

© Я.А. Сюткина, Н.В. Минаева

ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера
Минздравсоцразвития России,

г. Пермь, Россия

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, И ОПЫТ ЕЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

Аннотация. В статье представлены результаты изучения преморбидного фона и этиологических факторов острых внебольничных пневмоний. Установлена высокая частота вирус-ассоциированных случаев заболевания у детей с нарушенной резистентностью. Проведена оценка эффективности схемы реабилитации, включающей препараты с противовирусной, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью.

Ключевые слова. Острая внебольничная пневмония, вирусы, дети, реабилитация.

© Y. Sjutkina, N. Minaeva

Perm State Academy of Medicine named after ac. E. Vagner

Perm, Russia

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN ASSOCIATED WITH A VIRAL INFECTION AND ITS REHABILITATION

Abstract. The article presents results of study previous illness condition background and etiological factors of acute community-acquired pneumonia in children. A high frequency of virus-associated cases of children with impaired resistance. Assessed the effectiveness of rehabilitation schemes, including medications with antiviral, antioxidant and immunomodulating activity.

Key words: acute community-acquired pneumonia, virus, children, rehabilitation.

Введение. Внебольничной пневмонией (ВП) принято считать острое инфекционное заболевание легких различной (преимущественно бактериальной) этиологии, развившееся вне больницы или в первые 48-72 часа госпитализации, сопровождаемое лихорадкой и симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель и физикальные данные), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме [3]. Данные об

изучении этого заболевания в России свидетельствуют о том, что внебольничные пневмонии у детей в возрасте от 6 месяцев до пяти лет в 70–88% случаев вызывает *Streptococcus pneumoniae*, реже выявляют *Haemophilus influenzae* типа b (до 10%) [8]. Пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, наблюдают у 15% больных, а вызванные *Chlamydia pneumoniae* – у 3-7% [9]. У детей старше пяти лет пневмококковые пневмонии составляют 35-40% всех случаев, а пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* – в 23-44% и 15-30% соответственно [8]. Сведения о значительной роли *Streptococcus pneumoniae* согласуются с результатами российского многоцентрового микробиологического исследования ПеГАС (1999-2009) и указывают на то, что подавляющее большинство пневмококков выделяются из респираторных образцов [9].

Помимо бактериальных возбудителей значительно возросла роль вирусных инфекций: респираторных (грипп, парагрипп, риносинцитиальный вирус, риновирус), герпес- и бокавирусов [7]. Анализ преморбидного фона указывает на то, что развитию пневмонии часто предшествуют острые респираторные инфекции (ОРИ), достигая 63% у дошкольников, и 83% у школьников [2]. Выявляются такие признаки вирусного поражения, как ринит, фарингит, относительно невысокий лейкоцитоз в гемограмме, отсутствие палочкоядерного сдвига нейтрофилов лейкоформулы периферической крови в 96% случаев [2].

Вирусы играют роль предшествующего фактора, уменьшая защитные свойства слизистых оболочек верхних дыхательных путей (ВДП), нарушая мукоцилиарный клиренс, создавая благоприятные условия для дальнейшего внедрения микробной флоры. Некоторые из них (адено- и респираторно-синцитиальный вирус), могут поражать дыхательный тракт на всем его протяжении.

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) у детей раннего возраста может привести к летальному исходу, в старшем возрасте – вызывает более легкое поражение различных сегментов респираторного тракта (ринофарингит, бронхит, пневмония) [6]. РСВ выделяется только из дыхательных путей, попадая в нижние отделы респираторного тракта из верхних; может распространяться от клетки к клетке без выхода во внеклеточную среду [6]. Большое значение в окончании инфекции придается клеточно-опосредованному иммунитету. У иммунокомпроментированных пациентов респираторно-синцитиальная инфекция может приобрести персистирующий характер. Для окончательной верификации РСВ используют лабораторные методы диагностики: выделение возбудителя, обнаружение вирусных антигенов, отдельное определение специфических иммуноглобулинов классов IgG и IgM или нарастание титра антител в парных сыворотках крови в динамике болезни не менее чем в 4 раза [6].

Аденовирусная инфекция часто развивается у детей, протекает с преимущественным поражением слизистых оболочек респираторного тракта, глаз, кишечника и лимфоидной ткани. Аденовирусы (АВ), циркулируя в крови, поражают эндотелий сосудов. Это приводит к экссудативному воспалению слизистых оболочек, к образованию фибриновых пленок и некрозу. Максимальные сроки вирусывыделения достигают 40-50 дней [4].

Высказывается предположение о возможной персистенции многих респираторных вирусов, в том числе АВ и РСВ, в организме условно здоровых детей после перенесенной острой инфекции, которое становится возможным при ослаблении и/или изменении иммунного реагирования у этих детей [5]. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение роли респираторных вирусов в развитии ВП, факторов, способствующих формированию вирусно-бактериальных ассоциаций.

Цель исследования: проанализировать преморбидный фон у детей с ВП, изучить серологические маркеры АВ и РСВ в острую фазу ВП, оценить эффективность реабилитации.

Материалы и методы. Обследовано 68 пациентов в возрасте от 3 до 15 лет, получавших лечение в стационаре (городская детская клиническая больница №3 г. Перми; главный врач И.Г. Шинкарик; зав. педиатрическим отделением С.Ю. Заболотский), по поводу острой внебольничной пневмонии. Степень резистентности у детей определяли по кратности острых респираторных заболеваний (ОРЗ), перенесенных ребенком в течение года, или по индексу частоты острых заболеваний (индексу резистентности – ИР) [1]. ИР вычисляли как отношение количества перенесенных ребенком острых заболеваний к числу месяцев наблюдения. Выделяли следующие уровни резистентности: хорошая – ИР не более 0,32; сниженная – ИР 0,33-0,49; низкая – ИР 0,5-0,6; очень низкая – ИР 0,67 и более. Помимо рутинных методов диагностики (общеклинические анализы, рентгенография грудной клетки, посев мокроты на флору), у 53 пациентов было проведено определение в сыворотке крови IgM к РСВ и IgA к АВ методом иммуноферментного анализа тест системами EUROIMMUN (Германия) на иммуноферментном планшетном фотометре ЭФОС 9305 (ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО»). При выписке из стационара 47 пациентов дали согласие на наблюдение в динамике. Они были рандомизированы методом случайных чисел на две группы. Основной группе I был назначен курс реабилитации: индукторы интерферона по профилактической схеме (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению к препаратам) и водный раствор бета-каротина на 1 месяц, а также глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид[®]), стимулирующий функциональную активность фагоцитарных клеток, клеточные и гуморальные факторы местного и системного иммунитета, курсом на 10 дней. Контрольная группа II – без восстановительного лечения.

В ходе наблюдения было установлено, что 8 человек из группы II получили аналогичную реабилитацию по месту жительства по рекомендации пульмонологов поликлиник и были переведены в группу I. Таким образом, фактическая численность группы I составила 33 человека, контрольной группы II — 14 человек. Контроль заболеваемости осуществлялся через 3 и 6 месяцев.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Excell и BIOSTAT. Числовые значения представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Значимость различий оценивалась по t-критерию Стьюдента для количественных признаков, z-критерию для сравнения долей, критерию χ^2 категориальных данных в независимых группах. Степень связи между двумя переменными определяли с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне доверительной вероятности (p) меньше 0,05.

Результаты и обсуждение. Средний возраст детей составил $80,07 \pm 37,08$ месяцев. Анализ преморбидного фона за предшествующий пневмонии год показал, что в анамнезе только 35% пациентов имели хорошую резистентность, 42% обследованных – низкую или очень низкую (рис. 1). Средний ИР составил $0,44 \pm 0,23$.



Рис. 1. Резистентность за предшествующий пневмонии год

Среди перенесенных заболеваний преобладали ОРЗ, составляя $5,25 \pm 2,81$ случаев за год. У пациентов с очень низкой резистентностью годовая кратность заболеваний достигала 10-12 случаев. Впервые пневмонией заболели 66% детей, 34% – повторно (с разной локализацией очагов), в том числе 3 ребенка в течение одного года. Другие бактериальные осложнения ОРЗ отмечались у 13% человек: 7 случаев синуситов, 6 – бронхитов, 3 отита, 2 – тонзиллита. У 26,5% детей был отягощен аллергоанамнез, включая респираторную аллергию в 15% случаев. Эти клинические данные свидетельствуют о несостоятельности иммунных механизмов защиты у значительной доли обследованных детей, фактически относящихся к группе «часто болеющих», когда возрастает риск смешанного инфицирования при острых заболеваниях, в том числе при пневмониях [1, 7]. Наличие большого числа ассоциаций, как бактерий, так и вирусов, является характерной особенностью внебольничных пневмоний на современном этапе [10].

Исследование этиологической структуры возбудителей в стационаре выявило помимо микробной флоры антитела острой фазы к РСВ (IgM) или АВ (IgA) у 72% обследованных, в 10% случаев – к двум вирусам одновременно (рис. 2, 3).

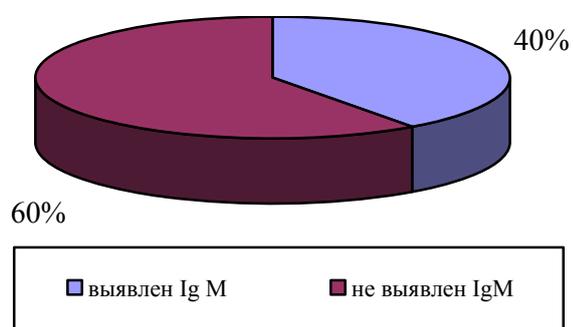


Рис. 2. Обследование на РСВ (n=54)

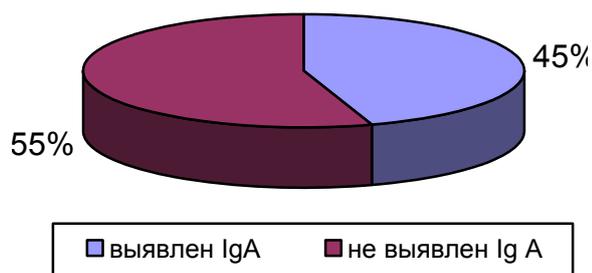


Рис. 3. Обследование на АВИ (n=54)

В нашем исследовании оценка соотношения уровней резистентности пациентов с одной стороны и выделения маркеров вирусных инфекций с другой не выявила существенных различий ($\chi^2=0,001$ для аденовирусной инфекции ($p=0,98$) и $\chi^2=0,082$ для РСВ ($p=0,77$). При корреляционном анализе не установлена значимая связь между возрастом пациентов и наличием IgA к АВ ($r_s=0,4$ при $p=0,085$) или IgM к РСВ ($r_s=0,55$ при $p=0,82$). Насколько существенно влияние вирусов на клиническую картину при острой ВП?

Анализ клинических данных в группах детей с пневмонией, ассоциированной с адено- или риносинцитиальными вирусами (обнаружен IgA к АВ или IgM в РСВ) и не ассоциированной (не выявлено иммуноглобулинов острой фазы заболевания) существенных различий не выявил.

Предположения о персистенции АВ высказывались Rowe (1953) со времени их обнаружения. С тех пор случаи выделения ДНК аденовирусов описаны не только во время фатальной острой инфекции у иммуносупрессированных пациентов, но и в образцах лимфоцитов периферической крови здоровых людей (W.A. Andiman et al., 1977; N. Duperaire et al., 1997; p. Flomenberg et al., 1997). Описано и длительное персистирование РСВ в эпителиальных клетках у взрослых лиц с рецидивирующими ОРЗ (Е.О. Балкарова с соавт., 1998; Э.П. Бербенцова, 2000). Среди различных механизмов обеспечения длительной персистенции

этих двух вирусов описан синтез белков антагонистов антивирусного эффекта интерферонов (Г.Ф. Железникова, 2006; В.Gotoh et al., 2002), дисбаланс соотношения сывороточного и секреторного IgA (В.З. Кривицкая, 1996) [5].

Требуется дальнейшее изучение роли и механизмов патогенеза этих вирусов при разных ОРЗ, в том числе при пневмонии, с целью разработки способов реабилитации пациентов.

Опираясь на проведенные ранее исследования, детям с пневмонией в период реконвалесценции после выписки из стационара была применена схема реабилитации, учитывающая проблемы смешанной вирусно-бактериальной этиологии, с использованием препаратов с противовирусной активностью, антиоксиданта и иммуномодулятора клеточного иммунитета.

Таблица

Динамика индекса резистентности

Группы: резистентность	Индекс резистентности						Уровень значимости различий	
	Исходный (1)		через 3 мес (2)		через 6 мес (3)		P ₁₋₂	P ₁₋₃
	случаи	%	случаи	%	случаи	%		
Группа I (n=33): хорошая, сниженная, низкая и очень низкая	11	33	8	24	7	21	0,7	0,4
	8	24	11	33	11	33	0,6	0,9
	14	42	14	42	15	45	0,2	0,9
Группа II (n=14): хорошая, сниженная, низкая и очень низкая	7	50	4	28,5	3	21	0,4	0,2
	4	28,5	6	43	5	36	0,7	0,9
	3	21	4	28,5	6	41	0,6	0,4

Наблюдение в катамнезе показало, что в группе I через 3 и 6 месяцев после реабилитации низкий и очень низкий ИР оставался стабильным (таблица). В группе II (без реабилитации) доля детей с хорошей резистентностью через 6 месяцев наблюдения уменьшилась более чем в 2

раза (с 50 до 21%, $p=0,4$) за счет роста доли пациентов со сниженной резистентностью через 3 месяца (с 28,5 до 43%, $p=0,9$) и очень низкой резистентностью к 6 месяцам после выписки из стационара (с 21 до 41%, $p=0,4$).

Выводы и рекомендации

Внебольничная пневмония в 65,4% наблюдений развивалась у детей с нарушенной резистентностью и клиническим признаками иммунного дисбаланса (повторные ОРЗ с бактериальными осложнениями, отягощенный аллергоанамнез).

В 40% случаев были выявлены антитела острой фазы к риносинцитиальному вирусу, у 45% обследованных – к аденовирусу, что косвенно свидетельствует о вирус-ассоциированной этиологии пневмонии у иммунокомпроментированных пациентов.

Реабилитация реконвалесцентов ВП в течение 1 месяца позволила стабилизировать резистентность, но оказалась недостаточной для ее нормализации. При отсутствии реабилитации ИР имел тенденцию к ухудшению в динамике. Требуется дальнейшее изучение объема и продолжительности реабилитации для восстановления противoinфекционной защиты у часто болеющих детей после перенесенной острой внебольничной пневмонии.

Список литературы:

1. *Альбицкий В.Ю.*, Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. – Саратов, 1986. – 45 с.
2. Анализ реальной клинической практики лечения острых внебольничных пневмоний у детей в условиях стационара / *Я.А. Сюткина* [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2011. – №4. – С. 5–12.
3. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. – М., 2011. – 64 с.
4. *Кулагина М.Г.* Аденовирусные заболевания // Медицинский вестник. – 2005. – №31 (338). – С. 16.

5. Персистенция респираторных вирусов / *О.В. Кладова* [и др.] // *Детские инфекции.* – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 36–43.
6. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение / *С.Г. Чешик* [и др.] // *Детские инфекции.* – 2004. – №1. – С. 43–49.
7. *Савенкова М.С.* Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов // *Лечащий врач.* – 2011. – №3. – С. 58–64.
8. *Самсыгина Г.А.* Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. – М.: Миклош, 2006. – 279 с.
9. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009гг.: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС / *Р.С. Козлов* [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2010. – Т.12, №4 – С.329-341.
10. Этиологическая структура внебольничной пневмонии / *Н.Ф. Бруснигина* [и др.]. – 2009. – №2 (7). – С. 118–121.

Сюткина Яна Александровна – заочный аспирант кафедры педиатрии ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии им. ак. Е.А. Вагнера, 614000, г. Пермь, ул. Ленина д.13, тел 8 (342) 212-79-16, e-mail: koala-lumpur@mail.ru.

Минаева Наталия Витальевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии им. ак. Е.А. Вагнера, 614000, г. Пермь, ул. Ленина д.13, тел 8 (342) 212-79-16.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Пермь, 614990, ул. Петропавловская, 26.