь отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-952- 387-18-62, e-mail: tiannatalia94@yandex.ru

Монахова Нина Евгеньевна — научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: immidi@yandex.ru

Макаренкова Елена Владимировна — младший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: ele7227@yandex.ru

Григорьев Степан Григорьевич — старший научный сотрудник научно-организационного отдела Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-904-644-14-00, e-mail: gsg_rj@mail.ru