На правах рукописи

МАЛИНИНА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕССА АДАПТАЦИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент **Малюгина Татьяна Николаевна**

Официальные оппоненты:

Усенко Денис Валериевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор РАН, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии.

Кокорева Светлана Петровна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней.

Ведущая организация:
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2026 г. в __.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.08 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент Хивинцева Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

При возникновении инфекционного процесса любые возбудители, включая респираторные вирусы, выступают в качестве стрессовых факторов для организма и приводят к развитию общего адаптационного синдрома. Его результатом становится адаптация, которая, с одной стороны зависит от степени вирусной агрессии, а с другой – от адаптационных возможностей организма [Лобзин Ю.В., 2006]. В результате этого взаимодействия в процессе адаптации при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), независимо от этиологического фактора развиваются разные катарально-респираторные синдромы, связанные с поражением определенных отделов дыхательных путей. Наиболее тяжелыми являются обструктивный ларингит, обструктивный бронхит, острый бронхиолит и пневмония, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью [See H., 2008; Kenmoe S., 2018; Tabatabai J., 2023]. Поскольку доля ОРВИ составляет почти 90% среди всей инфекционной патологии, вопросы эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения этих инфекций продолжают привлекать к себе пристальное внимание ученых [Николаева С.В., 2021; Wang X., 2021; Umuhoza T., 2021; Пшеничная Н.Ю., 2023; Tabatabai J., 2023; Ералиева Л.Т., 2024; Снопкова М.С., 2024]. Большой пласт научной литературы охватывает клинические проявления ОРВИ с подробным описанием развивающихся катарально-респираторных синдромов [Таточенко, В.К., 2021; Lee E.P., 2023; Суховецкая В.Ф., 2025]. Немало исследований посвящено иммунологическим аспектам ОРВИ у детей [Ren D., 2019; Cavallazzi R., 2022; Yucel K., 2024; Elmeazawy R., 2024]. Современная наука предлагает рассматривать иммунологический процесс при ОРВИ с учетом реакции эндокринной системы [Алексеева Л.А., 2024; Черешнев В.А., 2026]. Поэтому изучение показателей гормонально-цитокинового контура при адаптационном процессе у детей с ОРВИ является актуальным.

Степень разработанности темы исследования

Адаптация – процесс приспособления организма к изменившимся условиям существования [Лобзин Ю.В., 2006]. Основы учения об адаптации заложены в трудах Г.Селье [Selye H., 1936, 1950] и продолжены другими учёными [Гаркави Л.Х., 1998; Лобзин Ю.В., 2006; Godoy L.D., 2018; Плахотникова С.В., 2019]. Главная роль в процессе адаптации отводится таким гормонам, как кортизол, тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин (T_4), трийодтиронин (T_3). На сегодняшний день научно доказано участие гормонов в патогенезе инфекционных заболеваний [Клинова Т.В., 2003; Аникеева Н.А., 2011; Алексеева Л.А., 2021; Скрипченко Н.В., 2022]. Однако в доступных источниках литературы имеется ограниченное количество исследований, изучающих гормональный статус у детей с ОРВИ [Diaz

P.V., 2012; Малюгина Т.Н., 2018; Алексеева Л.А. 2021, 2024; Скрипченко Н.В., 2022].

Процесс адаптации при ОРВИ невозможен без участия цитокинов [Major J., 2020; Clementi N, 2021; Gambadauro A., 2024]. Интерферон-α (ИФН–α) обладает противовирусной активностью [Negishi H., 2018; Симбирцев А.С., 2024], интерферон-γ (ИФН-γ) оказывает иммуномодулирующее действие, стимулируя клеточное звено иммунитета и, следовательно, антибактериальную защиту, необходимую при бактериальных осложнениях ОРВИ у детей [Clementi N, 2021]. Интерлейкин-1β (ИЛ-1β), обладая провоспалительным действием, активирует Т- и В-лимфоциты, индуцирует синтез белков острой фазы [Alemán M., 2022]. Доказано, что недостаточный уровень провоспалительных цитокинов может привести к тяжелым осложнениям, а чрезмерная выработка – к опасному для жизни повреждению легких [Clementi N., 2021]. Координатором этого процесса является эндокринная система [Самотруева М.А., 2017; Колесников А.Н., 2020; Алексеева Л.А., 2021]. Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное действие, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов [Скрипченко Н.В., 2022; Jopling E., 2025]. Тиреоидные гормоны демонстрируют иммунорегуляторное действие, усиливая реакции гуморального и клеточного иммунитета [Самотруева М.А., 2017; Трошина Е.А., 2020, Скрипченко, Н.В., 2022]. Исследования ученых подтверждают ведущую роль кортизола и гормонов гипофизарно-тиреоидной оси в адаптационном процессе к инфекционным заболеваниям [Скрипченко Н.В., 2022; Федорова А.В., 2023]. Однако работ, посвященных вопросам адаптации у детей с ОРВИ, в доступной литературе встречается крайне мало [Горелов А.В., 2011; Al-Sofyani K.A., 2023; Алексеева Л.А., 2024].

Изучение показателей гормонально-цитокинового контура у детей с ОРВИ позволит охарактеризовать процесс адаптации, выявить варианты его течения, установить характерные для них топические катарально-респираторные синдромы и персонализировать тактику ведения пациентов.

Цель исследования

Оптимизировать тактику ведения детей с острыми респираторными вирусными инфекциями в зависимости от варианта процесса адаптации на основе определения клинико-лабораторных показателей.

Задачи исследования

1. Изучить динамику уровня гормонов (кортизол, ТТГ, $T_{3св.}$, $T_{4св.}$) в зависимости от топического катарально-респираторного синдрома у детей с ОРВИ для выявления вариантов процесса адаптации с определением пороговых значений гормональных показателей.

2. Установить у детей с ОРВИ характер изменения показателей и пороговые значения сывороточных цитокинов (ИФН-α, ИФН-ɣ, ИЛ-1β) в соответствии с установленными вариантами процесса адаптации.

3. Определить значимые гематологические интегральные индексы, индексы системного воспаления и их пороговые значения для различных вариантов процесса адаптации у детей с ОРВИ.

4. Разработать алгоритм персонализированной тактики ведения детей с ОРВИ с учетом варианта процесса адаптации с использованием компьютерной программы.

Научная новизна

Установлена патогенетическая роль гормонов (кортизол, ТТГ, $Т_{3св.}$, $Т_{4св.}$) и цитокинов (ИФН-α, ИФН-ɣ, ИЛ-1β) в формировании различных вариантов процесса адаптации с характерными для них топическими катарально-респираторными синдромами у детей с ОРВИ.

Предложены варианты процесса адаптации у детей с ОРВИ: реактивный, гипореактивный, гиперреактивный и определены характерные для них пороговые значения гормональных и иммунологических показателей.

Впервые представлен кортизоло-тиреоидный индекс (КТИ) и рассчитаны его пороговые значения для прогнозирования вариантов процесса адаптации у детей с ОРВИ.

Установлены пороговые значения индекса системного иммунного воспаления (SII), индекса системного воспалительного ответа (SIRI), совокупного системного индекса воспаления (AISI) для прогнозирования гиперреактивного варианта процесса адаптации с развитием вирусно-бактериальной пневмонии у детей с ОРВИ.

Предложены классификационные модели для прогнозирования развития вирусно-бактериальной пневмонии, а также для выявления детей с низким уровнем сывороточного ИФН-α при ОРВИ на основе индивидуальных клинико-лабораторных показателей пациента. Для их практического применения разработана компьютерная программа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные дополняют и расширяют понимание роли гормонально-цитокинового контура в патогенезе развития топических катарально-респираторных синдромов у детей с ОРВИ и формирования вариантов процесса адаптации.

Рассчитанные пороговые значения индексов системного воспаления (SII, SIRI и AISI) могут быть использованы как дополнительные маркеры вирусно-бактериальной пневмонии у детей с ОРВИ.

Разработанные классификационные модели и компьютерная программа могут быть использованы для прогноза развития вирусно-бактериальной пневмонии и выявления детей с низким уровнем сывороточного ИФН-α при ОРВИ.

Предложенный алгоритм ведения детей с ОРВИ позволяет применить персонализированный подход к их лечению в зависимости от топического катарально-респираторного синдрома и варианта процесса адаптации.

Методология и методы исследования

Теоретической основой исследования послужил анализ трудов отечественных и зарубежных авторов, изучавших проблемы адаптации у взрослых и детей при различных заболеваниях, с последующей формулировкой цели и задач. Проведено проспективное, наблюдательно-аналитическое исследование с использованием клинико-анамнестического, лабораторных, инструментальных и статистических методов в соответствии с поставленной целью и задачами. По итогам диссертационного исследования были сформулированы выводы, разработаны практические рекомендации, а также определены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Процесс адаптации детей с ОРВИ может характеризоваться реактивным вариантом с развитием острого назофарингита, острого ларинготрахеита, острого бронхита; гипореактивным вариантом с развитием острого обструктивного ларингита и острого обструктивного бронхита или гиперреактивным – с формированием пневмонии.

2. Вариантам процесса адаптации при ОРВИ у детей соответствуют определенные пороговые значения показателей гормонально-цитокинового контура.

3. Повышение индексов системного воспаления (SII, SIRI, AISI) при гиперреактивном варианте процесса адаптации у детей с ОРВИ может служить критерием для прогнозирования вирусно-бактериальной пневмонии.

4. Разработанные классификационные модели и компьютерная программа позволяют выявлять детей с низким уровнем сывороточного ИФН-α, а также прогнозировать развитие вирусно-бактериальной пневмонии у больных с ОРВИ.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Полученные результаты, приведенные в диссертационной работе, основаны на анализе достаточного объема клинико-лабораторных данных. Современные методы исследования и статистического анализа, использованные в научно-квалификационной работе, полностью соответствуют поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных исследований.

Основные положения работы доложены на конгрессах и научно-практических конференциях: XII, XIII Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2021, 2022); I ежегодная интернет-конференция по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 2021); Международная научно-практическая конференция «Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии» (Гомель, Республика Беларусь, 2022); Межрегиональная научно-практической конференция «Актуальные вирусные инфекции. Реальные угрозы» (Саратов 2022); Международная научная конференция «Здравоохранение, образование и спорт в эру возрождения новой эпохи могущественного государства» (Ашхабад, Туркменистан, 2022); Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вирусные и бактериальные инфекции. Реальные угрозы» (Саратов, 2023); VIII, XI Конгрессы Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2022, 2025).

Апробация работы проведена 07.05.2026 г. на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (Протокол №3 от 07.05.2026 г.)

Личное участие соискателя

Автором были определены цели и задачи исследования, разработан дизайн исследования, проведено распределение обследованных пациентов в группы наблюдения. Автор принимала непосредственное участие в курации больных с ОРВИ, проведении клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Автором лично выполнен обзор современных зарубежных и отечественных литературных источников, сформирована база данных пациентов, проведена статистическая обработка материала, проанализированы результаты исследования и разработан алгоритм ведения пациентов с ОРВИ с учетом вариантов процесса адаптации, созданы две компьютерные программы. На основе результатов исследования были сделаны выводы и даны практические рекомендации.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные материалы используются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней и кафедры инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу врачей ГУЗ «Саратовская областная инфекционная клиническая больница им. Н.Р. Иванова» и ГУЗ «Саратовская городская детская клиническая больница».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта специальности) как области клинической медицины, изучающей этиологию, патофизиологические изменения и клинические особенности**,** а также подходы к диагностике, лечению и прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, острых респираторных вирусных инфекций.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 138 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и 25 рисунков. Состоит из введения, обзора современной литературы, описания методов исследования, главы, посвященной результатам собственных исследований, заключения, а также выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 189 источников, из них 87 – на русском языке и 102 – на английском языке.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 15 работ, из них 5 научных статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 научная статья в издании, входящем в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных РФ № 2025621540 и 2 свидетельства о государственной регистрации программы ЭВМ РФ №2025691373 и №2025692023.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научной деятельности ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (гос. регистрация № АААА-А18-118121690004-5).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Проведено проспективное, наблюдательно-аналитическое исследование в период с 2023 по 2026 годы. Работа прошла экспертизу комитета по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол №3 от 03.10.2023 г.). Пациенты были включены в исследование после подписания информированного согласия их

законными представителями. Обследовано 263 ребенка от 1 года до 10 лет с ОРВИ (91 больной с аденовирусной инфекцией, 79 пациентов с парагриппом, 93 ребенка с РС-вирусной инфекцией), госпитализированных в ГУЗ «Саратовская детская инфекционная клиническая больница №5» и в ГУЗ «Саратовская областная инфекционная клиническая больница им. Н.Р. Иванова». Средний возраст пациентов составил 3,8 (2,3; 7,5) года. Среди обследованных 139 (52,9%) мальчиков и 124 (47,1%) девочки. Больные поступали в стационар на 2 (1; 3) сутки от начала заболевания. В контрольную группу включили 60 практически здоровых детей в возрасте 1–10 лет, не болевших ОРВИ последние 6 месяцев. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

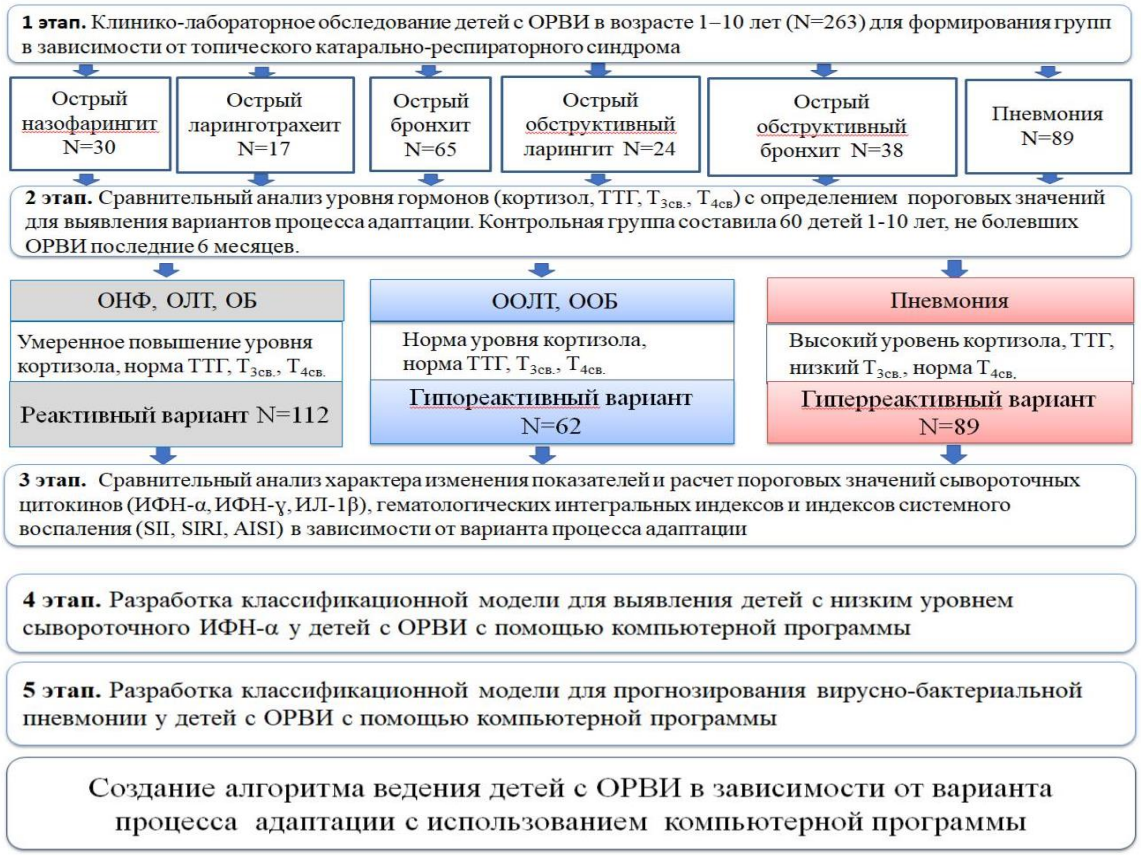


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения в исследование: острый период ОРВИ РС-вирусной, парагриппозной, аденовирусной этиологии, подтвержденных молекулярно-биологическим методом; возраст от 1 года до 10 лет; госпитализация в стационар 1-3 сутки от начала заболевания в период с ноября по март; наличие подписанного информированного согласия на исследование;

Критерии невключения в исследование: патология эндокринной системы; тяжелая хроническая соматическая патология; аллергическая патология; первичный иммунодефицит и ВИЧ-инфекция; положительный результат иммунохроматографического экспресс-исследования носоглоточного мазка на

вирусы гриппа А, В и COVID-19; тяжелое течение инфекционного заболевания с развитием полиорганной недостаточности.

Диагностика и лечение ОРВИ у обследованных пациентов проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ. Всем больным проводилось клинико-лабораторное обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования, полный перечень которых представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Методы и количество проведенных исследований

Метод исследования	Материал	Кол-во исследований
Клинико-анамнестический	-	263
Гематологический (общий анализ крови)	Кровь	526
Биохимический (С-реактивный белок)	Кровь	263
ИХА-тест на прокальцитонин	Кровь	114
Рентгенологический	-	167
ПЦР	Мазок из носоглотки	263
ИХА-тест на вирусы гриппа А и В	Мазок из носоглотки	263
ИХА-тест на вирус COVID-19	Мазок из носоглотки	263
Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты	Мокрота	57
Иммуноферментный метод (гормоны, цитокины)	Кровь	526
Пульсоксиметрия	-	526
Общее количество исследований	-	3231

Методом ПЦР устанавливали тип респираторного вируса в мазках из носоглотки с помощью амплификатора «ДТпрайм» ООО «НПО ДНК-Технология» и набора реагентов «ОРВИ-комплекс» ООО «ДНК-Технология». Иммунохроматографическое определение антигенов коронавируса SARS-CoV-2 и вируса гриппа А/В в биологическом материале проводили с помощью экспресс-теста «COVINFLUENZA-ИМБИАН-ИХА».

Клинический анализ крови выполняли на гематологических анализаторах Mindray BC-780 и BC-5380. По формулам рассчитывали индексы системного воспаления: индекс системного иммунного воспаления SII=нейтрофилы×тромбоциты÷лимфоциты; индекс системного воспалительного ответа SIRI=нейтрофилы×моноциты÷ лимфоциты; совокупный системный индекс воспаления AISI=нейтрофилы× моноциты×тромбоциты÷лимфоциты.

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) определяли на анализаторе Mindray BC-600 и BC-480. Уровень прокальцитонина устанавливали методом иммунохроматографического анализа с помощью экспресс-теста «Прокальцитонин-ИМБИАН-ИХА». Микробиологическое исследование мокроты проводили в микробиологической лаборатории СОИКБ им. Н.Р. Иванова. По

показаниям выполняли рентгенологическое исследование органов грудной клетки в прямой и боковой проекции. Всем больным проводилась пульсоксиметрия.

Уровень цитокинов и гормонов в сыворотке крови пациентов определяли на 1-е сутки госпитализации и на 10–14-й день заболевания с помощью тест-наборов для ИФА производства ЗАО «Вектор-Бест» п. Кольцово Новосибирской области ($T_{4св.}$ $T_{3св.}$, ИЛ-1β, ИФН-α, ИНФ-ɣ), ООО «Алкор Био», г. Санкт-Петербург (ТТГ, кортизол) на анализаторе «Stat fax 303 plus» фирмы «Awareness Technology Inc», США в лаборатории Саратовского МНЦ гигиены ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Уровни гормонов и цитокинов в сыворотке крови детей контрольной группы составили – кортизол 345,5 (232,9; 428,2) нмоль/л, ТТГ 2,1 (1,7; 2,5) мМЕ/л, $T_{3св}$ 4,9 (4,6; 6,0) пмоль/л, $T_{4св.}$ 15,8 (14,5; 16,8) пмоль/л, ИЛ-1β 2,1 (1,4; 3,0) пг/мл, ИФН-α 3,5 (1,4; 7,3) пг/мл, ИНФ-ɣ 2,4 (1,6; 3,8) пг/мл, КТИ 69,0 (49,5; 90,0). Забор крови у пациентов и детей контрольной группы осуществляли в одно и то же время с 8.00 до 9.00 ч.

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной системе Windows 10 с помощью статистической программы SPSSStatistics version 23.0. Распределение величин показателей проверяли на нормальность с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для сравнения количественных показателей использовали критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса и коэффициент ранговой корреляции Спирмена, для сравнения показателей в динамике – критерий Уилкоксона. Для исключения статистических ошибок при множественном попарном сравнении применяли метод Бонферрони. Сравнение частот признаков проводили с помощью точного критерия Фишера и $\chi 2$ Пирсона. Различия и корреляции считали достоверными при $p<0,05$. Сравнение относительных показателей проводили с помощью расчета относительного риска (RR) с определением границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Построение прогностической модели риска определенного исхода выполняли методом бинарной логистической регрессии с определением статистической значимости с помощью критерия χ^2. Оценку диагностической значимости количественных признаков для прогнозирования определенного исхода, рассчитанного с помощью регрессионной модели, проводили методом анализа ROC-кривых с определением оптимального разделяющего значения количественного признака, обладающего наилучшим сочетанием чувствительности (Su) и специфичности (Sp). Качество прогностической модели, оценивали по уровню статистической значимости, значению площади под ROC-кривой (AUC) со стандартной ошибкой и 95% ДИ. С помощью разработанной

компьютерной программы для построения классификационных моделей (Свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2025691373 от 13.11.25 г.) созданы модели в виде дерева решений. Для кросс-валидации модели использован метод hold-out. Качество моделей оценивали по ROC AUC, а также на основе данных матрицы соответствия рассчитывали метрики эффективности модели, включая Accuracy (точность), PPV (положительная прогностическая ценность) и NPV (отрицательная прогностическая ценность), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование гормональных показателей у детей с ОРВИ

Анализ клинико-лабораторных данных позволил разделить пациентов на 6 групп в зависимости от ведущего топического катарально-респираторного синдрома: с острым назофарингитом (ОНФ), острым ларинготрахеитом (ОЛТ), острым бронхитом (ОБ), острым обструктивным ларингитом (ООЛТ), острым обструктивным бронхитом (ООБ) и пневмонией. Результаты исследования уровня гормонов (кортизол, ТТГ, $T_{3св}$, $T_{4св.}$) в группах представлены в таблицах 2 и 3.

С помощью однофакторного дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса выявлено статистически значимое изменение уровня кортизола в зависимости от топического катарально-респираторного синдрома ($p<0,001$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Динамика уровня кортизола в зависимости от ведущего топического катарально-респираторного синдрома у детей с ОРВИ

Синдром ОРВИ	Кортизол, нмоль/л	
	поступление	выписка
ОНФ	$678,5^{1,2,3,12,*}$ (491,4; 871,5)	$566,0^{\#,3}$ (468,8; 697,0)
ОЛТ	$721,0^{4,5,6,12,*}$ (633,0; 1052,2)	$542,0^{\#,6}$ (466,0; 581,0)
ОБ	$754,4^{7,8,9,12,*}$ (423,2; 1152,5)	$585,0^{\#,9}$ (456,6; 763,5)
ООЛТ	$400,5^{10,12}$ (238,3; 620,3)	$540,0^{\#,10}$ (452,3; 621,3)
ООБ	$413,9^{11,12}$ (269,1; 547,3)	$562,0^{\#,11}$ (452,0; 675,8)
Пневмония	$1453,0^{11,12,*}$ (893,5; 1867,0)	$896,0^{\#,*}$ (565,5; 1238,5)
Контр. группа	345,5 (232,9; 428,2)	

Примечание: $p<0,008$, критерий Манна – Уитни между показателями пациентов: [1] – с ОНФ и ООЛТ, [2] – с ОНФ и ООБ, [3] – с ОНФ и пневмонией, [4] – с ОЛТ и ООЛТ, [5] – с ОЛТ и ООБ, [6] – с ОЛТ и пневмонией, [7] – с ОБ и ООЛТ, [8] – с ОБ и ООБ, [9] – с ОБ и пневмонией, [10] – с ООЛТ и пневмонией, [11] – с ООБ и пневмонией; [*] – $p<0,05$, критерий Манна – Уитни между показателями пациентов с ОРВИ и детей контрольной группы; [#] – $p<0,05$, критерий Уилкоксона между показателями одной группы в динамике; [12] – $p<0,001$, критерий Краскела – Уоллиса при множественном межгрупповом сравнении показателей больных шести групп с различными синдромами ОРВИ.

При дальнейших апостериорных сравнениях медиан кортизола у детей с ОРВИ выявлено, что в группах с ОНФ, ОЛТ и ОБ уровень кортизола не имел статистически значимых межгрупповых различий ($p>0,05$) и был выше показателей больных с ООБ и ООЛТ ($p<0,008$) и ниже показателя пациентов с

пневмонией (p<0,008), а также повышался в 1,5–2 раза по сравнению с контрольной группой (p<0,05). Уровни гормонов щитовидной железы и ТТГ соответствовали показателям контрольной группы и также не имели межгрупповых отличий (p>0,05), что позволило объединить пациентов с ОНФ, ОЛТ и ОБ в одну группу (Таблица 3). Баланс гормонов у детей этой группы соответствовал адекватной реакции эндокринной системы на инфекционный процесс, поэтому нами предложено расценить вариант процесса адаптации при данных синдромах как реактивный.

Таблица 3 – Динамика уровней ТТГ, $T_{3св.}$, $T_{4св.}$ в зависимости от ведущего топического катарально-респираторного синдрома у детей с ОРВИ

Синдром ОРВИ	ТТГ, мМЕ/л		$T_{3св.}$, пмоль/л		$T_{4св.}$, пмоль/л	
	поступление	выписка	поступление	выписка	поступление	выписка
ОНФ	1,9(1,5; 2,2)	1,8(1,2; 1,9)	4,8(4,1; 5,6)	4,8(4,2; 5,0)	17,0(15,0; 19,2)	15,9(13,6; 17,5)
ОЛТ	1,8(1,4; 2,6)	1,7(1,2; 2,5)	5,2(4,6; 6,1)	5,0(4,8; 5,2)	15,6(14,5; 16,8)	16,8(16,0; 19,6)
ОБ	2,0(1,5; 3,1)	1,9(1,6; 2,5)	4,3(3,9; 5,5)	4,6(4,1; 5,0)	16,2(14,8; 17,4)	17,0(15,4; 19,0)
ООЛТ	2,2(1,6; 2,3)	1,9(1,3; 2,1)	4,5(4,1; 5,7)	4,6(4,3; 5,2)	16,3(14,3; 18,6)	17,0(14,7; 18,9)
ООБ	2,2(1,9; 2,6)	1,9(1,6; 2,3)	5,6(4,9; 6,0)	4,9(4,2; 5,2)	16,2(13,8; 17,8)	16,5(14,8; 17,9)
Пневмония	$2,9^{*,1,2,3,4,5}$ (2,1; 3,5)	$2,1^{\#}$ (1,6; 2,8)	$4,0^{*,1,2,3,4,5,\#}$ (3,3; 4,6)	$4,9^{\#}$ (4,3; 5,3)	15,4 (13,2; 17,8)	16,8 (15,2; 18,4)
Контр.группа	2,1(1,7; 2,5)		4,9(4,6; 6,0)		15,8(14,5; 16,8)	

Примечание: p<0,008, критерий Манна–Уитни между показателями пациентов: [1] – с ОНФ и пневмонией, [2]– с ОЛТ и пневмонией, [3] – с ОБ и пневмонией, [4]– с ООЛТ и пневмонией, [5] – с ООБ и пневмонией; [*]– p<0,05, критерий Манна–Уитни между показателями больных с ОРВИ и детей контрольной группы; [#]–p<0,05, критерий Уилкоксона между показателями одной группы в динамике.

У детей с ООЛТ и ООБ уровни изучаемых гормонов (кортизол, ТТГ, $T_{3св.}$, $T_{4св.}$) оставались в пределах значений контрольной группы (p>0,05) и не имели межгрупповых статистических отличий (p>0,05), что позволило объединить больных с ООЛТ и ООБ в одну группу. Показатели кортизола у больных с данными синдромами были значимо ниже (в 1,5–2 раза, p<0,008), чем у пациентов с ОНФ, ОЛТ и ОБ, и намного ниже (в 3–4 раза, p<0,008), чем у больных пневмонией (Таблица 2, 3). Отсутствие реакции эндокринной системы на инфекционный процесс у детей с ООЛТ и ООБ мы расценили как гипореактивный вариант процесса адаптации при ОРВИ.

Наиболее выраженная реакция эндокринной системы отмечалась у больных с пневмонией. Уровень кортизола у этих пациентов превышал в 3–4 раза показатели контрольной группы и в 2–3 раза показатели кортизола у детей с другими катарально-респираторными синдромами ОРВИ (p<0,008). Кроме надпочечников у детей с пневмонией в адаптационный процесс включалась щитовидная железа с развитием транзиторного гипотиреоидного синдрома (синдром низкого T_3). Уровень $T_{3св.}$ в этой группе пациентов был значимо ниже, чем у больных с остальными синдромами (p<0,008). Уровень ТТГ у детей с

пневмонией статистически значимо увеличивался по сравнению с таковым у больных других групп (p<0,008) (Таблица 2, 3). Выявленные изменения уровня кортизола, ТТГ и $Т_{3св.}$ у детей с пневмонией позволили расценить реакцию эндокринной системы как гиперреактивный вариант процесса адаптации. Результаты исследования уровня гормонов в зависимости от вариантов адаптационного процесса проиллюстрированы на рисунке 2.

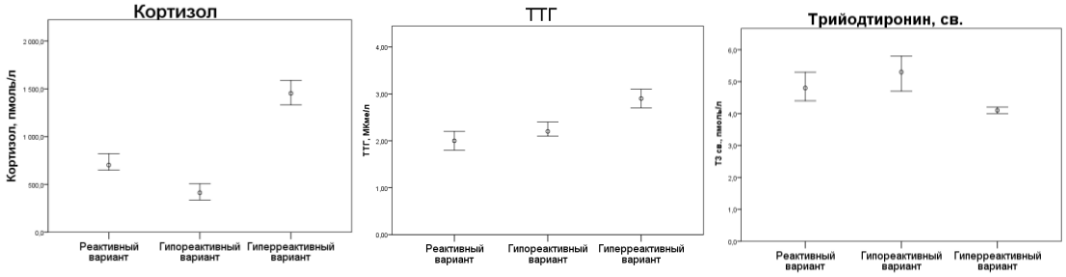


Рисунок 2 – Уровни кортизола, ТТГ, $Т_{3св.}$ в зависимости от варианта процесса адаптации у детей с ОРВИ

При каждом варианте процесса адаптации произведен расчет пороговых значений уровня гормонов (Рисунок 3). Гипореактивный вариант процесса адаптации развивался при уровне кортизола менее 491,8 нмоль/л (AUC=0,83 (p<0,05) с 95% ДИ: 0,98-0,99; Se 80,1%, Sp 62,9%). Гиперреактивный вариант процесса адаптации характеризовался повышением уровня кортизола более 784,2 нмоль/л (AUC=0,82 (p<0,05) с 95% ДИ: 0,74-0,92; Se 80,9%, Sp 68,3%) и снижением уровня $Т_{3св.}$ менее 3,9 пмоль/л (AUC=0,70 (p<0,05) с 95%ДИ: 0,64 – 0,77; Se 81,7%, Sp 39,3%).

При уровне кортизола≤491,8 нмоль/л относительный риск развития гипореактивного варианта процесса адаптации у детей с ОРВИ увеличивался в 4,1 раза (RR=4,1; 95% ДИ: 2,63–6,37; Se 62,9%, Sp 81,1%). При уровне кортизола более 784,2 нмоль/л риск развития гиперреактивного варианта повышался в 4,7 раза (RR=4,7; 95% ДИ:2,97–7,60; Se 80,1%, Sp 70,1%).

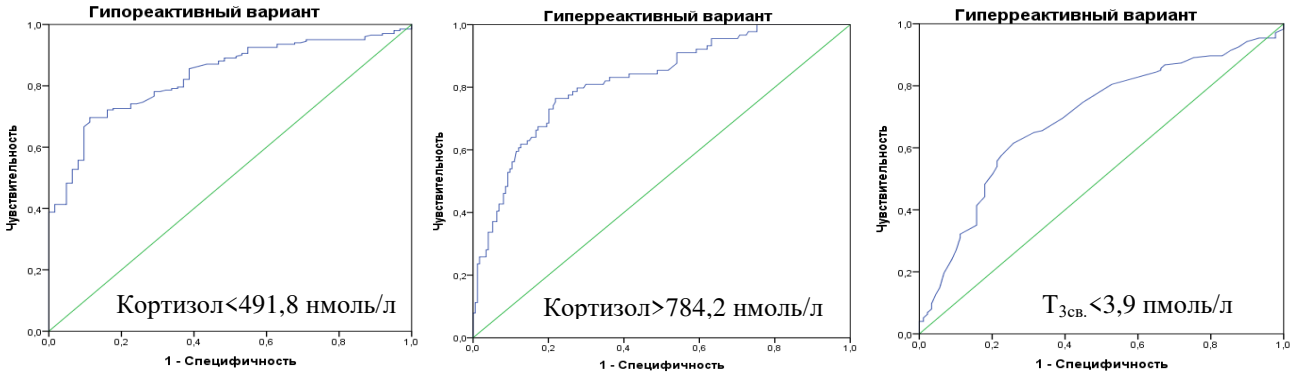


Рисунок 3 – Результаты ROC-анализа уровня кортизола и $Т_{3св.}$ как маркеров вариантов процесса адаптации у детей с ОРВИ

Учитывая значимое влияние на процесс адаптации уровня кортизола и $Т_{3св.}$, разработан кортизоло-тиреоидный индекс (КТИ).

$$КТИ = \frac{\text{Уровень кортизола (нмоль/л)}}{\text{Уровень } T_{3св.} \text{ (пмоль/л)}}$$

Уровень КТИ у детей с ОРВИ статистически значимо изменялся в зависимости от варианта процесса адаптации (p<0,001) (Рисунок 4).

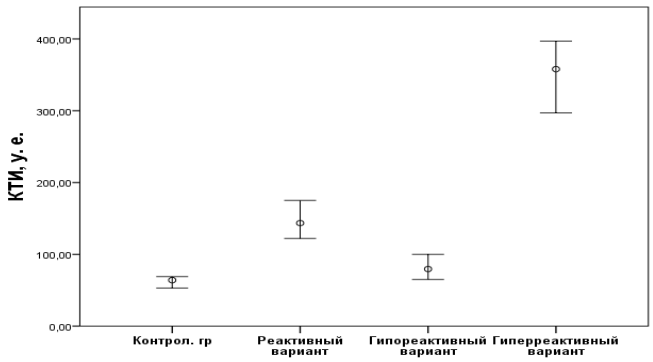


Рисунок 4 – Уровень КТИ в зависимости от варианта процесса адаптации у детей с ОРВИ

При гипореактивном варианте показатели КТИ соответствовали диапазону 102>КТИ>79,5 (AUC=0,82, 95%ДИ: 0,76–0,87; p<0,001; Se 80,6%, Sp 66,1%), при гиперреактивном варианте КТИ был выше 192,0 (AUC=0,85, 95%ДИ: 0,80–0,87; p<0,0001; Se 80,9%, Sp 74,4%)

Для подтверждения выдвинутой гипотезы на основании установленных пороговых значений уровней кортизола, $T_{3св.}$ и КТИ определена и проанализирована частота вариантов процесса адаптации у больных с различными топическими катарально-респираторными синдромами при ОРВИ. Реактивный вариант процесса адаптации преобладал у детей с ОНФ (73%), ОЛТ (76%) и ОБ (69%) (p<0,05). Гипореактивный вариант чаще регистрировался у больных с ООЛТ (63%) и ООБ (74%) (p<0,05). Гиперреактивный вариант формировался у 81% пациентов с пневмонией (p<0,05).

Оценка характера изменения показателей сывороточных цитокинов (ИФН-α, ИФН-ɣ, ИЛ-1β) при различных вариантах процесса адаптации у детей с ОРВИ

Динамика уровня сывороточных цитокинов отражена в таблице 4. При попарном сравнении медиан цитокинов установлено, что гипореактивный вариант процесса адаптации отличался самым низким уровнем ИНФ-α и высоким уровнем ИНФ-γ (p<0,017). Гиперреактивный вариант характеризовался самым высоким уровнем ИНФ-α, ИЛ-1β и самым низким уровнем ИНФ-γ (p<0,017). При реактивном варианте отмечалось синхронное повышение этих показателей по сравнению с таковыми у контрольной группы (p<0,05) и при других вариантах процесса адаптации (p<0,017), что соответствует физиологическому ответу на внедрение вирусных агентов (Таблица 4).

Таблица 4 – Динамика уровня сывороточных ИФН-α, ИФН-γ и ИЛ-1β у детей с ОРВИ в зависимости от варианта процесса адаптации

Показатель, пг/мл 1-поступление, 2-выписка	Варианты процесса адаптации			Контрольная группа N=60
	Реактивный N=112	Гипореактивный N=62	Гиперреактивный N=89	
ИЛ-1β_1	3,5^{*,2} (2,2; 5,9)	4,2^{*,3} (2,0; 6,2)	6,4^{*,2,3} (2,9; 8,9)	2,1* (1,4; 3,0)
ИЛ-1β_2	2,2^{1,2} (1,3; 3,2)	3,0^{1,3} (2,0; 5,0)	5,0^{*,2,3} (2,6; 7,2)	
ИФН-α_1	8,6^{*,1,2} (6,0; 11,1)	4,6^{*,1,3} (3,3; 7,3)	12,0^{*,2,3} (11,0; 14,1)	3,5 (2,8; 4,8)
ИФН-α_2	5,9^{*,1,2} (4,2; 7,6)	7,6^{*,1,3} (5,3; 9,5)	11,0^{*,2,3} (8,4; 13,3)	
ИФН-γ_1	22,4^{*,1,2} (15,9; 31,2)	15,6^{*,3} (12,3; 24,6)	7,9^{*,2,3} (5,9; 12,6)	2,5* (1,7; 4,5)
ИФН-γ_2	9,3^{*,2} (4,8; 14,7)	11,2^{*,3} (6,1; 13,7)	4,8^{*,2,3} (3,6; 7,5)	

Примечание: * – p<0,05, критерий Манна – Уитни между показателями детей с ОРВИ и контрольной группы; p<0,017, критерий Манна – Уитни с поправкой по методу Бонферрони между показателями пациентов с различными вариантами процесса адаптации: ^{1} – реактивный и гипореактивный, ^{2} – реактивный и гиперреактивный, ^{3} – гипореактивный и гиперреактивный; $^{\#}$ – p<0,05, критерий Уилкоксона между показателями одной группы в динамике.

Гипореактивный вариант процесса адаптации развивался при уровне ИФН-α менее 6,9 пг/мл (AUC=0,80, 95%ДИ: 0,73–0,86; p<0,0001; Se 80,1%, Sp 67,7%) (Рисунок 5). Относительный риск (RR) развития гипореактивного варианта процесса адаптации у детей с уровнем ИФН-α≤6,9 пг/мл увеличивался в 4,6 раза по сравнению с пациентами с уровнем ИФН-α более 6,9 пг/мл (RR=4,6; 95%ДИ: 2,89–7,43; Se 69,4%, Sp 79,1%).

Гиперреактивный вариант развивался при уровне ИФН-ɣ менее 13,2 пг/мл (AUC=0,85, 95%ДИ: 0,8–0,9; p<0,0001; Se 80,5%, Sp 78,7%), ИФН-α более 10,8 пг/мл (AUC=0,83, 95%ДИ: 0,78–0,88; p<0,0001; Se 80,9%, Sp 79,9%) (Рисунок 5). У больных с уровнем ИНФ-ɣ≤13,2 пг/мл риск развития гиперреактивного варианта повышается в 5,6 раза (RR=5,6; 95% ДИ:3,53–8,78; Se 79,8% Sp 78,2%). У детей с уровнем ИНФ-α более 10,8 пг/мл риск развития гиперреактивного варианта повышается в 5,9 раза (RR=5,9; 95% ДИ:3,69–9,41; Se 80,9% Sp 78,2%).

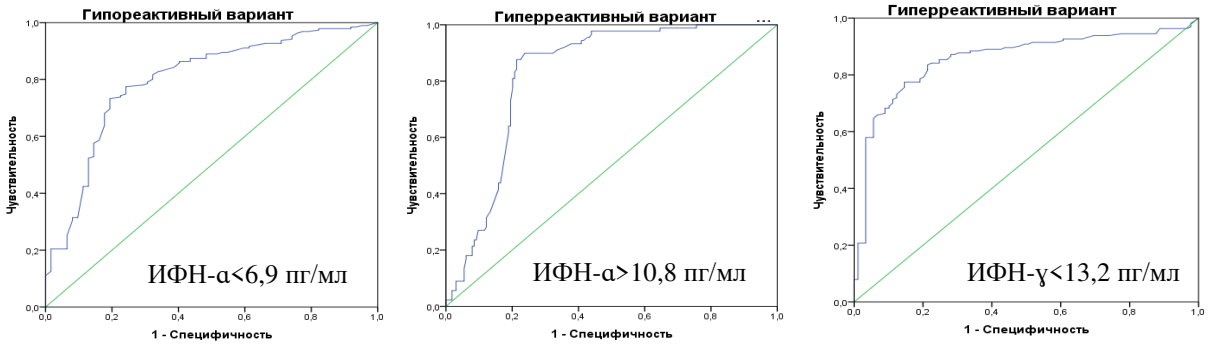


Рисунок 5 – Результаты ROC-анализа ИФН-α и ИФН-ɣ как маркеров вариантов процесса адаптации у детей с ОРВИ

Взаимосвязь изменения показателей гормонально-цитокинового контура подтверждается наличием прямой статистически значимой корреляции между уровнями ИФН-α и кортизола (r=0,46, p=0,001, N=263), обратной статистически

значимой корреляции между уровнями ИФН-ɣ и кортизола (r = – 0,29, p=0,001, N=263) и уровнями ИФН-α и $T_{3св.}$ (r = – 0,23, p=0,002, N= 263).

Среди исследуемых индексов системного воспаления отмечалось повышение SII, SIRI, AISI (p<0,05) только при гиперреактивном варианте процесса адаптации у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией. Повышение индекса системного иммунного воспаления SII более 388,1 (AUC=0,71 p<0,05; Se 83,7%, Sp 47,5%), индекса системного воспалительного ответа SIRI более 9,7 (AUC=0,64 p<0,05; Se 81,6%, Sp 46,1%), совокупного системного индекса воспаления AISI более 2457,2 (AUC=0,70 p<0,05; Se 81,6%, Sp 45,1%) позволяют заподозрить развитие вирусно-бактериальной пневмонии у детей с ОРВИ.

Таким образом, были установлены маркеры и их пороговые значения при различных вариантах процесса адаптации: кортизол, ТТГ, $T_{3св.}$, КТИ, ИНФ-α, ИФН-ɣ (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели пороговых значений маркеров вариантов процесса адаптации у детей с ОРВИ

Реактивный вариант (ОНФ, ОЛТ, ОБ)	Гипореактивный вариант (ООЛТ, ООБ)	Гиперреактивный вариант (пневмония)
кортизол>491,8 нмоль/л, 192>КТИ>102,0, 10,8>ИФН-α>6,9 пг/мл	кортизол <491,8 нмоль/л, КТИ<102, ИФН-α<6,9 пг/мл	кортизол>784,2 нмоль/л, $T_{3св.}$<3,9 пмоль/л, КТИ>192,0, ИФН-α>10,8 пг/мл, ИФН-ɣ<13,2 пг/мл

Алгоритм персонализированной тактики ведения детей с ОРВИ с учетом варианта процесса адаптации

Учитывая снижение уровня сывороточного ИНФ-α≤6,9 пг/мл у детей с гипореактивным вариантом процесса адаптации, разработана классификационная модель для выявления этих больных и дифференцированного подхода к назначению препаратов рекомбинантного ИФН-α2b (Рисунок 6).

С помощью компьютерной программы для построения классификационных моделей (Свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2025691373 от 13.11.25 г.) создана модель дерева решений на основе клинических данных и показателей общего анализа крови. Для обучения модели был подготовлен датасет с клиническими и лабораторными показателями обследованных больных (N=263), включающий столбец, содержащий целевой признак «низкий уровень ИФН-α» (0 — ИФН-α>6,9 пг/мл, 1 — ИФН-α≤6,9 пг/мл). Для кросс-валидации модели использован метод hold-out, при котором для построения классификационной модели программа случайным образом формирует обучающую выборку из 197-и пациентов, а затем созданный алгоритм принятия решений проверяется на тестовой выборке, включающей 66 детей с ОРВИ, что позволяет исключить переобучение модели.

Наиболее значимые признаки в модели были – возраст ребенка, наличие обструктивного синдрома дыхательных путей или пневмонии, количество тромбоцитов и лейкоцитов в общем анализе крови, уровни индекса соотношения лимфоцитов и гранулоцитов (ИСЛиГ) и ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу (Рисунок 6).

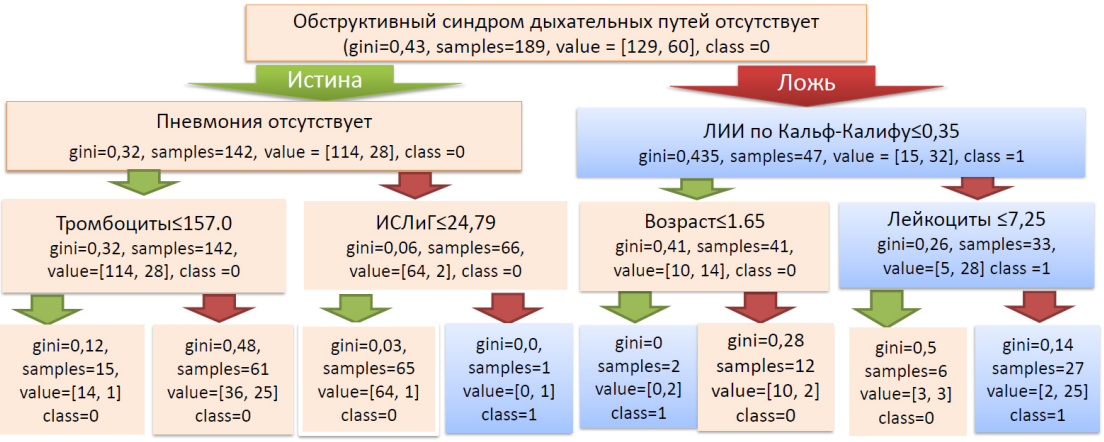


Рисунок 6 – Дерево решений для классификационной модели для выявления детей с низким уровнем сывороточного ИФН-α при ОРВИ

Площадь под кривой (AUC) для обучающей выборки модели составила AUC=0,89, для тестовой выборки – AUC=0,80, т.е. тестовая выборка позволила верно прогнозировать низкий уровень ИФН-α у 80% пациентов. На основе показателей матрицы соответствия рассчитаны метрики эффективности модели. Для обучающей выборки эти показатели имели следующие значения: Accuracy 80,7%, PPV 86,8%, NPV 67,2%, Se 85,5%, Sp69,5%. Для тестовой выборки составили Accuracy 78,7%, PPV 84,8%, NPV 65,0%, Se 84,8%, Sp 65,0%. Большинство характеристик полученной модели имеют значение более 81,0%, что свидетельствует о ее приемлемой точности.

С помощью той же компьютерной программы (Свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2025691373 от 13.11.25 г.) создана модель дерева решений для прогнозирования развития вирусно-бактериальной пневмонии у детей с ОРВИ (Рисунок 7). Для обучения модели был подготовлен датасет с клиническими и лабораторными показателями обследованных пациентов (N=263), включающий столбец, содержащий целевой признак (0 – отсутствие, 1 – наличие вирусно-бактериальной пневмонии). Для кросс-валидации модели использован метод hold-out, при котором программа случайным образом формирует обучающую выборку из 197-и пациентов, а затем созданный алгоритм принятия решений проверяется на тестовой выборке, включающей 66 детей с ОРВИ.

Наиболее значимыми признаками в модели были – длительность лихорадки, уровень лейкоцитов, СРБ, доля палочкоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС) в общем анализе крови, индекс соотношения СОЭ и лейкоцитов (ИССиЛ) (Рисунок 7).

Площадь под кривой (AUC) для обучающей выборки модели составила AUC=0,93, для тестовой выборки – AUC=0,81, т. е. тестовая выборка позволила верно прогнозировать развитие вирусно-бактериальной пневмонии у 81% пациентов. На основе показателей матрицы соответствия рассчитаны метрики эффективности модели. Для обучающей выборки эти показатели имели следующие значения: Accuracy 92,9%, PPV 95,0%, NPV 83,8%, Se 96,2%, Sp79,5%. Для тестовой выборки составили Accuracy 92,4%, PPV 85,0%, NPV 69,2%, Se 92,9%, Sp 90,0%. Большинство характеристик полученной модели имеют значение более 81,0%, что свидетельствует о ее приемлемой точности.

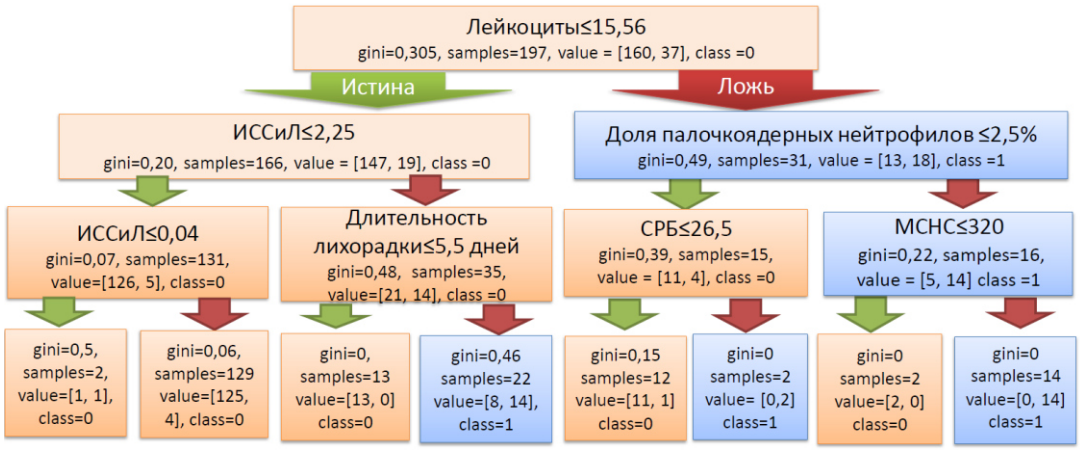


Рисунок 7 – Дерево решений для классификационной модели прогнозирования вирусно-бактериальной пневмонии у детей с ОРВИ

Для практического применения созданных классификационных моделей разработана компьютерная программа (Свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2025692023 от 19.11.25 г.), позволяющая врачу получать прогноз для конкретного больного.

На основе результатов исследования создан алгоритм ведения детей с ОРВИ в зависимости от варианта адаптации (Рисунок 8). Детям с реактивным вариантом процесса адаптации, протекающим с клиническими синдромами острый назофарингит, острый ларинготрахеит, острый бронхит проводится стандартная терапия ОРВИ согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ.

Пациентам с гипореактивным вариантом процесса адаптации с развитием острого обструктивного ларингита и острого обструктивного бронхита рекомендовано рассмотреть включение в терапию препарата рекомбинантного ИФН-α2b и глюкокортикостероидов (ГКС) в острый период ОРВИ. Для выявления больных с низким уровнем ИФН-α возможно применять разработанную компьютерную программу.

Детям с ОРВИ, протекающими с гиперреактивным вариантом процесса адаптации в виде пневмонии, необходимо воздержаться от включения в терапию препаратов рекомбинантного ИФН-α2b. Для раннего прогноза развития вирусно-

бактериальной пневмонии у детей с гиперреактивным вариантом процесса адаптации при ОРВИ и своевременного назначения антибактериальной терапии необходимо использовать разработанную компьютерную программу.

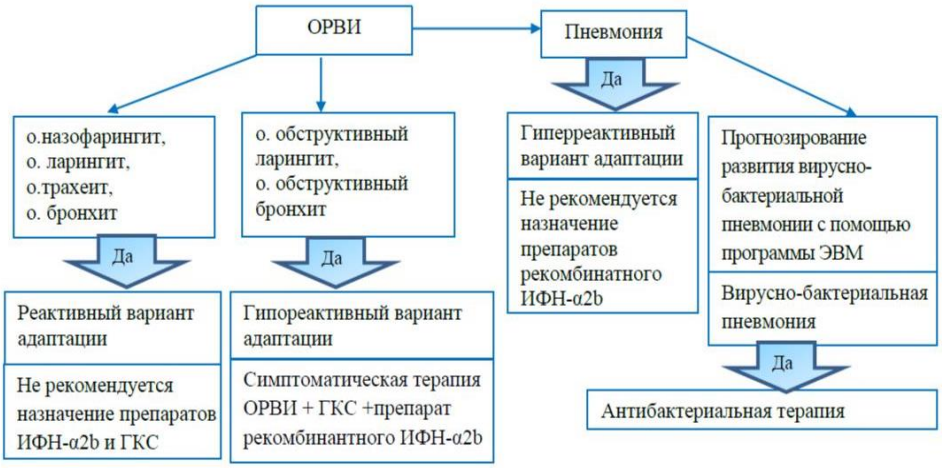


Рисунок 8 – Алгоритм ведения детей с ОРВИ с учетом варианта адаптации

Полученные результаты позволили сформулировать следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. Процесс адаптации у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями сопровождается гормональными изменениями. В зависимости от реакции эндокринной системы установлены три варианта процесса адаптации: реактивный, гипореактивный и гиперреактивный.

2. Реактивный вариант процесса адаптации развивался у детей при остром назофарингите в 73%, остром ларинготрахеите в 76%, остром бронхите в 69% случаев и характеризовался значениями уровня кортизола 491,8<кортизол<784,2 нмоль/л, кортизоло-тиреоидного индекса 102<КТИ<192, уровнями ТТГ 1,9 (1,5; 2,7) мМЕ/л, $Т_{3св.}$ 4,6 (4,1; 5,5) пмоль/л, $Т_{4св.}$ 16,3 (14,6; 17,7) пмоль/л. Гипореактивный вариант наблюдался при остром обструктивном ларингите в 63%, остром обструктивном бронхите в 74% случаев и характеризовался снижением уровня кортизола менее 491,8 нмоль/л, КТИ ниже 102, уровнями ТТГ 2,2 (1,7; 2,5) мМЕ/л, $Т_{3св.}$ 5,3 (4,3; 6,0) пмоль/л, $Т_{4св.}$ 16,3 (14,1; 17,8) пмоль/л. Гиперреактивный вариант формировался у 81% детей с пневмонией и характеризовался повышением уровней кортизола более 784,2 нмоль/л, КТИ более 192, ТТГ до 2,9 (2,1; 3,5) мМЕ/л, снижением $Т_{3св.}$ менее 3,9 пмоль/л и уровнем $Т_{4св.}$ 15,4 (13,2; 17,8) пмоль/л.

3. При реактивном варианте процесса адаптации, уровень сывороточного ИФН-α соответствовал диапазону от 6,9 до 10,8 пг/мл. Для гипореактивного варианта был характерен более низкий уровень ИФН-α менее 6,9 пг/мл. Гиперреактивный вариант процесса адаптации сопровождался повышением уровня сывороточного ИФН-α более 10,8 пг/мл и ИЛ-1β до 6,4 (2,9; 8,9) пг/мл, снижением уровня сывороточного ИФН-ɣ менее 13,2 пг/мл.

4. Значимые сдвиги интегральных индексов установлены только для гиперреактивного варианта процесса адаптации с развитием вирусно-бактериальной пневмонии. Для нее было характерно повышение индексов системного воспаления с пороговыми значениями для индекса системного иммунного воспаления (SII) более 388,1, индекса системного воспалительного ответа (SIRI) более 9,7 и совокупного системного индекса воспаления (AISI) более 2457,2.

5. Для выявления детей с низким уровнем ИФН-α при ОРВИ разработана классификационная модель на основе общепринятых клинико-лабораторных показателей пациента для персонализированного подхода к назначению препаратов рекомбинантного ИФН-α2b .

6. Представлен алгоритм персонализированной тактики ведения детей с ОРВИ при различных вариантах процесса адаптации. Предложена классификационная модель и компьютерная программа для прогнозирования вирусно-бактериальной пневмонии у детей с ОРВИ на основе клинико-лабораторных показателей пациента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать разработанную компьютерную программу как способ прогнозирования вирусно-бактериальной пневмонии, а также для выявления детей с низким уровнем сывороточного ИФН-α при ОРВИ.

2. Целесообразно применять кортизоло-тиреоидный индекс для прогнозирования развития обструктивного синдрома дыхательных путей и пневмонии у детей с ОРВИ (КТИ менее 102 свидетельствует о развитии обструктивного синдрома дыхательных путей, КТИ более 192 соответствует развитию пневмонии).

3. Повышение индекса системного иммунного воспаления (SII) более 388,1, индекса системного воспалительного ответа (SIRI) более 9,7 и совокупного системного индекса воспаления (AISI) более 2457,2 у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями служит дополнительным критерием для прогнозирования развитии вирусно-бактериальной пневмонии и свидетельствует о необходимости решить вопрос о назначении антибактериальной терапии.

4. Детям с обструктивным синдромом дыхательных путей при ОРВИ следует рассмотреть прием препарата рекомбинантного ИФН-α2b стандартным курсом в стандартной возрастной дозировке.

5. Рекомендуется использовать разработанный алгоритм ведения детей с ОРВИ с учетом варианта процесса адаптации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Заложенные в диссертационном исследовании идеи и концепции нуждаются в дальнейшей разработке. Имеется необходимость в изучении уровня кортизола, гормонов щитовидной железы и ТТГ в качестве критериев адаптации к другим инфекционным заболеваниям. Важно совершенствовать подходы к диагностике тяжелых форм ОРВИ с использованием уровня гормонов и цитокинов. Нуждаются в дальнейшем изучении аспекты патогенеза инфекционных заболеваний для выявления критериев, определяющих показания для применения заместительной терапии препаратами глюкокортикостероидов, рекомбинантного ИФН-α2b и ИФН-γ у детей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Состояние гипофизарно-тиреоидной системы у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями / Т.Н. Малюгина, Н.В. Малинина, Е.В. Михайлова // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13. – № 2. – С. 39-45.

2. Показатели цитокинового статуса и уровня гормонов щитовидной железы у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями / Н.В. Малинина, Т.Н. Малюгина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т.14. – №1. – С.61-65.

3. Уровень кортизола как маркер процессов адаптации у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями / Т.Н. Малюгина, Н.В. Малинина, А.П. Аверьянов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т.14. – №4. – С. 646-650.

4. Опыт применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b для профилактики ОРВИ в период сезонного подъема заболеваемости / Е.В. Михайлова, Т.Н. Малюгина, Д.Ю. Левин, А. Ю. Сердюков, М.А. Матвеева, П.А. Железников, Н.В. Малинина // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14. – № 6. – С. 78-82.

5. Синдром нетиреоидного заболевания у детей с ОРВИ / Н.В. Малинина, Т.Н. Малюгина, М.А. Матвеева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т.66. – № 4. – С. 312.

6. Уровень ТТГ как маркер тяжелого течения ОРВИ у госпитализированных детей / Н.В. Малинина, Т.Н. Малюгина, П.А. Железников, А.О. Федотова // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20. – № 1S. – С. 62-63.

7. Изменение уровня интерферонов у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями / Н.В. Малинина, Т.Н. Малюгина // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14. – № 4 S1. – С. 64.

8. ОРВИ у детей. Всем ли необходима интерферонотерапия? / Н.В. Малинина, Т.Н. Малюгина, В.В. Печенкин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67. – № 4. – С. 240.
9. Влияние лихорадки на уровень интерферонов у детей с ОРВИ / Н.В. Малинина, Т.Н. Малюгина, В.В. Печенкин, М.А. Матвеева // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14. – № 4 S2. – С. 48-49.
10. Вопросы адаптации у детей с ОРВИ / Н.В. Малинина, Т.Н. Малюгина / Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14. – № 5 S2. – С. 49-50.
11. Варианты адаптационных реакций у детей с острыми респираторными инфекциями / Н.В. Малинина, Т.Н. Малюгина // Практическая медицина. – 2024. – Т. 22. – № 1. – С. 84-87.
12. Факторы риска развития обструктивного синдрома у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями / Н.В. Малинина, Т.Н. Малюгина // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2024. – Т. 8. – № 11. – С. 631-634.
13. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2025621540 Российская Федерация. База данных клинико-лабораторных характеристик процесса адаптации у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями: заявл. 01.04.2025: опубл. 04.04.2025 / Н.В. Малинина.
14. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2025691373 Российская Федерация. Система построения классификационных моделей для прогнозирования нарушения адаптации у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями: заявл. 06.11.2025: опубл. 13.11.2025 / Н.В. Малинина.
15. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2025692023 Российская Федерация. Программа для прогнозирования нарушения адаптации у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями: заявл. 06.11.2025: опубл. 19.11.2025 / Н.В. Малинина.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИЛ – интерлейкин
ИСЛиГ – индекс соотношения лимфоцитов и гранулоцитов
ИССиЛ – индекс соотношения СОЭ и лейкоцитов
ИФН – интерферон
ИХА – иммуно-хроматографический анализ
КТИ – кортизоло-тиреоидный индекс
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
ОБ – острый бронхит
ОЛТ – острый ларинготрахеит
ОНФ – острый назофарингит

ООБ – острый обструктивный бронхит
ООЛТ – острый обструктивный ларингит
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
Accuracy – точность
AISI (Aggregate Inflammation Systemic Index) – совокупный системный индекс воспаления
NPV – отрицательная прогностическая ценность модели
PPV – положительная прогностическая ценность модели
RR – относительный риск
Se – чувствительность
SII (Systemic Inflammation Index) – индекс системного иммунного воспаления
SIRI (Systemic Inflammation Response Index) – индекс системного воспалительного ответа
Sp – специфичность