ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
В.И. РАЗУМОВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МАЛИНИНА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА

Клинико-лабораторная характеристика процесса адаптации у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Малюгина Татьяна Николаевна

Саратов – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…….....4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…….....12
1.1. Эпидемиологические особенности ОРВИ на современном этапе ……12
1.2. Клинические особенности аденовирусной, парагриппозной и РС-вирусной инфекции на современном этапе……..14
1.3. Современные представления об адаптации, стрессе и общем адаптационном синдроме……..….....20
1.4. Роль гормонов в адаптационном процессе при острых инфекционных заболеваниях.....23
1.5. Значение цитокинов в патогенезе ОРВИ……..……...27
1.6. Характер изменения гематологических показателей у детей с ОРВИ.....32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…….....38
2.1. Объекты и дизайн исследования ……....38
2.2. Методы исследования……..…….....42
2.2.1. Клинико-анамнестический метод……..42
2.2.2. Общеклинические лабораторные и инструментальные методы исследования…….……...….....44
2.2.3. Специальные лабораторные исследования……..….....49
2.2.4. Методы статистического анализа результатов исследования……52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ……..57
3.1. Общая характеристика участников исследования ……....57
3.2. Исследование гормональных показателей у детей с ОРВИ……...68
3.3. Оценка характера изменения показателей сывороточных цитокинов (ИФН-α, ИФН-ɣ, ИЛ-1β) при различных вариантах процесса адаптации у детей с ОРВИ…….....79
3.4. Изменения интегральных гематологических индексов, индексов системного воспаления у детей с ОРВИ в зависимости от варианта процесса адаптации.....…...82
3.5. Разработка классификационной модели для выявления детей с низким уровнем сывороточного ИФН-α при ОРВИ……...…….89

3.6. Разработка классификационной модели для прогнозирования вирусно-бактериальной пневмонии у детей …….…….94
3.7. Алгоритм персонализированной тактики ведения детей с ОРВИ с учетом варианта процесса адаптации ……..…….……..……..99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….....…….....101
ВЫВОДЫ…….....112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….....114
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ…….....115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ……...116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….....118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

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 [37]. 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 [127, 171, 176]. Поскольку доля ОРВИ составляет почти 90% среди всей инфекционной патологии, вопросы эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения этих инфекций привлекают к себе пристальное внимание ученых [23, 53, 62, 72, 176, 179, 184]. Большой пласт научной литературы охватывает клинические проявления ОРВИ с подробным описанием развивающихся катарально-респираторных синдромов [75, 76, 140]. Немало исследований посвящено иммунологическим аспектам ОРВИ у детей [52, 101, 112, 165, 390, 188]. Современная наука предлагает рассматривать иммунологический процесс при ОРВИ с учетом реакции эндокринной системы [5, 83]. 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 [37]. Основы учения об адаптации заложены в трудах Г. Селье [117, 172, 173] и продолжены другими учеными [13, 19, 33, 37, 74, 87]. 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 [3, 6, 30, 43, 70]. Однако в доступных источниках литературы имеется ограниченное количество исследований, изучающих гормональный статус у детей с ОРВИ [3, 39, 40, 42, 44, 70, 110].

Процесс адаптации при ОРВИ невозможен без участия цитокинов [7, 40, 47, 53, 56, 69, 91, 106, 116, 122, 131, 140, 147, 153, 165, 181, 182]. ИФН-α обладает противовирусной активностью [7, 47, 69, 153, 181]. ИФН-γ оказывает иммуномодулирующее действие, стимулируя клеточное звено иммунитета и, следовательно, антибактериальную защиту, необходимую при бактериальных осложнениях ОРВИ у детей [91, 106, 153]. Интерлейкин-1β (ИЛ-1β), обладая провоспалительным действием, активирует Т- и В-лимфоциты, индуцирует синтез белков острой фазы [89]. Доказано, что недостаточный уровень провоспалительных цитокинов может привести к тяжелым осложнениям, а чрезмерная выработка – к опасному для жизни повреждению легких [39, 69, 131]. Координатором этого процесса является эндокринная система [3, 34, 66, 67, 70, 71]. Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное действие, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов [3, 34, 70, 125]. Тиреоидные гормоны демонстрируют иммунорегуляторное действие, усиливая реакции гуморального и клеточного иммунитета [38, 66, 70, 78, 81, 104, 120]. Исследования ученых подтверждают ведущую роль кортизола и гормонов гипофизарно-тиреоидной оси в адаптационном процессе к инфекционным заболеваниям [25, 70, 79, 80]. Однако работ, посвященных вопросам адаптации у детей с ОРВИ, в доступной литературе встречается крайне мало [5, 16, 39]. 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, $T_{3св.}$, $T_{4св.}$) 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 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 статистический анализ, 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 соответствующие 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).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические особенности ОРВИ на современном этапе

Заболеваемость гриппом и ОРВИ превышает суммарную заболеваемость всеми остальными инфекциями и составляет до 90% всей инфекционной заболеваемости [2, 23, 24, 26, 51, 52, 62, 72, 73, 85, 106, 116, 127, 165, 171, 176, 179, 184]. В 2024 году в Российской Федерации зарегистрировано 31,4 млн. случаев ОРВИ, переболело 21,5% населения страны [54, 73]. Максимальные показатели выявлены у детей в возрасте до 17 лет [2, 54, 73]. В Саратовской области в 2024 году количество случаев ОРВИ превысило среднероссийский уровень на 23,4% и показатель в Приволжском федеральном округе на 18,6% [17].

Кроме повышенной заболеваемости, ОРВИ являются частой причиной госпитализации и смерти детей до 5 лет [23, 26, 62, 95, 96, 101, 106, 116, 127, 131, 175, 176, 179, 183, 184].

Необходимо отметить, что рост заболеваемости детского населения острыми респираторными инфекциями, как правило, отмечается в осенне-зимний период, являясь причиной более 90% всех обращений за амбулаторной и стационарной помощью [23, 51, 62, 72, 106, 175]. Это наносит существенный экономический ущерб, намного превышающий затраты на лечение и диагностику других инфекционных болезней [24, 26, 73, 85, 127]. В России в 2024 году экономические потери от ОРВИ превысили 816 млрд. рублей, что составляет 79,6% всего ущерба от инфекционных заболеваний [73]. Естественно, максимальные затраты приходятся на лечение госпитализированных пациентов [26, 176].

Среди ОРВИ наиболее тяжелым течением отличаются грипп, аденовирусная инфекция (АДВИ), РС-вирусная (РСВИ) и парагриппозная инфекции (ПГИ) [23, 52, 62, 72, 85, 97, 116, 175, 183].

На фоне ограничительных мер в 2020–2021 году произошло некоторое снижение заболеваемости гриппом и ОРВИ, поскольку эти инфекции имеют схожие пути передачи с вирусом SARS-CoV-2 [24, 97, 109]. Социальное

дистанцирование сыграло решающую роль и в смягчении последствий респираторных инфекций [24, 62, 97, 109, 118]. Вместе с тем, после снятия ограничительных мер, произошел отсроченный всплеск заболеваемости гриппом и ОРВИ [24, 97, 109].

В течение года отмечается одновременная циркуляция нескольких респираторных вирусов гриппа А и В, аденовирусов, вирусов парагриппа, риновирусов, респираторно-синцитиальных вирусов, коронавирусов и др. с периодическим преобладанием одного из них: По данным из различных источников, грипп выявляется у 3,9–47,5% пациентов с ОРВИ, однако доля пациентов с ОРВИ негриппозной этиологии тоже достаточно высока [127, 171]. По данным разных авторов, ПГИ встречается у 10–50% больных ОРВИ, на долю АДВИ приходится 2–51% заболевших, а РСВИ диагностируется у 4–33% пациентов [23, 97, 127, 163, 170, 171, 175, 179, 184, 183, 189].

Осенне-зимний подъем заболеваемости ОРВИ в основном обусловлен возбудителями ПГИ, АДВИ и РСВИ [23, 72, 95, 145, 154, 175, 183]. Однако этиотропные препараты с доказанной эффективностью для лечения больных этими инфекциями отсутствуют [85, 175, 183, 184].

Обязательная специфическая профилактика ПГИ, АДВИ и РСВИ не проводится, что обусловливает всеобщую восприимчивость к ним, особенно в детском возрасте [23, 85, 131, 158, 162, 179].

В настоящее время появились данные о зарегистрированных вакцинах для активной иммунизации с целью профилактики заболеваний нижних дыхательных путей, вызванных РС-вирусом, однако только для лиц в возрасте 60 лет и старше [62, 158]. Единственным направлением иммунопрофилактики РСВИ у детей является пассивная иммунизация моноклональными антителами больных из групп высокого риска тяжелого течения болезни [45, 72, 158, 167, 181].

Еще одной особенностью ОРВИ является возможность персистенции вирусов в организме. В современной литературе встречается информация об идентификации вирусов гриппа, парагриппа, РС-вирусов и аденовирусов в

течение продолжительного времени после острого периода болезни – от 2 недель до нескольких месяцев, особенно у детей, имеющих несостоятельную противовирусную защиту [72, 175], что может стать причиной развития рецидивирующей вирусной инфекции дыхательных путей [185].

Таким образом, гриппозная инфекция имеет сезонность, для неё разработаны специфическая профилактика и этиотропная терапия. Однако в этиологической структуре ОРВИ в остальное время доминируют разные штаммы возбудителей других респираторных вирусов, вакцинопрофилактика и этиотропная терапия в отношении которых отсутствуют, что может способствовать формированию тяжелых форм болезни и развитию осложнений.

1.2. Клинические особенности аденовирусной, парагриппозной и РС-вирусной инфекции на современном этапе

На практике педиатр не может с уверенностью определить этиологию ОРВИ только по клиническим симптомам, особенно в первые дни заболевания, поскольку любой респираторный вирус способен вызывать разнообразные симптомы и проявляться в разной степени тяжести – от легкой до тяжелой форм. [51, 62, 64, 72, 85, 98, 106, 110, 113, 116, 139, 151, 171, 175, 183].

ОРВИ, как правило, протекают со следующими клиническими синдромами согласно МКБ-10 острый назофарингит J00, острый ларингит J04.0, острый ларинготрахеит J04.2, острый обструктивный ларингит J05.0, острый бронхит J20.0, острый обструктивный бронхит J44, вирусная пневмония J12.

В большинстве случаев лабораторная диагностика ОРВИ, особенно в амбулаторных условиях, не проводится, а клинический диагноз устанавливается без этиологической расшифровки [53]. В связи с чем, лечение и тактика зависит от синдрома поражения дыхательных путей.

Аденовирусную инфекцию (АДВИ) вызывают ДНК-содержащие вирусы рода *Mastadenovirus* (аденовирусы млекопитающих) семейства *Adenoviridae*. В состав рода входит 80 видов (серотипов) [98, 163, 175, 183, 189].

У людей выделено более 100 различных серотипов аденовируса [98, 163, 175, 183, 189]. Механизм передачи инфекции – аэрогенный, фекально-оральный, контактный [52, 98, 106, 170, 175, 183]. Пути передачи – воздушно-капельный, пищевой, контактно-бытовой [52, 98, 106, 170, 175, 183].

АДВИ протекает как острое респираторное заболевание в виде ринита, ринофарингита, фарингита, фаринготонзиллита, ринофаринготонзиллита, ларингита, трахеита, бронхита с фебрильной или субфебрильной температурой [15, 65, 85, 98, 106, 145, 163, 175, 183]. На долю АДВИ приходится примерно 5–11% бронхитов и 5–18% бронхиолитов у детей младшего возраста [175].

Наряду с гриппом и РС-вирусной инфекцией АДВИ вносит значительный вклад в возникновение инфекции нижних дыхательных путей у детей и является причиной госпитализации в стационар [175]. Частым осложнением АДВИ, особенно у детей младшего возраста, является пневмония [95, 98, 145, 175, 183]. Нередко возникает патология со стороны лор-органов в виде отитов и гнойных синуситов, а также поражение почек [98, 183].

АДВИ отличается полиморфизмом клинических симптомов и синдромов. Наряду с поражением дыхательных путей в виде инфекции верхних и нижних дыхательных путей, для нее характерно поражение глаз в виде конъюнкивита или кератоконъюнктивита, кишечника в виде энтерита или гастроэнтерита, вовлечение лимфоидной ткани в виде лимфоаденопатии, мезаденита, возможно развитие менингита, энцефалита, миокардита, гепатоспленомегалии и гепатита [85, 106, 145, 170, 175, 183].

Примерно у 20% детей с АДВИ наблюдается острый обструктивный ларингит (ООЛТ), особенностью которого является яркий катаральный синдром с явлениями экссудативного воспаления, начиная с первого дня болезни (85,6%) на фоне умеренных проявлений синдрома интоксикации (87,5%) [75]. Бронхообструктивный синдром чаще возникает у детей с АДВИ старше 5 лет, протекает на фоне фебрильной температуры (73%), выраженной интоксикации, характеризуется ДН I–II степени, отличается приступообразным, влажным

кашлем со скудной, трудно отделяемой мокротой, сочетанием сухих свистящих и разнокалиберных влажных хрипов [15].

Характерной особенностью АДВИ является ее склонность к затяжному (до 1–1,5 месяцев) и рецидивирующему течению, чаще у лиц с ослабленным иммунитетом [85, 98, 145, 170, 175, 183]. По мнению Shieh W. J., затяжное течение АДВИ может проявляться в виде длительной лихорадки с повышением уровня маркеров воспаления [175]. В связи с чем, ряд авторов призывают усилить вирусологический надзор за данной инфекцией, особенно у детей [98, 175, 183].

Возбудители парагриппозной инфекции (ПГИ) РНК-содержащие вирусы, относятся к семейству Paramyxoviridae, выделяют 4 серотипа вирусов парагриппа и 2 подтипа (1, 2, 3, 4a и 4b) [113, 121, 148]. Вирусы HPIV-1 и HPIV-2 вызывают у детей тяжелые ларингиты с отеком и стенозом гортани (ложный круп) [52, 65, 94, 113, 121], серотип HPIV-3 вируса чаще становится причиной инфекций нижних дыхательных путей – бронхиолита и пневмонии [113, 148]. Серотип вируса HPIV-4 в основном поражает детей старшего возраста, вызывая легкое или бессимптомное течение инфекции [113]. ПГИ возникает в любое время года, однако чаще пик заболеваемости регистрируется у детей в феврале–марте [121].

В типичных случаях ПГИ у детей протекает как острая респираторная инфекция, которую клинически трудно отличить от гриппа и других ОРВИ [113, 121]. ПГИ у детей часто проявляется в виде ООЛТ [65, 75, 94, 113, 121, 132]. У большинства детей он развивается внезапно на фоне полного здоровья (65,7%), реже на фоне других катаральных симптомов ОРВИ в вечерние и ночные часы [75, 94, 132]. Стеноз гортани характеризуется появлением у ребенка триады симптомов – «лающего» кашля, осиплости голоса (дисфонии), шумного затрудненного вдоха с инспираторной или смешанной одышкой, которая сопровождается включением вспомогательной дыхательной мускулатуры с раздуванием крыльев носа и втяжением уступчивых мест грудной клетки [59, 65, 75, 94, 132]. ООЛТ относится к жизнеугрожающим состояниям [59, 65, 94, 132]. При нарастании стеноза гортани у ребенка появляются бледность кожных покровов, периоральный цианоз, усиливающийся во время приступа кашля,

развивается гипоксемия, что сопровождается вялостью или возбуждением [94, 132]. Особенностью ПГИ является более частое, чем при других ОРВИ, развитие стеноза гортани I–II степени [75]. Кроме обструктивного ларингита у детей раннего возраста парагрипп в 30–40% случаев проявляется бронхитом, а в 10–15% случаев осложняется пневмонией [148].

Обструктивный бронхит у детей с ПГИ возникает чаще в возрастной группе до 5 лет, протекает на фоне субфебрильной температуры, характеризуется непродолжительным катаральным синдромом и часто сочетается с симптомами ООЛТ [15]. Грубый, лающий, сухой кашель и сухие свистящие хрипы выявляются у 64% детей с ПГИ [15]. В редких случаях ПГИ может протекать в виде бронхиолита у детей первого года жизни [109, 148].

Появляются новые данные о внелегочных проявлениях ПГИ, включая паротит, миокардит, перикардит, инфекции ЦНС [113]. Однако эффективное и доступное этиотропное лечения и вакцинопрофилактика этой вирусной инфекции на сегодняшний день не разработаны [184].

Респираторно-синцитиальная инфекция (РСВИ) – заболевание, вызванное РС-вирусом, который представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Pneumoviridae* [62, 72]. К РС-инфекции наиболее восприимчивы дети от 3–6 мес. до 3 лет [45, 72, 97, 108, 116, 142, 162, 176]. До 70–90 % детей инфицируются РС-вирусом в течение первых лет жизни, но, несмотря на наличие антител в крови, инфекция может повторяться в любом возрасте, поскольку естественная инфекция не обеспечивает длительного иммунитета [23, 45, 72, 131, 162, 167, 181].

Инкубационный период РСВИ обычно составляет 3–6 дней [62, 72]. Клинические проявления инфекции разнообразны и зависят от возраста, особенностей вируса, преморбидного фона и иммунологической реактивности больного [26, 62, 72, 107, 116, 124, 142, 167]. В зависимости от места локализации вирусного поражения дыхательных путей РСВИ может протекать в виде ринофарингита, бронхита, бронхиолита, пневмонии [26, 45, 54, 62, 72, 116]. Особенностью клинической картины РСВИ является поражение нижних

дыхательных путей с развитием бронхиолита [23, 26, 45, 54, 62, 72, 107, 171]. Имея высокую тропность к эпителиальным клеткам бронхиол, РС-вирус является причиной 80% бронхиолитов и 50% пневмоний [23, 62, 72, 124, 136].

Риск инфицирования детей раннего возраста при наличии источника инфекции составляет 42–63% [62, 72]. Особенно тяжело протекает РСВИ у недоношенных детей, у пациентов с бронхолегочной дисплазией, с муковисцидозом, с гемодинамически – значимыми врожденными пороками сердца, с патологией нервной системы, с синдромом Дауна, а также у больных, получающих курсы иммуносупрессивной терапии [23, 26, 45, 62, 72, 108, 124, 142, 146, 176]. По данным Пшеничной Н. Ю., клинические признаки РСВИ у детей в возрасте до одного года включают бронхиолит (регистрация в 12,0–29,4% случаев), пневмонию (в 15,0–23,5% случаев) и обструктивный бронхит (63%) с развитием дыхательной недостаточности I–III степени [62].

Кроме бронхиолита, РС-вирус является причиной 50% госпитализаций детей с диагнозом обструктивный бронхит [15, 62, 72, 176]. Ряд авторов отмечают, что обструктивный синдром при РСВИ, как правило, развивается на фоне субфебрильной температуры [62, 72]. По данным исследования Германовой О. Н. и соавт., обструктивный бронхит при РСВИ у 56% детей отличался тяжелым течением с длительно сохраняющейся одышкой и дыхательной недостаточностью II степени [15]. У 83,3% пациентов с РСВИ преобладал навязчивый, сухой, приступообразный кашель, у 53,3% – отмечались влажные разнокалиберные хрипы [15].

По данным других авторов, у детей раннего возраста РСВИ проявляется острым началом заболевания с повышения температуры, характеризуется слабовыраженной интоксикацией у 89% детей с развитием бронхообструктивного синдрома у 28% пациентов или развитием ООЛТ у 11% детей [72]. По мнению Суховецкой В. Ф. и др., ООЛТ при РСВИ может развиваться как в первые сутки заболевания, так и на более поздних сроках (3–5 сутки) [75]. Особенностью ООЛТ при РСВИ является его развитие на фоне слабо выраженного синдрома интоксикации у 89,7% пациентов, а также его сочетание с поражением нижних

дыхательных путей в виде острого бронхита или острого обструктивного бронхита [75].

У детей старше года и у взрослых РСВИ чаще проявляется в виде пневмонии (35–39%), острого бронхита или обструктивного бронхита (60%) [26, 62, 107]. Однако в этой возрастной группе пациентов возможны легкие формы заболевания в виде острого назофарингита без лихорадки или с повышением температуры тела до субфебрильных цифр, головной боли, слабости [23, 26, 45, 62, 72, 107, 124].

Так же как и вирусы гриппа, РС-вирусы способны повышать восприимчивость дыхательных путей к бактериальной инфекции, повреждая физические барьеры и изменяя иммунный ответ [62, 72, 131, 167].

В последние годы с перенесенной в тяжелой форме РСВИ связывают формирование рецидивирующих обструктивных бронхитов и бронхиальной астмы у 30–40% детей [45, 124, 133, 154, 162, 167, 176]. Ряд исследователей наблюдали эпизоды обструкции в катамнезе у 20–80% детей, перенесших РС-бронхиолит [45, 124]. У детей, имеющих бронхиальную астму, РСВИ может выступать триггером ее обострения [124, 131, 133].

Таким образом, аденовирусная, парагриппозная и РС-вирусная инфекции вызывают однотипные клинические симптомы и синдромы. Все эти инфекции могут протекать с осложнениями в виде дыхательной недостаточности на фоне обструктивного синдрома дыхательных путей (острый обструктивный бронхит, острый обструктивный ларингит) и с развитием пневмонии, требующих немедленного медицинского вмешательства [22, 64, 65, 75]. Четкого объяснения патогенеза развития этих осложнений при ОРВИ в научной литературе нет. Одним из возможных механизмов может быть нарушение процессов адаптации.

Усугубляют ситуацию отсутствие этиотропных препаратов с доказанной эффективностью для лечения этих инфекций, а также отсутствие массовой вакцинации [175, 183, 184].

В связи с вышесказанным, учитывая однотипность клинических синдромов и осложнений при различных этиологических вариантах ОРВИ негриппозной

этиологии, существует необходимость изучении течения процесса адаптации в зависимости от топического катарально-респираторного синдрома для выработки персонализированной тактики ведения пациента [175].

1.3. Современные представления об адаптации, стрессе и общем адаптационном синдроме

Адаптация – процесс приспособления организма к изменившимся условиям существования [21, 37]. Опираясь на учения Вальтера Кэнона и Клода Бернара, а также результаты собственных исследований [117], основоположник учения об адаптации Ганс Селье в 1936 году сформулировал положения теории «общего адаптационного синдрома» [19, 20, 33, 37, 87, 117, 172, 173]. В своих исследованиях Г. Селье заметил, что на различные раздражители у животных возникал комплекс схожих изменений в виде гиперемии и гиперплазии коры надпочечников, инволюции тимуса, эрозий желудочно-кишечного тракта [19, 20, 37, 117]. Эта триада формируется в течение нескольких суток под воздействием стрессора и является классическим признаками «общего адаптационного синдрома», «стресс-реакции» или «стресса» [19, 20, 33, 87, 117].

Стресс определяется как совокупность стандартных, неспецифических, стереотипных реакций организма в ответ на действие чрезвычайных раздражителей – стрессоров, угрожающих гомеостазу и направленных на адаптацию к меняющимся условиям среды [19, 34, 117]. При этом состоянии происходит мобилизация различных неспецифических приспособительных реакций, способствующих адаптации к действующему фактору [19, 20, 33]. Возникает «общий адаптационный синдром», включающий несколько стадий [19, 20, 33, 37, 87, 117].

При нехватке адаптационных резервов – наступает истощение и срыв адаптации, которые могут привести к гибели организма [19, 33, 87]. В благоприятном случае состояние организма стабилизируется, возникает устойчивая адаптация [19, 33, 87].

Любой внешний или внутренний раздражитель, нарушающий гомеостаз организма может выступать в качестве «стрессора» [19, 87]. Однако различные типы стрессоров активируют разные адаптационные механизмы [117]. Психологические и физические стрессоры воздействуют на различные области головного мозга, но могут частично пересекаться [117]. Инфекция – это тоже физический «стрессор» [19]. Согласно теории о стрессе, качество раздражителя не имеет значение, имеет значение его сила [19]. Более сильные раздражители вызывают в организме большее количество приспособительных реакций [19]. Основную роль в адаптации к стрессу играют симпато-адреналовая система, вырабатывающая адреналин и норадреналин и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, основными гормонами, которой являются глюкокортикоиды [19, 20, 34, 117]. Взаимосвязь нейроэндокринной, иммунной и вегетативной нервной систем определяет адаптивные возможности организма в стрессовых ситуациях [34, 87, 117, 125].

Отмечая двойственность стресса и общего адаптационного синдрома, которые могут привести как к заболеванию и гибели организма, так и к повышению его устойчивости к определенным факторам среды, Селье Г. в основном описывал негативную его сторону [20]. Вместе с тем в подавляющем большинстве случаев возникает благоприятный исход, сопровождающийся адаптацией к стрессору [19, 33, 87].

Учение Г. Селье было продолжено в трудах Гаркави Л.Х. и др. [13, 14, 74], McEwen B.S. et al. [149, 150], de Kloet E.R et al. [21], Korte S.M. et al. [135], Dallman M.F et al. [135].

Развивая теорию Г. Селье, ряд авторов используют термин «аллостаз» – стабильность через изменение, то есть включение различных адаптивных механизмов для поддержания гомеостаза в изменяющихся условиях [149, 150]. Медиаторы аллостаза, обладающие защитными свойствами при коротком воздействии на организм, могут приводить к заболеванию, а при длительном воздействии приводят к возникновению аллостатической перегрузки [135, 149, 150]. Эта теория объясняет возникновение болезней адаптации. К медиаторам

аллостаза относят гормоны, нейротрансмиттеры и иммуноцитокины, которые воздействуя на рецепторы в различных тканях и органах, вызывают эффекты, имеющие адаптивное значение в краткосрочной перспективе [135].

Труды Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б. и Уколовой М.А. дополнили исследования Селье Г., созданием теории «Неспецифических Адаптационных Реакций Организма» [13, 14, 39, 74]. Главную роль в процессе адаптации авторы, как и Селье Г., отводили гормонам (АКТГ, кортизолу, ТТГ, T_3, T_4) [13, 74, 172]. Ученые доказали, что реакция «стресс» формируется при воздействии сильных и сверхсильных раздражителей [13, 14, 74]. В случае адаптации организма к слабым и средним по силе раздражителям подавления и значительной стимуляции защитных механизмов не происходит [13, 68, 74], а формируются адаптационные реакции «тренировки» и «активации» [13, 14, 74]. При этих реакциях повышается устойчивость организма к повреждающим раздражителям [13, 14, 74], поэтому они являются благоприятными вариантами адаптационных реакций [13, 14, 74]. При воздействии сильных раздражителей возможно развитие неблагоприятного варианта адаптационной реакции – реакции «переактивации» [13, 14, 74]. В этом случае наблюдается избыточная активность иммунной системы и желез внутренней секреции с избыточным синтезом глюкокортикоидов [13, 14, 74]. Изучение различных вариантов неспецифических адаптационных реакций дало возможность авторам предложить методику «активационной терапии» [13, 14, 74]. Подобный подход к лечению заболеваний с позиций теории адаптации дает новые возможности для развития персонализированных методов лечения и профилактики заболеваний [68].

В настоящее время общепринятых методик оценки уровня стресса и адаптации не разработано [60, 68]. Ряд исследователей предлагают оценивать уровень адаптации по физиологическим показателям [60, 68, 149]. Об эффективности адаптации можно судить по показателям функционирования различных систем организма (сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, иммунной и др.) [16, 48, 60, 68]. Особое внимание ряд авторов уделяют функционированию вегетативной нервной системы [48, 60, 68].

Отечественные ученые Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. предложили судить о характере адаптации по лейкоцитарной формуле, отражающий комплекс неспецифических адаптационных процессов в организме, происходящих при действии стрессора [13, 14, 60, 74]. По мнению авторов, тип реакции адаптации отражает процентное содержание лимфоцитов в лейкоцитарной формуле общего анализа крови [13, 14, 74].

Адаптивная реакция «стресс» кроме доли лимфоцитов в лейкоцитарной формуле характеризуется отсутствием эозинофилов и повышенным количеством лейкоцитов. Взаимосвязанные между собой системы компонентов периферической крови являются наиболее перспективными в оценке уровней и напряженности протекающих адаптационных процессов в организме [13, 14, 74].

Таким образом, в современной литературе достаточно много публикаций, касающихся различных вопросов учения об адаптации, однако недостаточно исследований, посвященных адаптации к ОРВИ у детей.

1.4. Роль гормонов в адаптационном процессе при острых инфекционных заболеваниях

Организм человека находится в состоянии динамического равновесия, гомеостаза [21, 34, 71]. Под воздействием факторов, нарушающих гомеостаз, активируются механизмы адаптации [34].

Важную роль в процессе адаптации играет эндокринная система, особенно гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная системы [3, 4, 5, 34, 37, 71, 77, 80, 83, 125]. Ученых давно привлекают исследования динамики уровня кортизола как показателя адаптации при различных заболеваниях. Кортизол проявляет значительное противовоспалительное действие, уменьшает капиллярную проницаемость, подавляет клеточное деление и синтез белка, стабилизирует лизосомальные мембраны, а также оказывает влияние на иммунные реакции, включая синтез цитокинов и функциональную активность иммунокомпетентных клеток,

принимая непосредственное участие в патогенезе инфекционных процессов [4, 34, 125, 168].

Концентрация кортизола изучена как у взрослых [168], так и у детей [3, 4, 5, 25, 30, 39, 41, 44, 80, 110, 161, 168] при различной инфекционной патологии – кишечных инфекциях (дизентерия, сальмонеллез) [3], вирусных гепатитах А и В [3], дифтерии [43], инфекционном мононуклеозе [30, 80], менингитах [3, 4, 25, 70], РС-инфекции [44, 71, 110, 161] и других ОРВИ [5, 44, 71]. В работе Ходько О.К. выявлен высокий уровень кортизола у детей с первичными и вторичными иммунодефицитами, что отражает стрессорную адаптационную реакцию [81]. В работе Малюгиной Т.Н. и др. [43] показано, что даже при выписке из стационара пациентов с различными формами дифтерии, уровень кортизола значительно превышал таковой у здоровых лиц. По данным зарубежных исследователей [110, 161] уровень кортизола у детей с РСВИ коррелировал с тяжестью заболевания.

Таким образом, у ряда исследователей высокий уровень кортизола зафиксирован при тяжелых формах инфекционных заболеваний [25, 80, 110, 161, 168], а у других – низкий уровень кортизола позволяет прогнозировать неблагоприятное течение болезни [4, 25, 30]. Третья группа ученых считает повышение уровня кортизола критерием благоприятного течения общего адаптационного синдрома при инфекционном заболевании [30, 80].

Скрипченко Н.В. и соавт., обобщив данные литературы об уровне кортизола в сыворотке крови при различных инфекционных заболеваниях, пришла к выводу, что легкие, неосложненные и острые формы болезни у пациентов с не отягощенным преморбидным фоном чаще протекают с гиперкортизолемией, а тяжелые, осложненные, затяжные и хронические формы у больных с сопутствующей патологией – с гипокортизолемией [3, 44, 70]. Таким образом, возможно использование определения уровня кортизола в сыворотке крови пациента в качестве маркера для прогнозирования тяжести и исхода заболевания, позволяющего своевременно корректировать терапию [25, 44, 92].

В доступной литературе есть сведения об уровне кортизола только у детей с РСВИ [110, 161], однако этих данных крайне мало.

Вместе с симпато-адреналовой системой активное участие в процессе адаптации принимает щитовидная железа [5, 38, 42, 66, 77]. Кортизол и йодтиронины обеспечивают мобилизацию энергетических ресурсов организма за счет катаболической направленности метаболизма [38, 42, 66, 77, 168]. В случае нарушения энергообеспечения функций клеток, органов и тканей наблюдается срыв адаптации и, следовательно, неблагоприятное течение и исход заболевания [42].

Сложны и мало изучены взаимовлияния симпато-адреналовой системы и щитовидной железы, существует мнение, что дефицит тиреоидных гормонов ускоряет синтез и секрецию тиролиберинрелизинггормона, стимулирующего секрецию тиреотропного гормона, что, в свою очередь угнетает выделение АКТГ и соответственно глюкокортикоидов [42]. При этом не исключено кратковременное стимулирование функции щитовидной железы в начале стрессовой реакции, например, при остром инфекционном заболевании. На сегодняшний день функция щитовидной железы в зависимости от фазы стрессовой реакции изучена недостаточно, особенно у детей [42].

Тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3), обладают в основном одинаковым действием, однако трийодтиронин приблизительно в пять раз активнее тироксина, а эффекты тироксина развиваются спустя более длительный латентный период, поэтому при инфекционном заболевании особенно важен уровень трийодтиронина [38].

Тиреоидные гормоны оказывают влияние на различные обменные процессы, обеспечивают рост, физическое и умственное развитие, они участвуют в адаптации функций органов к особым условиям, оказывая антистрессорное действие [42, 104, 115]. Доказана связь дефицита T_4 и T_3 с развитием измененной иммунной реактивности и формированием хронических инфекционных процессов различной локализации как у детей [42, 81], так и у взрослых [104]. По данным Ходько О.К., у пациентов с рекуррентными респираторными вирусными инфекциями на фоне вторичного иммунодефицита были снижены уровни ТТГ, $T_{3св.}$, $T_{4св.}$, что доказывает влияние гипофункции щитовидной железы на заболеваемость ОРВИ [81].

На сегодняшний день описаны изменения показателей щитовидной железы при различных соматических и инфекционных заболеваниях [5, 6, 38, 42, 78, 104, 111, 120]. В клинической практике выделен «синдром нетиреоидных заболеваний» (СНТЗ) или синдром эутиреоидной патологии (СЭП) – понятие, объединяющее изменения в виде снижения уровня T_3 и/или T_4 в сыворотке крови у лиц, ранее не имевших заболевания щитовидной железы [6, 38, 62, 77, 78, 78, 99, 100, 104, 111, 115, 120, 186]. Наиболее распространены случаи изолированного снижения уровня тиреоидных гормонов, реже возникает снижение уровня тиреоидных гормонов, сопровождающееся повышением уровня ТТГ [100]. Вопросы патогенеза СНТЗ остаются дискутабельными до сих пор [38, 77, 100, 104]. Одна из гипотез предполагает влияние провоспалительных цитокинов на гипофиз и щитовидную железу [100]. По мнению других ученых, это явление можно рассматривать как механизм адаптации, позволяющий сохранять энергию во время критического состояния. Данные изменения следует считать адаптационной реакцией в ответ на патологические механизмы основного заболевания [78, 100]. В процессе лечения основного заболевания происходит восстановление уровня тиреоидных гормонов [78, 100].

В современной литературе СНТЗ описан как у взрослых пациентов [38, 78, 104], так и у детей [6, 30, 100]. Синдром встречается при тяжелых формах инфекционных заболеваний, включая сепсис, при сердечно-сосудистой, легочной, желудочно-кишечной патологии, заболеваниях репродуктивной системы, тяжелых травмах, трансплантации внутренних органов, некоторых онкологических и ряде других заболеваний [6, 38, 77, 78, 99, 100, 104]. Выраженность СНТЗ определяет уровень смертности пациентов реанимационных отделений, что обусловливает актуальность изучения этой проблемы [104].

В исследовании Аникеевой Н.А. установлено снижение уровней гормонов ТТГ, $T_{4св.}$ и $T_{3св.}$ у детей с менингитами при нарастании тяжести состояния ребенка, что указывает на угнетение гипофизарно-тиреоидной оси в условиях инфекционного стресса [6, 42]. При этом уровни гормонов не зависели от этиологического варианта менингита [6].

Особый интерес представляют исследования взаимоотношений гипофиза, щитовидной железы и надпочечников в острый период инфекционных заболеваний. В работе Клиновой Т.В. изучено состояние гипофизарно-тиреоидной системы и надпочечников у детей 1–14 лет в острый период инфекционного мононуклеоза [30]. Установлено, что одновременное повышение уровня кортизола, ТТГ, T_4 и T_3 является критерием благоприятного течения инфекции с развитием легких и средне-тяжелых форм, а в случае низких показателей этих гормонов у детей возникала тяжелая форма заболевания с длительным течением [30].

По данным Алексеевой Л.А. и соавт., у детей с ОРВИ уровень кортизола и ТТГ не превышали показатели контрольной группы, а содержание гормонов T_3 и T_4 было снижено, что свидетельствует об угнетении синтеза гормонов коры надпочечников и щитовидной железы и может сопровождаться нетипичным течением ОРВИ с длительным субфебриллитетом [5].

Таким образом, изучение гормонов при различных инфекционных и соматических заболеваниях у взрослых и детей указывает на изменение этих показателей в процессе адаптации организма и может служить критерием прогноза тяжести и наличия осложнений [3, 4, 5, 6, 39, 30, 38, 44, 78, 80, 99, 104, 110, 115, 161].

Однако, несмотря на высокую заболеваемость ОРВИ у детей, в доступной литературе нам практически не встретились работы, посвященные изучению уровней кортизола, тиреотропного гормона, гормонов щитовидной железы как показателей адаптации у детей с ОРВИ.

1.5. Значение цитокинов в патогенезе ОРВИ

Клиническая картина инфекционного заболевания зависит не только от вирулентности проникающего в организм возбудителя, но и от активности факторов иммунной защиты, ограничивающих его репродукцию [88, 116]. Вирусы активируют множество клеток-мишеней верхних дыхательных путей для

выработки провоспалительных цитокинов и хемокинов [88, 116, 165, 183]. Их продукция – один из ранних неспецифических ответов на инфекцию [7, 31, 56, 88, 116, 165, 183]. Цитокины относятся к низкомолекулярным регуляторным белкам, которые секретируются клетками иммунной системы и обеспечивают иммунный ответ при развитии воспаления и инфекционного процесса [31, 40, 88]. От того, насколько точно и слаженно будет работать система цитокинов в борьбе с инфекционными агентами, зависит исход инфекционного заболевания. Особой функцией обладает провоспалительный цитокин интерлейкин-1β (ИЛ-1β) [31, 40, 89]. Являясь медиатором ранней реакции на повреждение, он способствует установлению различных межклеточных связей, в результате чего запускается продукция дистантных медиаторов в начальной фазе воспалительной реакции [31, 40, 89].

ИЛ-1β – один из немногих цитокинов, чей эффект носит системный, а не только местный характер. Являясь одним из ключевых регуляторов воспалительного процесса, он участвует в реализации стресс-реакции, обеспечивая нейроиммунное взаимодействие, способен влиять на уровень глюкокортикоидов и центральные структуры мозга, вызывает повышение температуры тела, повышает проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелию, активирует макрофаги, активирует Т- и В-лимфоциты, стимулирует гемопоэз и синтез коллагена, индуцирует синтез белков острой фазы [31, 34, 71, 89].

Особого внимания заслуживает группа интерферонов – это цитокины, обладающие одновременно противовирусным и иммуномодулирующим действием, они образуются сразу после внедрения инфекционного агента и активируют киллерный потенциал иммунной системы [7, 31, 40, 46, 56, 69, 88, 131, 153, 171, 182, 183]. Основная роль этих цитокинов – ингибирование репликации вирусов [7, 31, 40, 46, 51, 56, 69, 106, 153, 171, 181, 182, 183]. Существуют три типа ИФН: I тип (ИФН-α, ИФН-β, ИФН-ω, ИФН-ε, ИФН-κ), II тип (ИФН-γ) и III тип (ИФН-λ – интерлейкин (ИЛ)-29, ИЛ-28А, ИЛ-28В). ИФН I и III типов являются важными компонентами врожденной противовирусной защиты

[7, 31, 46, 69, 106, 153, 171]. ИФН II типа оказывают иммунорегуляторное действие [31, 46, 153, 171].

Наиболее изучены три основных типа интерферонов – ИФН-α, ИФН-β и ИФН-γ [40, 46, 183]. Они оказывают противовирусное, иммуномодулирующее, антибактериальное и антипролиферативное действие [40, 51, 153]. Наиболее выраженным противовирусным эффектом обладает ИФН-α [7, 40, 106, 153, 171, 181], а ИФН-γ обладает антипролиферативной активностью и оказывает иммуномодулирующее действие [31, 106, 153, 171]. Также доказано участие интерферонов в формировании системных реакций (лихорадка, слабость, недомогание, головная боль) и в регуляции гемопоэза [31, 153].

ОРВИ в большинстве случаев сопровождаются значительным повышением уровня циркулирующего ИФН с первых часов заболевания [7, 153, 162, 182]. Однако данные по уровню цитокинов при ОРВИ достаточно противоречивы. Имеются сообщения о том, что у пациентов с тяжелыми формами ОРВИ наблюдается более высокий уровень ИФН-γ [140], при этом доказано, что низкая выработка этого показателя способствует более тяжелому течению заболевания [152, 177].

От активности провоспалительных цитокинов зависит тяжесть и исход инфекционного процесса при ОРВИ [31, 39, 69, 106, 153, 165]. Низкий уровень цитокинов может привести к осложнениям, а чрезмерная выработка повышает восприимчивость к бактериальной инфекции [31, 39, 69, 106, 153, 165]. Появляются новые данные, свидетельствующие о том, что гиперпродукция интерферонов I и III типов может служить одним из факторов развития вторичных бактериальных инфекций, в том числе вызывающих поражение верхних дыхательных путей [9, 147]. Доказано, что избыточная концентрация ИФН-α усугубляет повреждение легочной ткани у больных ОРВИ [9, 147]. В зарубежных публикациях все чаще высказывается мнение, что продолжительное воздействие интерферонов на воспаленную, инфицированную вирусом легочную ткань может причинить больше вреда, чем пользы, поскольку длительное воздействие интерферонов снижает регенерацию тканей и повышает

восприимчивость организма к бактериальным суперинфекциям, что напрямую связано с увеличением заболеваемости и смертности у пациентов с ОРВИ [106, 165].

Цитокиновый ответ зависит и от проникающего в организм возбудителя [106, 131]. Ряд исследователей считают, что грипп вызывает более высокие концентрации цитокинов, чем другие ОРВИ [7]. Однако, в исследовании Kawasaki Y., концентрации ИЛ-1β, ИФН-γ не различались у пациентов с АДВИ, РСВИ и гриппом [126].

Большое количество работ посвящено изучению уровня цитокинов у больных РСВИ [126, 131, 177]. Среди ученых нет единого мнения, с одной стороны говорится о подавлении РС-вирусом выработки ИФН-γ, а с другой – о высоком уровне ИФН-γ у пациентов с тяжелой формой инфекции [106]. Известно также об ингибиции защитного действия интерферонов вирусами при РСВИ и других ОРВИ [106, 131]. РС-вирус способен блокировать сигнал с рецепторов ИФН-α, но при этом сигнал с рецепторов ИФН-γ сохраняется в полном объеме [106, 131]. Неясен вопрос что первично – ингибиция ИФН-γ РС-вирусом или тяжелая форма, как следствие низкого уровня ИФН-γ? По мнению Taveras J. et al., у амбулаторных пациентов с лёгкой формой РСВИ уровень ИФН-γ, ИФН-α был значительно выше, чем у госпитализированных детей с тяжёлой формой РСВИ [177]. Исследователи Diaz P.V. et al. описывают отсутствие статистически значимых отличий уровней ИЛ-1β и ИФН-γ у больных РСВИ и детей контрольной группы [110]. Важно отметить тот факт, что большинство исследователей считают, что тяжелые формы РСВИ протекают с низким уровнем ИФН-γ [152, 177].

При изучении цитокинового статуса у детей с АДВИ Biserni G.B. et al. наблюдали низкие уровни ИФН-γ у детей с тяжелыми формами [98].

В исследовании Kostadinova E. et al. установлено отсутствие различий уровня ИФН-γ у детей с различными этиологическими вариантами ОРВИ [134].

Кроме того доказано, что индивидуальная способность к синтезу интерферонов генетически детерминирована [55]. Данный факт очень важен для педиатров, так как дети со сниженной способностью к синтезу интерферонов

составляют основу группы детей с рекуррентными респираторными инфекциями [55]. Многочисленными исследователями доказано, что реального иммунодефицита у детей этой группы нет, а выявленные изменения свидетельствуют о функциональной нестабильности иммунитета, повышающей их восприимчивость к инфекции [31].

Таким образом, на сегодняшний день нет единого представления об уровне ИЛ-1β, ИФН-γ и ИФН-α у детей с АДВИ, ПГИ и РСВИ.

Часть ученых анализируют динамику цитокинов при ОРВИ в зависимости от ведущего топического катарально-респираторного синдрома [84]. Доказано снижение уровней ИЛ-1β, ИФН-γ и ИФН-α и дисрегуляция их выработки у детей с рецидивирующим крупом [75, 84].

С другой стороны, уровень цитокинов в процессе адаптации к ОРВИ находится под контролем эндокринной системы [701, 34, 71, 123]. При стрессе повышается выработка кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола. Кортизол подавляет воспалительную реакцию и высвобождение цитокинов [44, 66]. В свою очередь провоспалительные цитокины усиливают секрецию КРГ с последующим возрастанием секреции АКТГ и концентрации кортизола [34, 44, 71].

Связующим звеном между иммунной и эндокринной системами является интерлейкин-1 (ИЛ-1), он способен повышать уровень АКТГ и кортизола [34, 67, 71]. В настоящее время обнаружены прямые и обратные связи между цитокинами и показателями иммунной и нейроэндокринной систем [5]. ИЛ-1 с одной стороны стимулирует синтез глюкокортикоидов, с другой – они тормозят иммунный ответ, воздействуя на продукцию ИЛ-1 и ИЛ-2 [34, 67]. Кроме того, ИЛ-1 и ИФН-γ относятся к эндогенным пирогенам, а глюкокортикоиды – к эндогенным антипиретикам [31].

В работах Diaz P.V. et al. [110] и Pinto R. A. et al. [161] доказано, что уровень кортизола сыворотки крови имеет положительную корреляцию с тяжестью инфекции и обратную корреляцию с концентрацией ИЛ-12 и ИФН-γ.

В связи с вышесказанным для понимания патогенетической основы формирования различных топических катарально-респираторных синдромов при ОРВИ у детей необходимо изучение цитокинового статуса во взаимодействии с показателями эндокринной системы [104, 123, 165], то есть показателей гормонально-цитокинового контура. Однако в изученной нами современной литературе нет четкого описания изменения уровней сывороточных цитокинов (ИФН-α, ИФН-ɣ, ИЛ-1β) и гормонов (кортизол, ТТГ, $T_{3св.}$, $T_{4св.}$) в процессе адаптации у детей с ОРВИ. Не ясны закономерности изменения этих показателей в зависимости от ведущего топического катарально-респираторного синдрома. Изучение показателей гормонально-цитокинового контура при различных топических катарально-респираторных синдромах позволит выявить особенности и варианты процесса адаптации у детей с ОРВИ и персонализировать тактику ведения пациентов.

1.6. Характер изменения гематологических показателей у детей с ОРВИ

Общий анализ крови – одно из самых доступных лабораторных исследований в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранении [2, 169]. Особую значимость его показатели приобретают при инфекционной патологии [2, 169].

В литературе описаны особенности картины крови при гриппозной инфекции: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, моноцитоз, токсические изменения нейтрофилов, снижение числа эозинофилов, возможно увеличение СОЭ [18]. Однако, лейкопения, которая наблюдается при гриппе, как правило, отсутствует при ОРВИ негриппозной этиологии [8, 58]. У детей с РСВИ и АДВИ лейкоцитоз может достигать $15–20×10^9$/л, в тоже время, согласно клиническим рекомендациям, уровень лейкоцитов в общем анализе крови более $15×10^9$/л может свидетельствовать о присоединении бактериальной инфекции [8, 10, 58, 61, 98]. По данным Николаевой С.В., высокий уровень лейкоцитов у детей с ОРВИ имеет низкую диагностическую ценность для выявления осложнений [53].

Как правило, острый период инфекционного заболевания кроме изменения уровня лейкоцитов сопровождается значительными изменениями показателей лейкоцитарной формулы, которые зависят от этиологического агента, формы тяжести и возраста пациента [2, 53, 98]. Лейкоцитарная формула у пациентов с РСВИ характеризуются как лимфоцитозом, характерным для вирусных инфекций, так и нейтрофилезом [57]. У детей с АДВИ может наблюдаться нейтрофилез [8, 57, 58, 98] и лейкоцитоз, характерные для бактериальной инфекции [57, 64, 98]. Осложняет оценку лейкоцитарной формулы у детей ее возрастные изменения [98].

Доля моноцитов в лейкоцитарной формуле отличается у детей с АДВИ в зависимости от тяжести и периода заболевания [98]. Их уровень повышается у пациентов с пневмонией по сравнению с бессимптомными инфекциями или здоровыми донорами в острую фазу болезни [98]. Вместе с тем, моноцитопения в дебюте заболевания может быть независимым предиктором развития дыхательной недостаточности при АДВИ у взрослых [98].

По мнению других исследователей, гемограммы при АДВИ и ПГИ не имеют закономерных изменений [28, 29, 98].

Таким образом, сложно дифференцировать проявления ОРВИ и присоединение бактериальных осложнений у детей по результатам общего анализа крови [53, 64].

Учитывая разнообразный и часто неспецифический характер изменения показателей гемограммы, исследователи ведут поиск новых маркеров, указывающих на этиологию, степень тяжести ОРВИ, а также наличие бактериальных осложнений [1, 2, 32, 36, 53, 114, 141, 155, 156, 166, 180].

Гореловым А.В. и соавторами предложен способ оценки энтропии лейкоцитарной формулы [36, 53]. Для ее вычисления рассчитывают отклонения от нормы каждого показателя лейкоцитарной формулы пациента, что позволяет врачу интегрально оценить даже минимальные ее изменения, возникающие на ранних стадиях заболевания [36]. Степень энтропии увеличивалась у пациентов с бессимптомной формой COVID-19, однако не отличалась от показателя детей со

средне-тяжелой формой заболевания [36]. Для выявления бактериальных осложнений у детей с ОРВИ оценка энтропии не имела диагностической значимости [36, 53].

Из-за простоты подсчета многие исследователи применяют лейкоцитарные индексы – расчетные показатели, основанные на данных лейкоцитарной формулы пациента [1, 2, 35, 36, 119, 139, 141, 155, 160, 180]. В литературе описаны формулы подсчета различных лейкоцитарных индексов [1, 2, 35, 36, 118, 139, 141, 155, 160, 180]. Часть из них указывают на выраженность интоксикации при различных заболеваниях (лейкоцитарные индексы интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу, по В. К. Островскому, по Б. А. Рейсу, ядерный индекс степени эндотоксикоза по Г. Д. Даштаянц, индекс Кребса), другие индексы являются маркерами степени сдвига лейкоцитарной формулы влево (индекс сдвига лейкоцитов крови по Н. И. Яблучанскому, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, кровно-клеточный показатель, лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс) [1, 2, 36]. Для характеристики адаптации организма используют индекс Гаркави, лейкоцитарный индекс и индекс резистентности [2, 35, 36]. Показателями вирусной инфекции считают индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов и индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов [2, 35, 36].

Острая внебольничная пневмония у детей, как правило, протекает с повышением лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ) [1, 169], что указывает на выраженную эндогенную интоксикацию, а снижение этих показателей к концу первой недели заболевания свидетельствовало о положительной динамике [1].

Интересны результаты прогнозирования тяжести ООЛТ с помощью индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов [139]. Высокий уровень этого показателя у детей коррелировал с тяжелой формой крупа и указывал на необходимость дальнейшего лечения [139].

Таким образом, большинство авторов сходятся во мнении, что расчет интегральных лейкоцитарных индексов позволяет повысить информативность общего анализа крови у детей с ОРВИ и внебольничной пневмонией для оценки

степени интоксикационного синдрома, формы тяжести, состояния иммунного ответа и эффективности проводимой терапии [1, 2, 35, 36, 139].

Кроме лейкоцитарной формулы и уровня лейкоцитов в литературе описаны изменения количества тромбоцитов и тромбоцитарных показателей общего анализа крови у детей с ОРВИ [5, 49], пневмонией [32, 187] и сепсисом [130]. Доказано снижение числа тромбоцитов менее 180×10^9/л при АДВИ [49], снижение тромбокрита (PCT) и увеличение среднего объема тромбоцитов (MPV) у детей ОРВИ по сравнению с контрольной группой [32]. Это может быть связано с повреждением сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза респираторными вирусами и миграцией тромбоцитов к месту их внедрения [32].

В исследовании Козырева Е. А. и др. у детей с пневмонией зафиксировано снижение MPV и степени анизоцитоза тромбоцитов (PDW) [32]. Повышение этих показателей у больных с пневмонией на фоне стихания воспаления в организме свидетельствовало об активации тромбоцитарного звена в период реконвалесценции [32]. Выявленная взаимосвязь уровня тромбоцитов с уровнем лейкоцитов и абсолютным содержанием нейтрофилов отражает адаптивную функцию тромбоцитарного звена гемостаза и его взаимодействие с врожденным клеточным иммунитетом у детей с пневмонией [32].

Учитывая эти данные, представляют интерес интегральные показатели системного воспаления, при расчете которых используют уровень тромбоцитов в общем анализе крови [129, 141, 155]. Среди них – индекс системного иммунного воспаления (SII- Systemic Inflammation Index), который рассчитывается как произведение абсолютного числа тромбоцитов на частное от деления количества нейтрофилов на количество лимфоцитов [129, 141, 155, 188]. Этот индекс отражает баланс между воспалительным и иммунным статусом организма, подходит для детей с незрелой иммунной системой, что очень важно для использования в педиатрии [141]. Показатели SII были значительно ниже у детей с инфекцией нижних дыхательных путей, ассоциированной с РС-вирусом в сравнении с пациентами, у которых он не обнаружен, что свидетельствовало о более высокой степени воспаления у детей с РСВИ [155].

Совокупный системный индекс воспаления (AISI – Aggregate Inflammation Systemic Index) рассчитывают как частное от деления произведения абсолютного количества нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов на количество лимфоцитов [129, 188]. Индекс системного воспалительного ответа (SIRI – Systemic Inflammation Response Index) рассчитывается как частное от деления произведения абсолютного числа нейтрофилов и моноцитов на абсолютное количество лимфоцитов [129, 141, 155].

В исследовании Yucel K. et al. установлено, что у детей с диагнозом «пневмония» уровни лейкоцитов, моноцитов, эозинофилов, нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ), SIRI и AISI были значительно выше, чем в контрольной группе, однако методом построения ROC-кривой наибольшая диагностическая значимость выявлена у показателей SIRI и AISI [188].

В работе Elmeazawy R. et al. при обследовании детей с некротизирующей пневмонией установлены статистически значимо более высокие показатели SII и SIRI, чем у пациентов с неосложненной внебольничной пневмонией [112]. По данным Shao L. et al., уровень SIRI с пороговым значением более 0,84 обладает высокой диагностической ценностью для идентификации микоплазменной пневмонии у детей [174].

Для исключения или подтверждения присоединения бактериальной инфекции у детей с ОРВИ и фебрильной лихорадкой рекомендуется использовать исследование уровня СРБ в сыворотке крови [8, 10, 58, 61, 114, 144, 155, 156, 166, 187]. По данным клинических рекомендаций, уровень СРБ более 30 мг/л в сочетании с лейкоцитозом свидетельствует о наличии бактериальной инфекции [10, 58]. Однако повышение уровня СРБ выше 30 мг/л может наблюдаться при АДВИ [53]. По данным Николаевой С. В., СРБ в качестве лабораторного маркера осложнений у детей с ОРВИ обладает высокой чувствительностью 88,2%, но низкой специфичностью 26,7% [53].

По мнению Russell C. et al., использование уровня прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови в качестве биомаркера для дифференциации бактериальной и вирусной инфекции, а также для оценки реакции на противомикробную терапию

может способствовать уменьшению использования антимикробных препаратов и улучшению исходов при инфекциях дыхательных путей [169]. Однако измерение уровня прокальцитонина остается дорогостоящим и ограниченно доступным [169].

По мнению Таточенко В. К., уровень СРБ более 30 мг/л и ПКТ в пределах 0,5–1,5 нг/мл характерны для атипичной пневмонии, типичную пневмонию необходимо заподозрить при уровне лейкоцитоза выше 15×10^9/л, СРБ более 60 мг/л и прокальцитонина выше 2 нг/мл [76].

Эти результаты свидетельствуют о том, что внедрение новых биомаркеров воспаления в клиническую практику может улучшить раннюю диагностику и оптимизировать тактику ведения пациентов с ОРВИ [139, 143, 144, 156, 166, 174].

Таким образом, анализ современной литературы показал, что различные лабораторные показатели (уровень СРБ, ПКТ, лейкоцитов, изменения лейкоцитарной формулы, уровень тромбоцитов и тромбоцитарные индексы), а также расчетные интегральные лейкоцитарные индексы могут служить ориентиром для врача, указывающим на этиологию, форму тяжести ОРВИ у детей, а также наличие бактериальных осложнений, а также указывать на необходимость дальнейшего расширенного обследования пациента [53, 98, 114, 139, 144, 156, 164]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что комплексная оценка гематологических индексов более информативна, чем просто изучение гемограммы [35, 36, 53, 156]. Безусловно, продолжение исследований в этом направлении актуальны для практического здравоохранения [53, 98, 139, 164].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты и дизайн 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.

Обследование пациентов проводилось при наличии письменного информированного согласия родителей пациентов в соответствии с международными этическими требованиями, предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации), а также в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Работа прошла экспертизу локального этического комитета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по контролю над исследовательскими работами с участием человека (протокол №3 от 03.10.2023 г.).

В исследование были включены 263 ребенка от 1 года до 10 лет с ОРВИ (из них 91 больных 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». Среди обследованных 139 (52,9%) мальчиков и 124 (47,1%) девочки (Таблица 1). Средний возраст пациентов составил 3,8 (2,3; 7,5) года. 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.

Группы пациентов с различными этиологическими вариантами ОРВИ были сопоставимы по полу (χ^2 (2) = 1,12, крит. значение $\chi^2(p<0.05)=5,99$, p = 0,57) и возрасту (χ^2 (4) = 7,69, крит. значение $\chi^2(p<0.05)=9,49$, p = 0,11), что позволяет провести между ними корректный сравнительный анализ (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов с ОРВИ в зависимости от этиологии, возрастного периода и пола (абсолютные числа)

Возраст	АДВИ		ПГИ		РСВИ		Всего	
	Мал.	Дев.	Мал.	Дев.	Мал.	Дев.	Мал.	Дев.
1–3 лет	34	20	17	16	24	23	75	59
4–6 лет	8	10	7	8	11	9	26	27
7–10 лет	9	10	14	17	15	11	38	38
Всего	51	40	38	41	50	43	139	124

В обследование включали детей, соответствующих критериям включения при отсутствии критериев невключения.

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 на 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;

ОРВИ у обследованных пациентов протекали со следующими клиническими синдромами согласно МКБ-10: острый назофарингит J00, острый ларинготрахеит J04.2, острый обструктивный ларингит J05.0, острый бронхит, вызванный вирусом парагриппа J20.4, Острый бронхит, вызванный

респираторным синцитиальным вирусом J20.5, острый бронхит, вызванный другими уточненными агентами J20.8, острый обструктивный бронхит J20.0, вирусная пневмония J12 (J12.0 Аденовирусная пневмония, J12.1 Пневмония, вызванная респираторным синцитиальным вирусом, J12.2 Пневмония, вызванная вирусом парагриппа), J13 – пневмония, вызванная стрептококками; J14 – пневмония в результате заражения бактериями H. influenzae; J15 – ранее неклассифицированная бактериальная пневмония.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. На первом этапе на основе проведенного стандартного клинико-лабораторного и инструментального обследования госпитализированных детей с ОРВИ (жалобы, анамнез, осмотр, общий анализ крови, анализ мазка из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммунохроматографический экспресс тест (ИХА) на грипп и COVID-19, пульсоксиметрия, по показаниям анализ крови на С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), микробиологическое исследование мокроты, рентгенография органов грудной клетки) были выделены 6 групп пациентов в зависимости от ведущего топического катарально-респираторного синдрома: с острым назофарингитом (ОНФ), острым лагинготрахеитом (ОЛТ), острым обструктивным ларингитом (ООЛТ), острым бронхитом (ОБ), острым обструктивным бронхитом (ООБ), пневмонией (Рисунок 1).

На втором этапе исследования проведен сравнительный анализ динамики уровня гормонов (кортизол, ТТГ, $T_{3св.}$, $T_{4св}$) (Таблица 7, 8) для выявления вариантов процесса адаптации, а также определены, характерные для них пороговые значения гормонов. На основании реакции эндокринной системы нами предложено выделить три варианта процесса адаптации у детей с ОРВИ. В группу пациентов с реактивным вариантом процесса адаптации включены дети с гладким течением ОРВИ в виде ОНФ, ОЛТ и ОБ. В группу с гипореактивным вариантом процесса адаптации вошли больные с обструктивным синдромом дыхательных путей при ООЛТ и ООБ. Дети с гиперреактивным вариантом процесса адаптации с развитием пневмонии составили третью группу.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

На третьем этапе исследования в зависимости от варианта процесса адаптации проведен сравнительный анализ уровня сывороточных цитокинов (ИФН-а, ИФН-γ, ИЛ-1β), как показателей, характеризующих адаптацию к ОРВИ; гематологических интегральных индексов, индексов системного воспаления как дополнительных адаптационных критериев при ОРВИ. Рассчитаны пороговые значения значимых лабораторных маркеров.

На четвертом и пятом этапах исследования разработаны две классификационные модели: для прогнозирования развития вирусно-бактериальной пневмонии и модель для выявления детей с низким уровнем сывороточного ИФН-α при ОРВИ на основе рутинных клинико-лабораторных показателей пациента. Для применения классификационных моделей в

практическом здравоохранении разработана компьютерные программа. По результатам исследования представлен алгоритм ведения детей с ОРВИ с учетом варианта процесса адаптации.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-анамнестический метод

Диагностика ОРВИ у обследованных пациентов проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Евразийскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению острых респираторных вирусных инфекций у детей [10, 22, 28, 29, 58, 59, 63]. Диагноз острой респираторной вирусной инфекции соответствовал критериям Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр) [ВОЗ, Женева, 1995].

Пациенты, включенные в исследование, наблюдались в течение всего периода пребывания в стационаре. При поступлении больных проводились сбор жалоб, анамнеза, а также объективное обследование по системам, затем ежедневно оценивалось состояние детей в динамике.

Обследование каждого пациента с ОРВИ начиналось с опроса, в ходе которого фиксировались жалобы со стороны органов дыхания (одышка, кашель, затрудненное дыхание, осиплость голоса, «заложенность» носа, наличие отделяемого из носа, характер отделяемого из носа, боль в горле), проявления интоксикационного синдрома (повышение температуры, судороги, вялость, слабость, снижение аппетита, тошнота и рвота) [10, 22, 28, 29, 58, 59, 63].

При объективном осмотре пациентов оценивали наличие признаков интоксикации (отказ от еды и питья, вялость, адинамия, сонливость или раздражительность и безутешный плач) [61].

При физикальном обследовании проводили осмотр верхних дыхательных путей, оценивали характер кашля (сухой или влажный/продуктивный) и его частоту, цвет кожных покровов пациента, выявляли наличие дисфонии, стридора,

цианоза, одышки и ее характер, фиксировали участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания (раздувание крыльев носа, втяжения яремной ямки, подреберных областей и межреберных промежутков при дыхании), оценивали наличие и выраженность интоксикационного синдрома, степени лихорадки, с помощью перкуссии и аускультации выявляли изменения в легких, характерные для пневмонии, острого бронхита и острого обструктивного бронхита у детей согласно клиническим рекомендациям [10, 22, 28, 29, 58, 59, 61, 63].

Оценку степени дыхательной недостаточности (ДН) проводили по клиническим признакам [61]. Первую степень дыхательной недостаточности диагностировали в случае наличия у пациента одышки, тахикардии, перорального цианоза и напряжения крыльев носа при малейшей физической нагрузке, а также при нормальном систолическом артериальном давлении pO_2=65–80 мм рт.ст. и снижении сатурации гемоглобина кислородом до SpO_2=90–95% [61].

Вторую степень дыхательной недостаточности отмечали у больных при наличии одышки, тахикардии, перорального цианоза и акроцианоза, бледности кожи в покое и повышении систолического артериального давления, которые усиливались при физической нагрузке. Дети были возбуждены и беспокойны или вялые. Показатели pO_2=51–64 мм рт.ст., $pCO_2 \leq 50$ мм рт.ст. $SpO_2 < 90\%$. На кислородотерапии улучшалось состояние пациентов и происходила нормализация газового состава крови [61].

Третья и четвертая степень ДН у обследованных больных не отмечались.

Степень стеноза гортани определяли согласно клиническим рекомендациям [59]. Стеноз гортани первой степени устанавливали при наличии в клинической картине осиплости голоса, грубого навязчивого кашля, умеренной одышки, слабовыраженного втяжения надключичных ямок и межреберных промежутков при дыхании. В покое стридор у пациентов отсутствовал и нарастал при физической нагрузке или беспокойстве ребенка [59].

Стеноз гортани второй степени диагностировали у пациентов в случае частого лающего кашля и сохранения стридорозного дыхания в состоянии покоя в

сочетании с выраженным втяжением уступчивых мест грудной клетки при дыхании в покое [59].

Стеноз гортани третьей и четвертой степени (терминальная стадия, асфиксия) у обследованных больных не диагностирован.

Сравнение лабораторных показателей гормонов и цитокинов у пациентов в зависимости от возраста проводили, распределив детей по следующим возрастным периодам: ранний детский (с 1 года до 3 лет), дошкольный (с 4 лет до 6 лет), младший школьный (с 7 лет до 11 лет) [11].

Все больные были осмотрены оториноларингологом, по заключению которого регистрировали катаральные изменения верхних дыхательных путей.

2.2.2. Общеклинические лабораторные и инструментальные методы исследования

Клинико-анамнестическое обследование верифицировалось лабораторными и инструментальными методами исследования. Лабораторное и инструментальное обследование пациентов проводилось в ГУЗ «Саратовская детская инфекционная клиническая больница №5» и в ГУЗ «Саратовская областная инфекционная клиническая больница им. Н.Р. Иванова» В таблице 2 представлены методы и количество проведенных исследований.

Клинический анализ крови (гемограмму) проводили на гематологических анализаторах Mindray BC-780 и BC-5380 (Китайская Народная Республика) в первые сутки госпитализации и через 8–10 дней перед выпиской. Анализировали количество лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, а также ширину распределения эритроцитов (RDW), средний объем эритроцитов (MCV), средний уровень гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (MCHC), гематокрит (HCT), ширину распределения тромбоцитов (PDV), средний объем тромбоцитов (MPV), скорость оседания эритроцитов (СОЭ). При микроскопии мазка крови определяли лейкоцитарную формулу.

Рассчитывали абсолютные количества различных видов лейкоцитов, умножая количество лейкоцитов на их процентное содержание в лейкоцитарной формуле.

Таблица 2 – Методы и количество проведенных исследований

Метод исследования	Материал	Количество исследований
Клинико-анамнестический	-	263
Гематологический (общий анализ крови при поступлении в стационар и через 8–10 дней госпитализации)	Кровь	526
Биохимический (С-реактивный белок)	Кровь	263
ИХА-тест на прокальцитонин	Кровь	114
Рентгенологический	-	167
ПЦР (при поступлении в стационар)	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

Для интегральной оценки гематологических показателей у пациентов с ОРВИ выполнен подсчет гематологических лейкоцитарных индексов и индексов системного воспаления по формулам [2, 141, 155]. При расчете использовали относительные (выраженные в процентах) величины компонентов лейкоцитарной формулы и абсолютные значения [2, 141, 155].

Всего в ходе исследования были определены 16 гематологических лейкоцитарных индексов: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я. Я. Кальф-Калифу (ЛИИ), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по В. К. Островскому; ядерный индекс Г. Д. Даштаянца (ЯИ); индекс сдвига лейкоцитов крови (Н. И. Яблучанский) (ИСЛ); индекс соотношения СОЭ и лейкоцитов (ИССиЛ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНиМ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛиМ), кровно-клеточный индекс (ККИ), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ), индекс Гаркави (ИГ), соотношение нейтрофилов

к лимфоцитам (NLR), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ), индекс иммунореактивности по Д.О. Иванову (ИИР) [2, 141, 155].

Расчет лейкоцитарных индексов проводили по формулам [2, 141, 155]:

ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу=(4×миелоциты%+3×метамиелоциты%+2×палочкоядерные нейтрофилы%+1×сегментоядерные нейтрофилы%)×(плазмоциты%+1) / ((моноциты%+лимфоциты%)×(эозинофилы+1));

ЛИИ по В.К. Островскому=(миелоциты%+метамиелоциты%+палочкоядерные нейтрофилы%+сегментоядерные нейтрофилы%+плазмоциты%)×(моноциты%+лимфоциты%+плазмоциты%);

ЯИ= (моноциты% + метамиелоциты% + палочкоядерные нейтрофилы%) / сегментоядерные нейтрофилы%;

ИСЛ = (миелоциты% + метамиелоциты% + палочкоядерные нейтрофилы%) / сегментоядерные нейтрофилы%;

ИССиЛ = Лейкоциты / СОЭ;

НЛИ = (сегментоядерные нейтрофилы + палочкоядерные нейтрофилы%)/ лимфоциты%;

ИГ = лимфоциты% / сегментоядерные нейтрофилы%;

ККИ=(сегментоядерные нейтрофилы% + палочкоядерные нейтрофилы% + эозинофилы% + базофилы%) / (моноциты% + лимфоциты%);

ЛГИ= (лимфоциты% × 10) (сегментоядерные нейтрофилы% + палочкоядерные нейтрофилы% + метамиелоциты% + миелоциты% + эозинофилы% + базофилы%);

ЛИ = лимфоциты% (сегментоядерные нейтрофилы% + палочкоядерные нейтрофилы% + метамиелоциты% + миелоциты%);

ИСНиМ = (сегментоядерные нейтрофилы% + палочкоядерные нейтрофилы%) моноциты%;

ИСЛиМ = лимфоциты% / моноциты%;

NLR = нейтрофилы$_{абс.}$ / лимфоциты$_{абс.}$;

ТЛИ = тромбоциты $_{абс.}$ /лимфоциты $_{абс.}$;

ИИР = (лимфоциты% + эозинофилы%) / моноциты%.

По следующим формулам [129] рассчитывали индексы системного воспаления:

«Индекс системного воспалительного ответа (SIRI – Systemic Inflammation Response Index) = нейтрофилы × моноциты ÷ лимфоциты.

«Индекс системного иммунного воспаления (SII – Systemic Inflammation Index) = нейтрофилы × тромбоциты ÷ лимфоциты».

«Совокупный системный индекс воспаления (AISI – Aggregate Inflammation Systemic Index) = нейтрофилы × моноциты × тромбоциты ÷ лимфоциты.

Значения лейкоцитарных индексов и индексов системного воспаления, рассчитанные у детей контрольной группы, указаны в таблице 3.

Таблица 3 – Значения лейкоцитарных индексов и индексов системного воспаления, рассчитанные у детей контрольной группы

№ п/п	Название индекса	Показатель контрольной группы
1.	ЛИИ по Я. Я. Кальф-Калифу.	0,27 (0,21; 0,39)
2.	ЛИИ по В. К. Островскому	0,62 (0,43; 0,92)
3.	Ядерный индекс Г.Д. Даштаянца (ЯИ)	0,20 (0,16; 0,27)
4.	Индекс сдвига лейкоцитов крови (Н.И. Яблучанский) (ИСЛ)	0,03 (0,02; 0,05)
5.	Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ)	0,70 (0,48; 1,06)
6.	Индекс Гаркави (ИГ)	1,51 (0,99; 2,18)
7.	Кровно-клеточный индекс (ККИ).	0,64 (0,45; 0,96)
8.	Индекс соотношения СОЭ и лейкоцитов (ИССиЛ)	0,35 (0,25; 0,51)
9.	Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ)	13,84 (9,03; 19,84)
10.	Лейкоцитарный индекс (ЛИ).	1,43 (0,95; 2,10)
11.	Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНиМ).	6,00 (4,25; 7,83)
12.	Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛиМ).	8,29 (6,39; 11,70)
13.	Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛиЭ)	45,00 (27,50; 57,00)
14.	Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR)	0,70 (0.48; 1.06)
15.	Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ)	1073,47 (685,06; 1897,27)
16.	Индекс иммунореактивности по Д.О. Иванову	8,43 (6,64; 12,30)
17.	SII	265,0 (212,0; 301,3)
18.	SIRI	4,17 (2,77; 6,77)
19.	AISI	1073,5 (685,1; 1897,3)

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови определяли при поступлении ребенка в стационар на автоматическом анализаторе Mindray BC-600 и BC-480 (Китайская Народная Республика) с применением реагентов фирмы Mindray (Китайская Народная Республика). Нормальным уровнем биомаркера считали < 5 мг.

Уровень прокальцитонина (ПКТ) устанавливали методом иммунохроматографического анализа с помощью экспресс-теста «Прокальцитонин-ИМБИАН-ИХА» для одноэтапного полуколичественного определения прокальцитонина *in vitro* в сыворотке и плазме крови человека. Норма ПКТ до 0,5 нг/мл, в этом случае результат теста был отрицательный.

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли тип респираторного вируса в мазках из носоглотки. Забор материала осуществлялся в первые сутки госпитализации пациента. Для забора мазков из носовой полости и ротоглотки использовали сухие стерильные зонды с ватными тампонами. В случае наличия слизи в носовой полости, перед процедурой проводили её удаление. Зонд с ватным тампоном вводили легким движением по наружной стенке носа на глубину 2–3 см до нижней носовой раковины. Затем процедуру повторяли, проводя забор материала с задней стенки ротоглотки. Для выполнения исследования использовали метод обратной транскрипции (ОТ) РНК с последующей амплификацией фрагментов кДНК (для РНК-содержащих вирусов) или ДНК (для ДНК-содержащих вирусов) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для выполнения ОТ-ПЦР использовали амплификатор «ДТпрайм» ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия) и набор реагентов для выявления нуклеиновых кислот возбудителей острых респираторных вирусных инфекций человека «ОРВИ-комплекс» ООО «ДНК-Технология» (Россия). Данный набор предназначен для выявления и дифференциации нуклеиновых кислот возбудителей острых респираторных вирусных инфекций человека (вирусы гриппа A и B, коронавирус SARS-CoV-2, РС-вирус, вирусы парагриппа 1-4 типов, аденовирус, метапневмовирус, риновирус, коронавирусы HKU1, NL63, OC43, 229E, бокавирус) в биологическом материале человека (мазок из носоглотки, ротоглотки).

Иммунохроматографическое определение антигенов коронавируса SARS-CoV-2 и вируса гриппа A/B в биологическом материале проводили in vitro с помощью экспресс-теста «COVINFLUENZA-ИМБИАН-ИХА», предназначенного для качественного выявления нуклеокапсидного N антигена SARS-CoV-2 и

антигенов гриппа типов А (включая подтипы H1N1 и H3N2) и В в мазках из носоглотки, ротоглотки и образцах слюны у лиц с клинической симптоматикой респираторного заболевания.

При выявлении признаков дыхательной недостаточности, локальных или асимметричных перкуторных и аускультативных изменений в легких, а также при наличии лабораторных признаков бактериальной инфекции (лейкоцитоз, повышение СРБ и ПКТ) выполняли рентгенологическое исследование органов грудной клетки в прямой и боковой проекции [61].

Микробиологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с определением их чувствительности к антимикробным химиотерапевтическим препаратам при глубоком откашливании проводили детям, которые способны выполнить инструкцию по сбору мокроты. Анализ назначали больным при подозрении на пневмонию или с установленным диагнозом. Исследование выполняли в микробиологической лаборатории на базе СОИКБ им. Н. Р. Иванова.

Всем пациентам проводилась пульсоксиметрия. Пульсоксиметр измеряет степень насыщения артериальной крови кислородом (сатурацию, SpO2) в % [12]. Нормальному уровню Pa02 (92–98 мм рт. ст.) соответствует сатурация кислорода Sp02 96–100%. Снижение Sp02 до 90–94% расценивали как умеренную артериальную гипоксемию [12].

2.2.3. Специальные лабораторные исследования

Всем пациентам проводилась оценка гормонального и цитокинового статуса в острый период ОРВИ, на 1 сутки госпитализации и на 10–14 день заболевания. Забор крови осуществляли с 8.00 до 9.00 ч. Исследовали уровни гормонов щитовидной железы (T_4 свободный, T_3 свободный), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), кортизола. Изучили иммунологические показатели – уровень сывороточных цитокинов (ИЛ-1β, ИФН-α, ИФН-ɣ).

Для оценки уровня цитокинов и гормонов щитовидной железы (T_4 свободный, T_3 свободный) в сыворотке крови пациентов использовали диагностические наборы для иммуноферментного анализа (ИФА) для определения ИЛ-1β, ИФН-α, ИФН-ɣ (фирма ЗАО «Вектор-Бест» п. Кольцово Новосибирской области). Уровень ТТГ и кортизола устанавливали с помощью тест-набора для ИФА ООО «Алкор Био», г. Санкт-Петербург. Для ИФА использовали анализатор «Stat fax 303 plus» фирмы «Awareness Technology Inc», США. Исследования проводили на базе лаборатории Саратовского медицинского научного центра гигиены ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Кровь для анализа собирали из вены, затем отстаивали при комнатной температуре в течение 1 ч для образования сгустка. После этого образцы центрифугировали со скоростью вращения 500–1000 g (1500–3000 оборотов/мин) в течение 15 мин. Полученную сыворотку крови использовали для анализа.

Использованные в работе тест-системы предназначены для качественного и количественного определения изучаемых веществ в биологических жидкостях человека. Применение их основано на «sandwich»-методе ферментзависимого твердофазного иммуносорбентного анализа (Elisa-enzim-linked immunosorbent assay). Принцип метода заключается в послойном связывании изучаемого антигена со специфическими к нему моноклональными антителами, фиксированными на поверхности лунок 96-местной планшетки. После удаления не связавшихся компонентов реакционной смеси к полученному комплексу добавляется субстрат для индикаторной ферментативной реакции, затем измеряют оптическую плотность полученного раствора в анализируемых и контрольных образцах. Учет результатов выполнялся с помощью спектрофотометра на длине волны 450 нм.

Контрольную группу составили 60 детей от 1 года до 10 лет, проходившие плановый осмотр в поликлиническом отделении ГУЗ «Саратовская центральная городская детская поликлиника» г. Саратова, не имеющие эндокринной и

иммунной патологии и не болевшие ОРВИ в течение 6 месяцев и более до момента осмотра и в день обследования. Среди них было 34 мальчика и 26 девочек. Распределение по полу и возрасту в контрольной группе было сопоставимо с этим показателем у пациентов с ОРВИ. Детям контрольной группы определяли уровни изучаемых гормонов и цитокинов в сыворотке крови, результаты представлены в таблице 4. Забор крови проводился в одно и то же время, что и у госпитализированных пациентов с 8.00 до 9.00 ч.

Таблица 4 – Уровни гормонов и цитокинов в сыворотке крови детей контрольной группы

Показатель	Медиана Me ($Q_{25\%;}$ $Q_{75\%}$)
Кортизол, нмоль/л	345,5 (232,9; 428,2)
$T_{3св.}$, пмоль/л	4,9 (4,6; 6,0)
$T_{4св.}$, пмоль/л	15,8 (14,5; 16,8)
ТТГ, мМЕ/л	2,1 (1,7; 2,5)
ИФН-α, пг/мл	3,5 (2,7; 4,8)
ИФН-ɣ, пг/мл	2,4 (1,6; 3,8)
ИЛ-1β, пг/мл	2,1 (1,4; 3,0)

Сравнение уровней изучаемых показателей у детей с различными этиологическими вариантами ОРВИ с помощью однофакторного, непараметрического, дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса показало отсутствие статистически значимых различий (p>0,05) (Таблица 5).

Таблица 5 – Уровни гормонов и цитокинов в сыворотке крови детей в зависимости от этиологии ОРВИ

Показатель	Этиология ОРВИ			p
	АДВИ (n=90)	ПГИ (n=80)	РСВИ (n=93)	
Кортизол, нмоль/л	690,7 (404,3;1455,3)	705,0 (467,5; 1521,0)	678,5 (453,0; 1230,5)	0,61
$T_{3\ св.}$, пмоль/л	4,5 (4,0; 5,8)	4,5 (4,1; 5,8)	4,3 (3,5; 5,5)	0,21
$T_{4\ св.}$, пмоль/л	12,6 (11,5;14,8)	16,1 (10,6; 22,4)	14,7 (11,90; 18,0)	0,88
ТТГ, мМЕ/л	3,4 (1,4; 4,3)	3,2 (1,3; 4,3)	2,6 (1,5; 4,8)	0,84
ИФН-α, пг/мл	6,5 (0; 13,2)	9,2 (2; 14,5)	3,5 (1,4; 43,1)	0,95
ИФН-ɣ, пг/мл	14,6 (8,3; 20,8)	18,3 (8,1; 29,9)	14,3 (6,9; 21,7)	0,71
ИЛ-1β, пг/мл	4,4 (2,7; 6,8)	3,6 (1,9; 5,2)	5,1 (2,8; 6,4)	0,13

Уровни гормонов и цитокинов в сыворотке крови у пациентов разного возраста не имели статистически значимых отличий (p>0,05, критерий Краскела – Уоллиса) (Таблица 6).

Таблица 6 – Уровни гормонов и цитокинов в сыворотке крови детей в зависимости от возраста

Показатель	Возрастные периоды			p
	1–3 года (n=134)	4–6 лет (n=53)	7–10 лет (n=76)	
Кортизол, нмоль/л	675,0 (437,3; 1358,0)	702,0 (450,0; 1462,8)	767,0 (462,0; 1297,0)	0,92
$T_{3\ св.}$, пмоль/л	4,7 (4,0; 5,8)	4,4 (3,8; 5,1)	4,5 (3,9; 5,6)	0,26
$T_{4\ св.}$, пмоль/л	16,3 (13,6; 18,8)	15,9 (14,5; 19,1)	16,7 (14,0; 18,9)	0,87
ТТГ, мМЕ/л	2,4 (1,6; 3,1)	2,5 (1,8; 3,4)	2,1 (1,7; 3,0)	0,35
ИФН-α, пг/мл	9,0 (5,5; 12,1)	9,15 (4,4; 12,0)	8,8 (6,0; 13,5)	0,73
ИФН-ɣ, пг/мл	14,5 (8,3; 23,4)	13,9 (6,8; 23,1)	17,3 (7,6; 27,8)	0,30
ИЛ-1β, пг/мл	4,5 (2,6; 6,6)	3,6 (2,3; 5,6)	3,9 (2,3; 6,5)	0,22

Таким образом, у обследованных пациентов с ОРВИ в данной выборке не выявлено оснований для обязательной стратификации по возрасту и этиологии, поэтому дальнейший анализ показателей проводился без учета этих факторов.

2.2.4. Методы статистического анализа результатов исследования

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной системе Windows 10 с помощью статистической программы SPSSStatistics version 23.0. Распределение величин каждого показателя проверялось на нормальность с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова в зависимости от размера выборки. При значении p<0,05 гипотеза о нормальности распределения отвергалась. В связи с отсутствием нормального распределения величин большинства изучаемых показателей, в ходе дальнейшего статистического анализа использовали непараметрические методы статистики: критерий Манна – Уитни и коэффициент ранговой корреляции Спирмена [41]. Для исключения статистических ошибок при множественном попарном сравнении применяли метод Бонферрони [50, 82]. При необходимости провести 3

парных сравнений показателей детей 3 групп, различия считали статистически значимыми при уровне p<0,017, при сравнении 6 групп различия считали статистически значимыми при уровне p<0,008 [82].

Для сравнения показателей в динамике использовался критерий Уилкоксона. Для проведения множественных межгрупповых сравнений использовали однофакторный непараметрический дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Для сравнения частот признаков в случае значения ожидаемого явления менее 10, использовали точный критерий Фишера, в случае значения ожидаемого явления более 10, рассчитывали $\chi 2$ Пирсона. Различия и корреляции считали достоверными при p<0,05.

Сравнение относительных показателей проводили с помощью расчета относительного риска (RR), отражающего во сколько раз риск исхода при наличии фактора риска выше риска исхода при его отсутствии. С целью проецирования полученных значений RR на генеральную совокупность рассчитывали границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Если значения нижней и верхней границы ДИ находились по одну сторону от 1, т.е. ДИ не включал 1, делали вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки p<0,05. Если нижняя граница 95% ДИ была меньше 1, а верхняя – больше, то делали вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода, независимо от величины показателя относительного риска (p>0,05).

Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии [41]. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные, так и количественные признаки. Прогностическая модель имеет следующее математическое выражение:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + \ldots + a_n x_n$$

где p – вероятность возникновения изучаемого исхода, $x_1...x_n$ – значения факторов риска, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале, $a_1...a_n$ – коэффициенты регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. С его помощью определяли оптимальное разделяющее (пороговое) значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности (Se) и специфичности (Sp) [41]. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости.

Классификационные модели для прогнозирования вирусно-бактериальной пневмонии, а также для выявления детей с низким уровнем сывороточного ИФН-α при ОРВИ были созданы с помощью компьютерной программы для построения классификационных моделей (Свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2025691373 от 13.11.25 г.). Классификационные модели представлены в виде дерева решений. На первом этапе осуществляется подготовка исходных данных, включающая выбор целевой переменной и признаков для обучения модели. Был подготовлен датасет с клиническими и лабораторными показателями обследованных пациентов (N=263), а также включающий столбец, содержащий бинарную метку. Для создания модели прогнозирования вирусно-бактериальной пневмонии использована целевая переменная – 1 – «наличие вирусно-бактериальной пневмонии», 0 – «отсутствие вирусно-бактериальной пневмонии». В модели для выявления детей с низким уровнем ИФН-α при ОРВИ использован целевой признак «низкий уровень ИФН-α» (0 — ИФН-α>6,9 пг/мл, 1 — ИФН-α≤6,9 пг/мл). Общая выборка состояла из 263 пациентов. Для кросс-валидации

модели использован метод hold-out, при котором для обучения модели использовано 75% данных, а для оценки её качества – 25%. Разделение выполнено с сохранением пропорций классов (стратифицированное разбиение), что обеспечивает репрезентативность обеих выборок и позволяет объективно оценить способность модели к обобщению. Для настройки модели использовался подбор гиперпараметра «максимальная глубина дерева», который ограничивает количество уровней и предотвращает переобучение. Диапазон значений гиперпараметра установлен от 1 до 10. В процессе обучения алгоритм тестировал различные значения глубины и выбирал оптимальный по метрикам качества.

Обученная модель оценивалась по нескольким метрикам, в том числе:
1. ROC AUC (площадь под кривой характеристик истинных и ложных положительных), которая характеризует способность модели различать классы. Значение ROC AUC варьируется от 0,5 (случайное угадывание) до 1,0 (идеальная классификация).
2. ROC-кривые – эти графики визуализируют производительность модели при различных порогах классификации. Они помогают понять, как изменяется соотношение между истинными положительными и ложными положительными результатами при изменении порога.
3. Матрица соответствия (Confusion Matrix) – это таблица, которая показывает количество истинных положительных (TP – true positive), истинных отрицательных (TN – true negative), ложных положительных (FP – false positive) и ложных отрицательных (FN – false negative) предсказаний. Она позволяет более детально проанализировать, как модель справляется с различными классами. 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.

Для расчета этих показателей использовали следующие формулы:

$PPV = TP / (TP + FP)$;

NPV = TN / (TN + FN);

Accuracy= (TP + TN) / (TP + TN + FP + FN);

Se = TP / (TP + FN);

Sp = TN / (TN + FP).

Используя эти метрики, можно получить комплексное представление о качестве модели, её производительности и способности к обобщению на новых данных. Результаты оценки позволили определить эффективность моделей и их пригодность для практического применения.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика участников исследования

Пациенты с ОРВИ поступали в стационар на 2 (1; 3) сутки заболевания. При госпитализации дети и их законные представители предъявляли жалобы на повышение температуры тела у 243 больных с ОРВИ (92,4%) до 38,5°С (38,0; 39,0) в течение 4 дней (2; 6), вялость у 187 детей (71,1%) и снижение аппетита у 218 пациентов (82,9%) (Рисунок 2). Доля больных с лихорадкой была сопоставимой у детей различного возраста (χ^2 (2)=2,29, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, p=0,32) и с различной этиологией ОРВИ (χ^2 (2)=3,69, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, p=0,16). Медианы максимальных цифр температуры тела и длительности лихорадки статистически значимо не зависели от этиологии (p=0,07 и p=0,23) и возраста пациентов (p=0,78, p=0,71).

Жалобы на кашель зафиксированы у 242 детей (92,0%), на затруднение носового дыхания и выделения из носовых ходов – у 263 больных (100%). Этиологический вариант ОРВИ (χ^2 (2)=0,76, крит. значение $\chi^2(p<0.05)=5,99$, p=0,68) и возрастная группа пациентов (χ^2 (2)=0,98, крит. значение $\chi^2(p<0.05)=5,99$, p=0,62) значимо не влияли на частоту жалоб на кашель. Частота жалоб на затруднение носового дыхания и выделения из носовых ходов также не имели этиологических и возрастных особенностей (p=1,0). Осиплость голоса беспокоила 44 больных (16,7%) независимо от этиологии (χ^2 (2)=2,95, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, p=0,23) и возрастной группы (χ^2 (2)=5,68, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, p=0,06). Боль в горле отмечали 53 ребенка (20,2%) без статистически значимых различий от этиологии (χ^2 (2)=4,40, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, p=0,11). Головная боль наблюдалась у 54 детей (20,5%), независимо от этиологии (χ^2 (2)=3,43, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, p=0,18).

Выявлена зависимость частоты жалоб на головную боль ($\chi^2(2)=59,1$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, p=0,001) и боль в горле ($\chi^2(2)=60,42$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, p=0,001) от возраста пациентов с ОРВИ. Данные жалобы чаще встречалась у детей 7–10 лет, что, вероятно, связано с более развитой

способностью детей старшей возрастной группы к вербализации своих ощущений и восприятию головной боли и боли в горле.

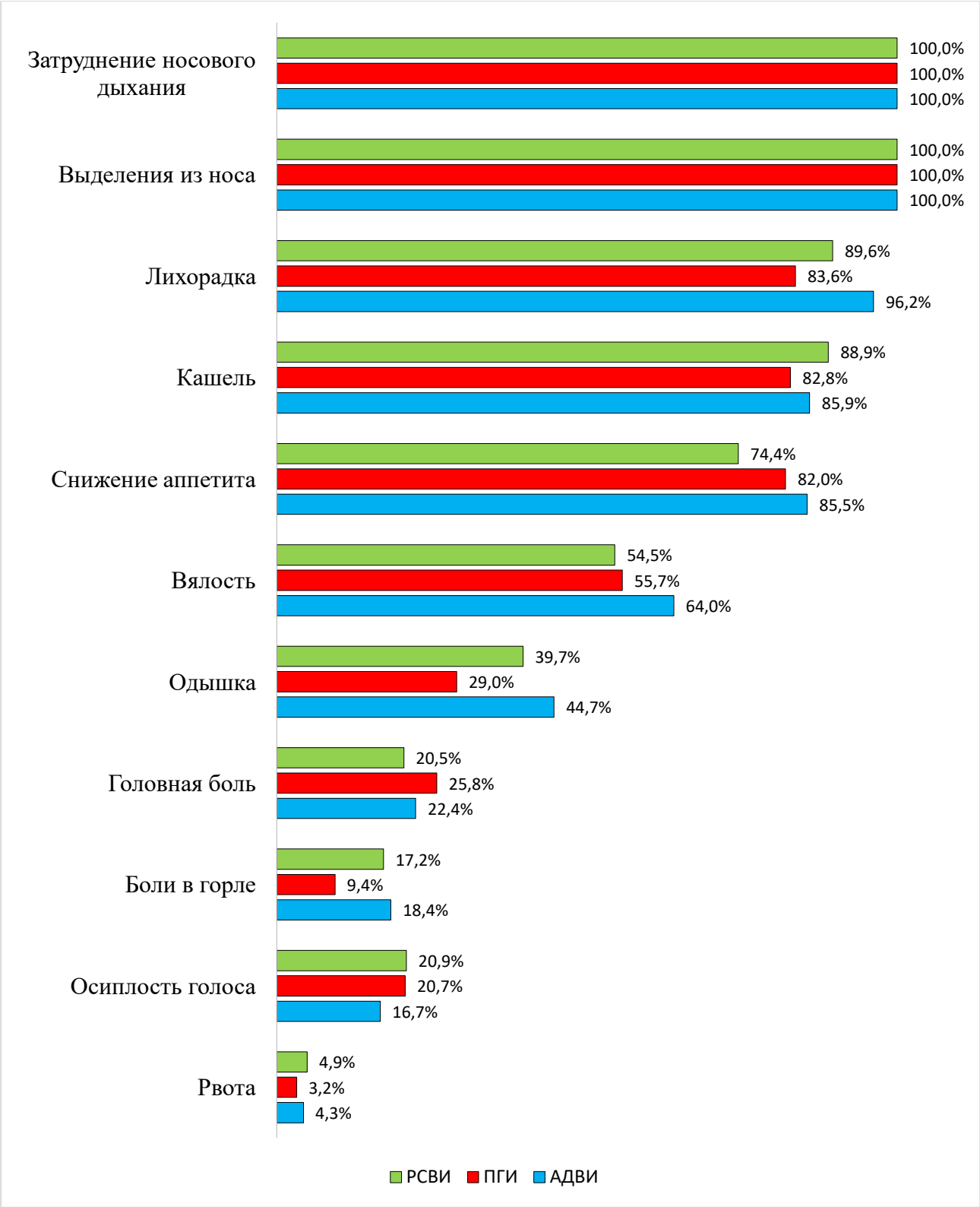


Рисунок 2 – Частота жалоб у детей с ОРВИ в зависимости от этиологии (в %)

Таким образом, обследованные пациенты при поступлении предъявляли жалобы,

характерные для ОРВИ и не зависящие от этиологии [58].

При объективном осмотре пациентов чаще фиксировались проявления катарального (263 ребенка (100%) и интоксикационного синдромов (243 больных (92,4%) ($p<0,05$) (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Частота симптомов при объективном осмотре пациентов в зависимости от этиологии ОРВИ (в %)

Лихорадка была преобладающим симптомом интоксикационного синдрома у пациентов с ОРВИ. Температура тела повышалась у 243 детей (92,4%) с ОРВИ до 38,5°С (38,0; 39,0). Максимальные цифры температуры тела и длительность температурной реакции у пациентов с различными этиологическими вариантами составили при АДВИ 38,5°С (38,0; 39,1) в течение 4 дней (2; 6), у детей с ПГИ 38,5°С (38,0; 39,0) в течение 3 дней (1; 6), у больных РСВИ 38,5°С (38,0; 39,0) в течение 4 дней (3; 7) без статистически значимых отличий (p=0,07 и p=0,23). Бледность кожи отмечалась у 76 детей с ОРВИ (28,9%) независимо от этиологии (χ^2 (2)= 4,40, крит. значение χ^2(p<0,05)=5,99, p = 0,11), чаще в возрастной группе 1–3 лет (χ^2 (2)=8,23, крит. значение χ^2(p<0,05)=5,99, p = 0,02). Менингеальные знаки у обследованных детей не выявлены (Рисунок 3).

Катаральный синдром при поступлении проявлялся в виде сухого кашля у 33,8% детей или в виде влажного, продуктивного кашля у 66,2% пациентов без значимых отличий от этиологии (χ^2(2)=2,05, крит. значение χ^2(p<0,05)=5,99, p = 0,36). У 24 (9,1%) детей сухой кашель имел характер грубого, лающего, а у 17 (6,5%) больных был надсадный, приступообразный. Частота сухого кашля преобладала в возрастных группах 1–3 лет и 4–6 лет (χ^2(2)=6,32, крит. значение χ^2(p<0,05)=5,99, p=0,04). Затруднение носового дыхания и выделения из носовых ходов отмечены у 100% пациентов. Гиперемия зева и задней стенки глотки была зафиксирована у 260 больных (98,9%) независимо от этиологического фактора (χ^2(2)=0,06, крит. значение χ^2(p<0,05)=5,99, p=0,97) и возраста пациентов (χ^2(2)=4,67, крит. значение χ^2(p<0,05)=5,99, p=0,79) (Рисунок 3).

Обструктивный синдром дыхательных путей диагностирован у 62 больных ОРВИ (23,6%), из них у 24 детей (9,1%) он развивался за счет стеноза гортани, а у 38 пациентов (14,5%) был обусловлен наличием острого обструктивного бронхита. Частота возникновения обструктивного синдрома дыхательных путей значимо не отличалась в зависимости от этиологии (χ^2 (2)=1,06, крит. значение χ^2(p<0,05)=5,99, p=0,59) и возраста детей (χ^2 (2)=4,28, крит. значение χ^2(p<0,05)=5,99, p=0,12).

Дыхательная недостаточность (ДН) выявлена у 75 пациентов (28,5%), из них 1-я степень у 64 (24,3%) больных и 2-я степень у 11 (4,2%) детей. Она была обусловлена наличием острого обструктивного ларингита, острого обструктивного бронхита и пневмонии. Доля пациентов с ДН не зависела от этиологического варианта ОРВИ ($\chi^2(2)=2,45$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, $p=0,29$) и реже встречалась в группе детей 7–10 лет ($\chi^2(2)=6,87$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, $p=0,03$).

Одышка в покое наблюдалась у 11 (4,2%) пациентов, одышка при физической нагрузке – у 64 (24,3%) детей. Экспираторная одышка выявлена у 38 (14,4%) больных, инспираторная одышка зафиксирована у 24 (9,1%) детей, смешанная – у 13 (4,9%) пациентов.

У 3 детей (1,1%) в возрасте 1–3 лет отмечались судороги, возникшие на высоте лихорадки независимо от этиологии (χ^2 (2)=0,07, $p=0,99$).

Отсутствие статистически значимых различий в частоте симптомов при различных этиологических вариантах ОРВИ у обследованных пациентов свидетельствует об их неспецифичности, что затрудняет дифференциальную диагностику исключительно на основе клинической картины [64].

Длительность наличия данных симптомов указана на рисунке 4. По данным рисунка 4 дольше всех детей с ОРВИ беспокоил кашель, который чаще всего из сухого переходил во влажный, продуктивный ($p<0,05$). Длительность симптомов статистически значимо не отличалась у пациентов с различными этиологическими вариантами ОРВИ ($p>0,05$) (Рисунок 4).

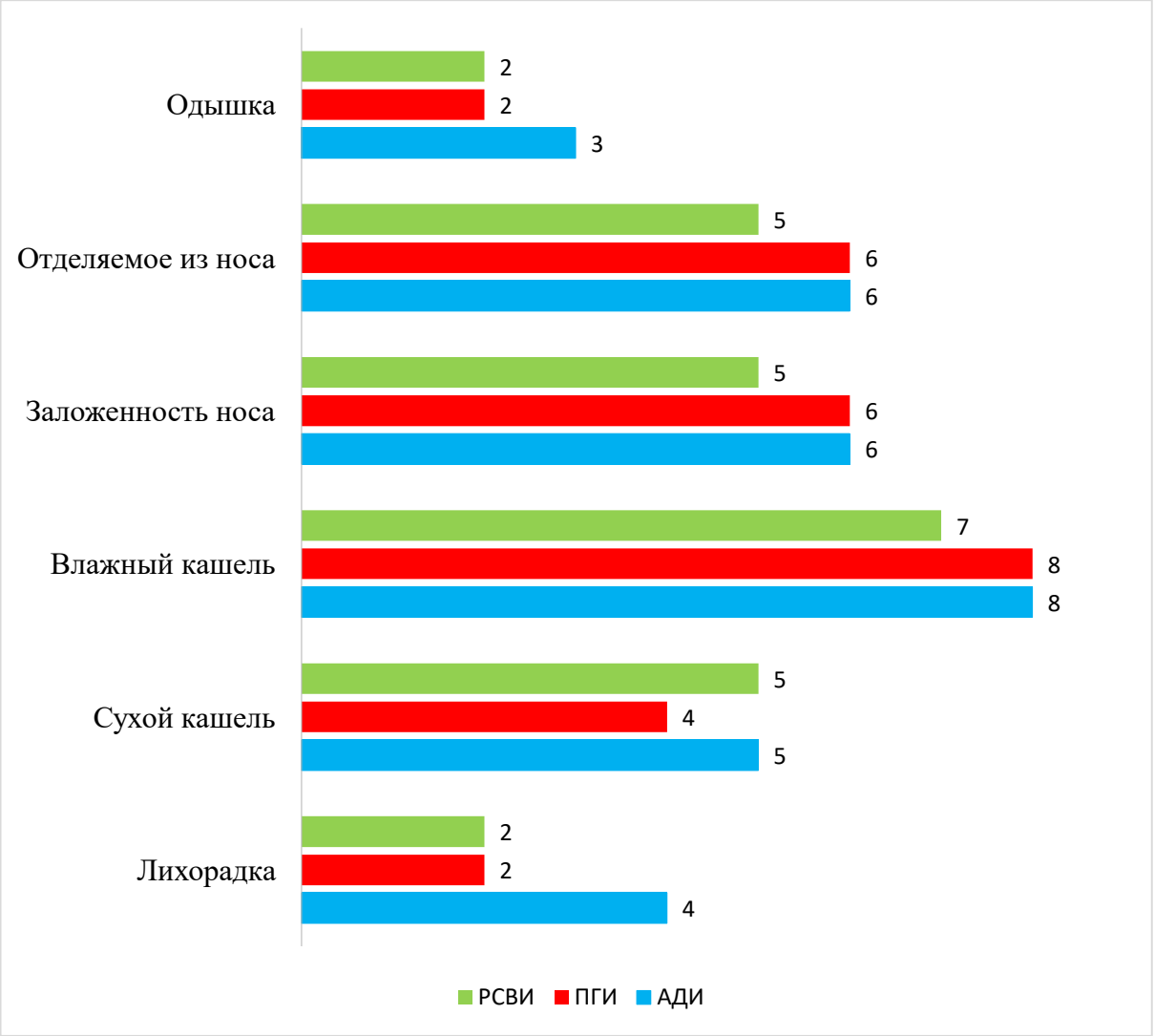


Рисунок 4 – Длительность симптомов у пациентов с ОРВИ в зависимости от этиологии (в днях)

Таким образом, на основании жалоб и данных объективного осмотра были выделены следующие топические катарально-респираторные синдромы ОРВИ согласно МКБ-10: острый назофарингит J00, острый ларинготрахеит J04.2, острый обструктивный ларингит J05.0, острый бронхит, острый обструктивный бронхит J20, пневмония J12 – J15 (Таблица 7).

Частота топических катарально-респираторных синдромов не зависела от этиологии ОРВИ ($\chi2(10)=7,60$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=18,31$, $p>0,05$) и возрастной группы пациентов ($\chi2(10)=18,28$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=18,31$, $p>0,05$).

Таблица 7 – Частота формирования топических катарально-респираторных синдромов у детей с различными этиологическими вариантами ОРВИ (в %)

Синдром	АДВИ		ПГИ		РСВИ		ОРВИ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Острый назофарингит	91	100	79	100	93	100	263	100
Острый лагинготрахеит	5	5,5	8	10,1	4	4,3	17	6,5
Острый обструктивный ларингит	8	8,8	9	11,4	7	7,5	24	9,1
Острый бронхит	23	25,3	21	26,6	21	22,6	65	24,7
Острый обструктивный бронхит	13	14,3	7	8,9	18	19,4	38	14,4
Пневмония	29	31,9	24	30,4	36	38,7	89	33,8

У 100% обследованных пациентов констатировали наличие острого назофарингита, что согласуется с данными других авторов [86]. Изолированный острый ринит у госпитализированных детей с ОРВИ не выявлен, в связи с тем, что он встречается крайне редко и лечится амбулаторно [58, 86].

ОРВИ в виде изолированного острого назофарингита диагностировано только у 30 детей (11,4%). В основном это были пациенты, госпитализированные в связи с выраженным интоксикационным синдромом или по социальным показаниям. У 233 больных (88,6%) острый назофарингит сочетался с острым ларинготрахеитом, острым обструктивным ларингитом, острым бронхитом, острым обструктивным бронхитом или пневмонией.

Анализ показателей общего анализа крови обследованных детей проводили в сравнении с референсными интервалами лабораторных параметров [49]. Медианы большинства показателей общего анализа крови пациентов укладывались в коридоры нормальных значений [49], однако была отмечена тенденция к увеличению числа лейкоцитов и СОЭ. Для детального понимания отклонений было подсчитано количество пациентов с изменениями в общем анализе крови (Рисунок 5).

В первые сутки госпитализации у 190 больных (58,8%) фиксировался лейкоцитоз и у 120 детей (45,6%) ускорение СОЭ, свидетельствующие о развитии системного воспаления на фоне вирусной инфекции [58] (Рисунок 5). При

обследовании перед выпиской доля пациентов с лейкоцитозом статистически значимо снижалась до 43,0% ($p<0,05$). Доля больных с ускорением СОЭ при выписке также была значимо реже и выявлялась у 23,2% детей ($p<0,05$)

Наличие лейкоцитоза у больных с ОРВИ не зависело от этиологического варианта заболевания ($\chi2$ (2)=5,02, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, p=0,08) и возраста пациентов ($\chi2(2)=3,88$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, p=0,15). Доля больных с ускорением СОЭ статистически значимо не отличалась в зависимости от этиологического варианта респираторной инфекции ($\chi2(2)=4,74$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, p=0,09) и возраста детей ($\chi2(2)=0,13$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, p=0,94) (Рисунок 5).

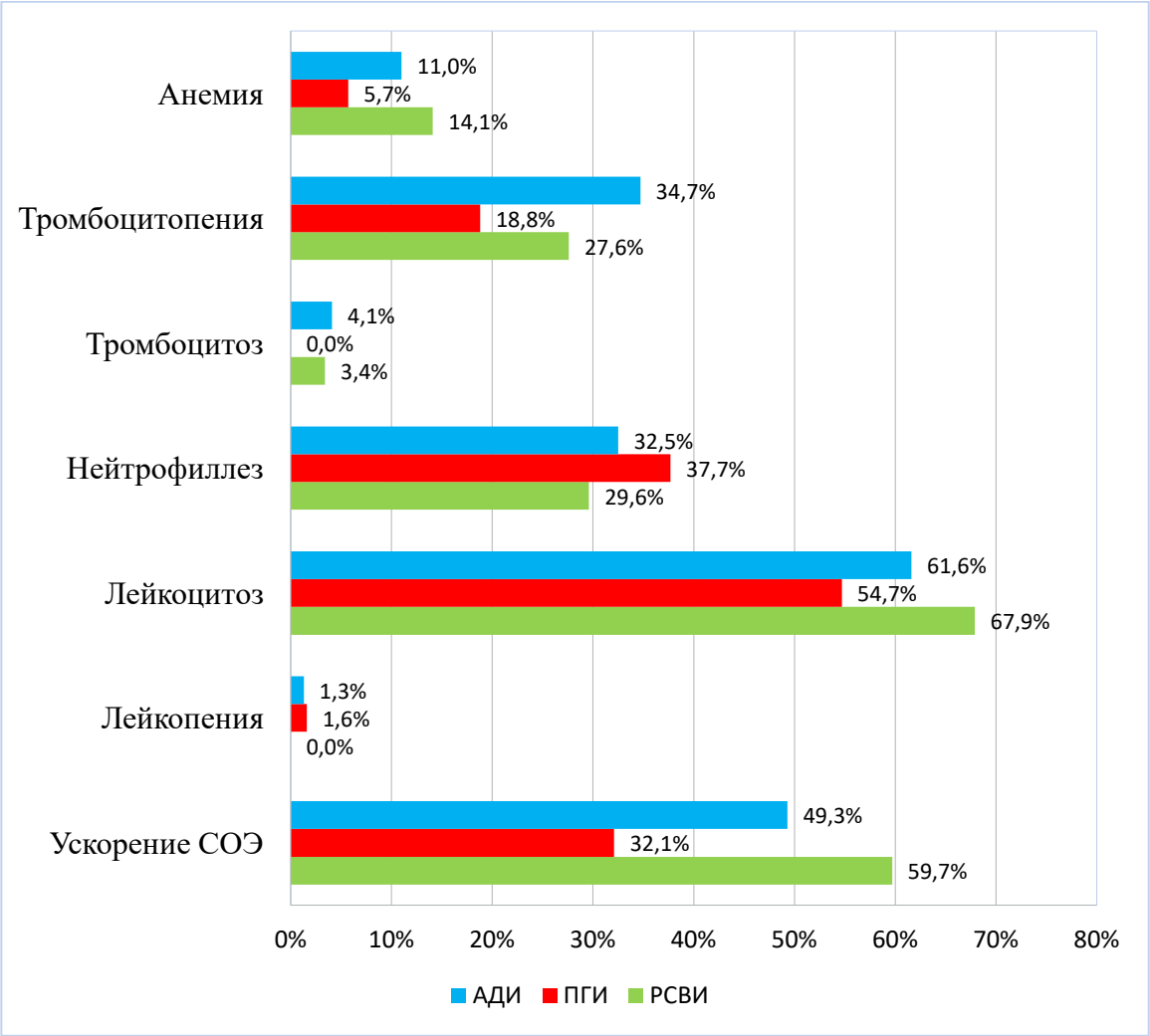


Рисунок 5 – Частота изменения показателей общего анализа крови у детей в зависимости от этиологии ОРВИ, (в %)

Отсутствие статистически значимых различий доли детей с лейкоцитозом и ускорением СОЭ от этиологии и возраста больных свидетельствует о неспецифичности данных показателей при ОРВИ, что отражено в публикациях других авторов [53].

Относительный нейтрофилез зафиксирован у 129 пациентов (49,0%), однако увеличение абсолютного числа нейтрофилов наблюдалось лишь у 75 человек (28,5%) (Рисунок 5). Аналогичные данные при ОРВИ у детей описаны в научной литературе [27, 58, 57]. Принято считать, что указанные изменения обусловлены перераспределением клеточных элементов между лимфоидными органами, циркулирующей кровью и костным мозгом, что связано с общей мобилизацией организма при ОРВИ [27].

Наличие относительного нейтрофилеза значимо не отличалось в зависимости от этиологического варианта заболевания ($\chi2(2)=0,77$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, $p=0,68$), что свидетельствует о неспецифичности данного показателя при ОРВИ. Однако доля больных с относительным нейтрофиллезом была выше в возрастной группе 7–10 лет ($\chi2(2)=10,49$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, $p=0,006$), что связано с возрастными особенностями лейкоцитарной формулы у детей [98]. При этом доля пациентов с абсолютным нейтрофилезом не зависела как от этиологического варианта ОРВИ ($\chi2(2)=0,58$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, $p=0,75$), так и от возраста ребенка ($\chi2(2)=4,63$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, $p=0,1$). Лейкопения практически отсутствовала у обследованных детей, что согласуется с данными других авторов [57, 58]. Этиологический фактор ($\chi2(2)=1,99$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, $p=0,37$) и возраст ($\chi2(2)=0,78$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, $p=0,68$), не оказывали значимого влияния на частоту лейкопении у больных с ОРВИ.

В литературе описано снижение числа тромбоцитов в общем анализе крови менее 180×10^9/л в связи с недостаточностью кроветворения при АДВИ [49] и других ОРВИ [32, 130], а также при внебольничной пневмонии [102, 187]. В проведенном исследовании тромбоцитопения отмечена у 52 (19,8%) пациентов с

ОРВИ независимо от этиологии ($\chi2(2)=2,08$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, $p=0,35$) и возраста ($\chi2(2)=0,46$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, $p=0,80$).

Наличие тромбоцитопении может быть связано с повышенным потреблением тромбоцитов [32, 130] при ОРВИ в связи с миграцией тромбоцитов к месту внедрения респираторных вирусов и разрушением тромбоцитов антителами, образующиеся в ответ на вирусную инфекцию [32]. Тромбоцитоз встречался у 6 (2,3%) детей с ОРВИ и не имел зависимости от этиологии ($\chi2(2)=0,74$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, $p=0,69$) и возраста обследованных ($\chi2(2)=2,82$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99$, $p=0,25$) (Рисунок 5).

Уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови у больных с ОРВИ составил 6,7 (3,5; 19,0) мг/л. Однако у 28 (10,6%) пациентов уровень СРБ превышал значение 30 мг/л, что может свидетельствовать о присоединении бактериальной инфекции [58, 76, 156].

При определении уровня прокальцитонина (ПКТ) из 99 обследованных у 89 пациентов (89,9%) получен отрицательный результат (менее 0,5 нг/мл), у 10 человек (10,1%) результат положительный (1,5–2 нг/мл).

По результатам микробиологического исследования мокроты у 49 (18,6%) обследованных выявлены бактериальные возбудители, из них – *Streptococcus pneumoniae* 41 (15,6%), *Mycoplasma pneumoniae* 5 (1,9%), *Hemophilus influenzae* 3 ребенка (1,1%), что подтвердило бактериальную этиологию пневмонии. Эти пациенты были включены в группу детей с вирусно-бактериальной пневмонией.

При наличии дыхательной недостаточности, локальных и/или асимметричных аускультативных и перкуторных изменений в легких для исключения или подтверждения пневмонии 167 пациентам проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки в прямой и боковой проекции [28, 29, 61, 63]. Статистически значимые различия изменений на рентгенограмме у детей с различными этиологическими вариантами ОРВИ не выявлены ($p>0,05$). Наиболее частым вариантом изменений оказалось усиление легочного рисунка ($p<0,05$) (Таблица 8). Расширение межреберных промежутков свидетельствовало о развитии обструктивного бронхита. Наличие

перибронхиальной инфильтрации и появление инфильтративных теней подтверждали развитие пневмонии у детей с ОРВИ. Тимомегалия выявлена всего у 4 пациентов (1,9%) 1–3 лет, ее частота не отличалась у больных с различной этиологией ОРВИ ($\chi 2(2)=0,36$, крит. значение $\chi^2(p<0,05)=5,99, p=0,84$) (Таблица 8).

Таблица 8 - Частота изменений на рентгенограмме органов грудной клетки у детей с ОРВИ (%)

Показатель	АДВИ		ПГИ		РСВИ		ОРВИ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Без отклонений	6	6,6	5	6,3	7	7,5	18	6,8
Усиление легочного рисунка	70	76,9	58	73,4	39	80,6	167	63,5
Перибронхиальная инфильтрация	10	11,0	8	10,1	13	14,0	31	11,8
Расширение межреберных промежутков	13	14,3	7	8,9	18	19,4	38	14,4
Инфильтративные тени	19	20,9	16	20,3	23	24,7	58	22,1
Тимомегалия	1	1,1	1	1,3	2	2,2	4	1,5

Пульсоксиметрия является неинвазивным методом мониторинга кислородной сатурации, что особенно важно при оценке дыхательной функции у детей с ОРВИ [12]. При проведении пульсоксиметрии у 15 (5,7%) пациентов установлено снижение сатурации ниже 95%, из них у 3 (1,1%) детей был ООЛТ, у 5 (1,9%) пациентов диагностирован ООБ и у 7 (2,7%) больных выявлена пневмония. Пограничные цифры сатурации 95% зафиксированы у 18 (6,8%) детей, из них у 7 (2,7%) пациентов диагностирован ООЛТ, у 8 (3,0%) больных – ООБ и у 3 (1,1%) детей выявлена пневмония. Эти данные подкрепляют необходимость регулярного мониторинга кислородной сатурации у данной категории пациентов для своевременного выявления и коррекции гипоксии [10, 59, 61].

Таким образом, анализ клинико-лабораторных данных показал отсутствие статистически значимых отличий в зависимости от этиологии ОРВИ и возраста детей и позволил для дальнейшего обследования 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. Тяжесть состояния пациентов определялась наличием обструктивного синдрома дыхательных путей и пневмонии.

По данным клинических рекомендаций [22, 61] и резолюции совета экспертов [64] к осложнениям ОРВИ у детей относятся наличие дыхательной недостаточности и пневмонии. Эти синдромы свидетельствуют о неблагоприятном варианте процесса адаптации при ОРВИ и требуют более внимательного контроля и интенсивного лечения.

3.5. Исследование гормональных показателей у детей с ОРВИ

Уровень кортизола в сыворотке крови в острый период заболевания служит одним из показателей адаптации к инфекционному процессу [3, 25, 44, 70, 80]. Тиреоидные гормоны и ТТГ способствуют активизации гуморальных и клеточных иммунных реакций, что тоже играет важную роль в адаптации организма к ОРВИ [66]. Для выявления вариантов процесса адаптации проведено исследование уровня гормонов (кортизол, ТТГ, $T_{3св}$, $T_{4св.}$), как основных адаптационных маркеров, в зависимости от ведущего топического катарально-респираторного синдрома у детей с ОРВИ (Таблица 9 и 10).

С помощью однофакторного дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса установлено, что уровень кортизола статистически значимо изменялся в зависимости от топического катарально-респираторного синдрома ($p<0,001$) (Таблица 9). При дальнейших апостериорных сравнениях медиан уровня кортизола у больных с ОРВИ выявлено, что в группах детей 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 ($p<0,05$). Повышение уровня кортизола свидетельствует об активации гипофизарно-надпочечниковой оси в ответ на инфекционное заболевание и является частью адаптивного стрессового ответа организма, поскольку кортизол играет важную роль в регуляции работы иммунной системы и поддержании гомеостаза в условиях стресса [3, 45, 70, 80]. К моменту выписки уровень кортизола у пациентов с ОНФ, ОЛТ и ОБ значимо снижался ($p<0,05$, критерий Уилкоксона), но продолжал превышать показатели контрольной группы ($p<0,05$, критерий Манна-Уитни), при этом уровень кортизола у пациентов с этими синдромами статистически значимо не отличался ($p>0,05$, критерий Манна-Уитни) (Таблица 9).

Таблица 9 – Динамика уровня кортизола в зависимости от ведущего топического катарально-респираторного синдрома у детей с ОРВИ

Топический 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 с поправкой по методу Бонферрони 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. * – $p<0,05$ – значимые различия между показателями детей с синдромом ОРВИ и контрольной группы (критерий Манна – Уитни); $^{\#}$ – $p<0,05$ – значимые различия между показателями одной группы в динамике (критерий Уилкоксона); ^{12} – $p<0,001$ – значимые различия при множественном межгрупповом сравнении показателей больных шести групп с различными синдромами при поступлении (критерий Краскела – Уоллиса).

Реакция гипофизарно-тиреоидной оси на воздействие вирусов у детей с ОНФ, ОЛТ и ОБ отсутствовала, уровни гормонов не отличались от контрольной группы ($p>0,05$) и не имели межгрупповых отличий ($p>0,05$) (Таблица 10).

Баланс гормонов у детей этой группы соответствовал адекватной реакции эндокринной системы на инфекционный процесс, поэтому нами предложено

расценить вариант процесса адаптации на инфекционный процесс при данных синдромах у детей с ОРВИ как реактивный.

Таблица 10 – Динамика уровней ТТГ, $Т_{3св.}$, $Т_{4св.}$ в зависимости от ведущего топического катарально-респираторного синдрома у детей с ОРВИ

Топический синдром ОРВИ	ТТГ, мМЕ/л		$Т_{3св.}$, пмоль/л		$Т_{4св.}$, 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 [*,3,10] (2,1; 3,5)	2,1 [#] (1,6; 2,8)	4,0 [*,3,6,10,11,#] (3,3; 4,60)	4,9 [#] (4,3; 5,3)	15,4 (13,2; 17,8)	16,8 (15,2; 18,4)
Контрольная 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 с поправкой по методу Бонферрони 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]–ООЛТ и пневмонией, [11]– ООБ и пневмонией. [*] – $p<0,05$ – значимые различия между показателями детей с синдромом ОРВИ и контрольной группы (критерий Манна-Уитни); [#] – $p<0,05$ – значимые различия между показателями одной группы в динамике (критерий Уилкоксона).

У детей с ООЛТ и ООБ уровни всех изучаемых гормонов (кортизол, ТТГ, $Т_{3св.}$, $Т_{4св.}$) оставались в пределах показателей контрольной группы ($p>0,05$). Аналогичные показатели у пациентов с ООЛТ и ООБ статистически значимо между собой не отличались ($p>0,05$). 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 9). Уровни ТТГ, $Т_{3св.}$ и $Т_{4св.}$ у детей с этими синдромами не имели статистически значимых отличий между собой ($p>0,05$), а также не отличались от показателей контрольной группы ($p>0,05$), что позволило объединить больных с ООЛТ и ООБ в одну группу.

Низкий уровень кортизола у обследованных с ООЛТ и ООБ по сравнению с другими больными указывает на отсутствие реакции надпочечников на стресс и снижение адаптации к инфекционному процессу [3, 25, 44, 70, 80], что

выражается в развитии отека слизистой, гиперсекреции слизи, усугубляющих симптомы обструкции дыхательных путей у детей с ОРВИ [94].

К моменту выписки уровень кортизола у пациентов с ООЛТ и ООБ значимо повышался ($p>0,05$, критерий Уилкоксона), превысив показатели контрольной группы ($p<0,05$, критерий Манна-Уитни), но при этом уровень кортизола у пациентов с этими синдромами при выписке статистически значимо не отличался ($p>0,05$, критерий Манна-Уитни). 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 надпочечников отмечалась у больных с пневмонией (Таблицы 9, 10). Уровень кортизола у этих пациентов превышал в 3–4 раза показатели контрольной группы и в 2–3 раза уровень кортизола у детей с другими клиническими синдромами ОРВИ ($p<0,008$). При выписке уровень кортизола оставался выше показателей детей с другими синдромами ($p<0,008$) и выше показателя контрольной группы ($p>0,05$, критерий Манна-Уитни). Данный факт можно объяснить тем, что тяжелые инфекционные заболевания повышают метаболические потребности организма, что также приводит к увеличению синтеза кортизола, выполняющего ключевую роль в защите организма от стресса и в поддержании гомеостаза в условиях повышенной нагрузки [3, 66, 70, 80]. С другой стороны, кортизол демонстрирует иммуносупрессивное действие, которое может приводить к развитию пневмонии у детей с ОРВИ [66, 90, 102, 168]. Аналогичные данные были получены в других исследованиях [3, 39, 44].

Кроме надпочечников у детей с пневмонией в адаптационный процесс включалась щитовидная железа со снижением уровня $T_{3св.}$ до 4,0 (3,3; 4,6) пмоль/л, который у этих пациентов был статистически значимо ниже уровня $T_{3св.}$ детей контрольной группы и больных с остальными катарально-респираторными синдромами ($p<0,008$). Компенсаторно в этой группе статистически значимо увеличивался уровень ТТГ по сравнению с таковым у больных с другими клиническими синдромами ОРВИ ($p<0,008$) (Таблица 10). Установленные изменения уровня кортизола, ТТГ и $T_{3св.}$ у детей с пневмонией позволили

расценить реакцию эндокринной системы как гиперреактивный вариант процесса адаптации.

Таким образом, на основе выявленных изменений гормональных показателей (кортизол, ТТГ, $T_{3св.}$, $T_{4св.}$) при различных топических катарально-респираторных синдромах у детей с ОРВИ предложены следующие варианты процесса адаптации: реактивный, гипореактивный и гиперреактивный [22, 61]. Результаты исследования уровня гормонов у детей с различными вариантами адаптационного процесса проиллюстрированы на рисунке 6.

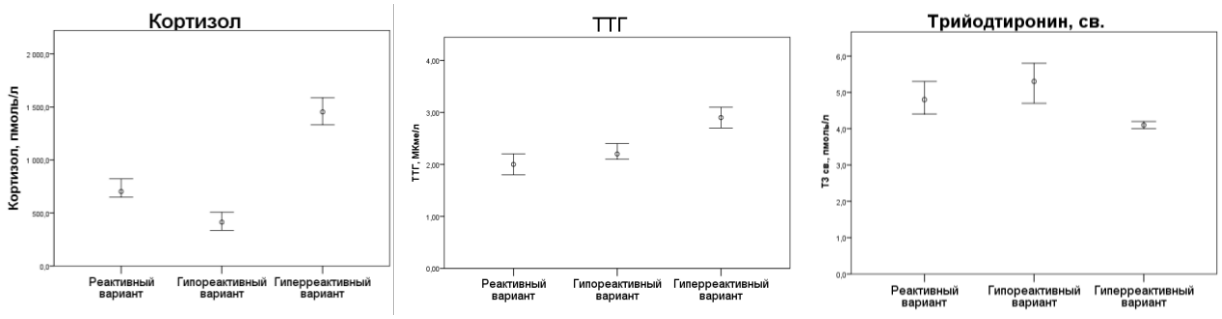


Рисунок 6 – Уровни кортизола, ТТГ, $T_{3св.}$ в зависимости от варианта процесса адаптации у детей с ОРВИ

В зависимости от установленного варианта процесса адаптации все пациенты были разделены на три группы (Рисунок 7).

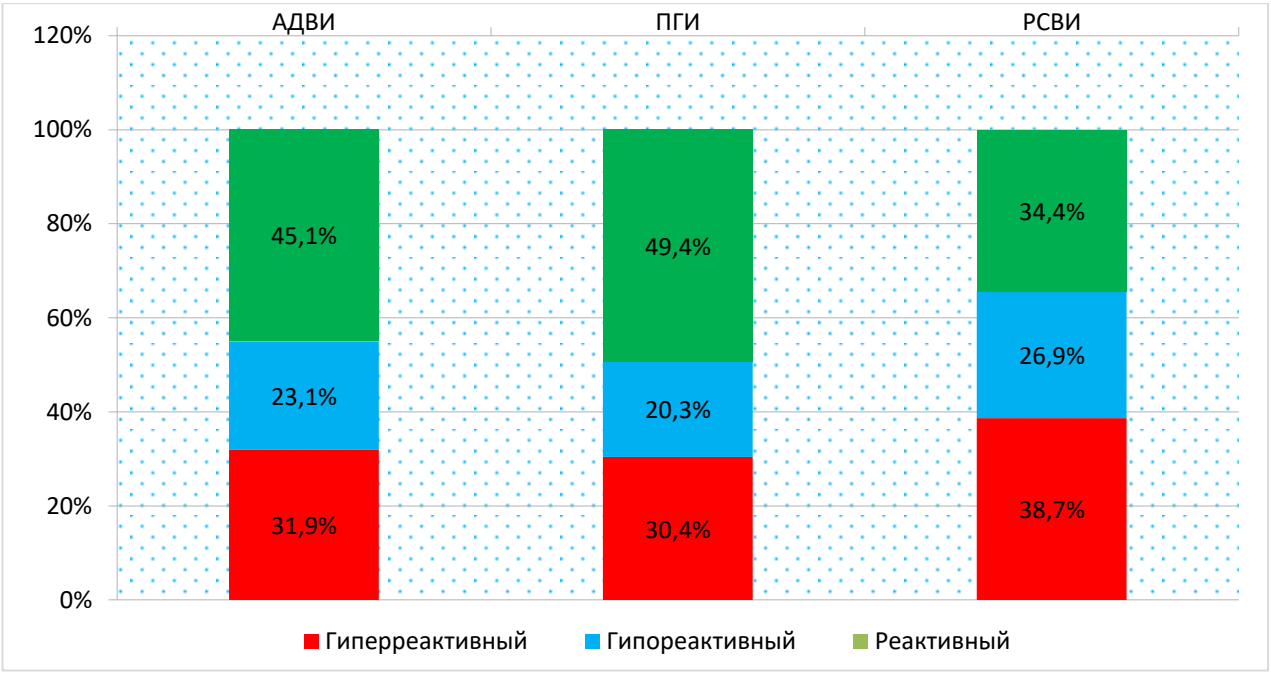


Рисунок 7 – Частота вариантов процесса адаптации у детей в зависимости от этиологии ОРВИ (в %)

Дети с гладким течением ОРВИ в виде ОНФ, ОЛТ и ОБ без дыхательной недостаточности и с умеренным повышением уровня кортизола составили группу с реактивным вариантом адаптации (N=112). В группу детей с гипореактивным вариантом процесса адаптации с развитием обструктивного синдрома дыхательных путей при ООЛТ и ООБ включили 62 ребенка. Пневмония выявлена у 89 больных, они были включены в группу с гиперреактивным вариантом адаптации (Рисунок 7). Частота вариантов адаптации не зависела от этиологического варианта респираторной инфекции ($\chi 2(4)=4,29$, крит. значение $\chi^2(p<0.05)=9,49$, $p=0,37$).

Вычисление пороговых значений гормонов, характерных для вариантов процесса адаптации, проводили методом построения ROC-кривой с расчетом относительного риска (Рисунок 8).

Наиболее оптимальное сочетание чувствительности (Se) и специфичности (Sp) установлено для кортизола. Гипореактивный вариант процесса адаптации сопровождался уровнем 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%) (Рисунок 8).

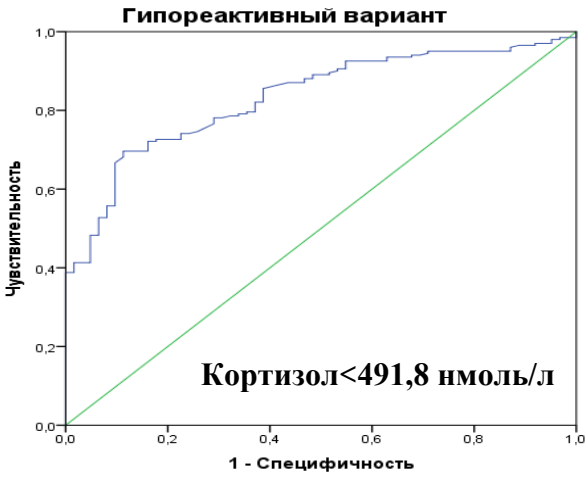


Рисунок 8 – Результаты ROC-анализа уровня кортизола как маркера гипореактивного варианта процесса адаптации у детей с ОРВИ

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%) (Рисунок 9). Этот факт согласуется с мнением

других авторов [3, 39, 44, 90, 92, 93] и свидетельствует о необходимости воздержаться от введения глюкокортикоидов детям с пневмонией [61, 80].

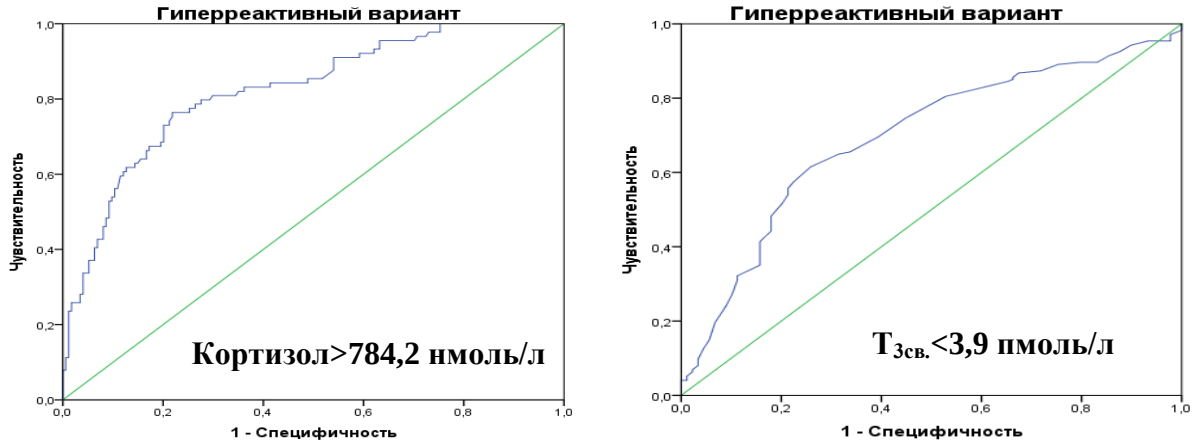


Рисунок 9 – Результаты ROC-анализа уровня кортизола и $Т_{3св.}$ как маркеров гиперреактивного варианта процесса адаптации у детей с ОРВИ

Граничное значение $Т_{3св.}$, ниже которого развивался гиперреактивный вариант адаптации у детей с ОРВИ, составило 3,9 пмоль/л (AUC=0,70 ($p < 0,05$) с 95%ДИ: 0,64 – 0,77; Se 81,7%, Sp 39,3%) (Рисунок 9). Снижение уровня $Т_{3св.}$ у детей с гиперреактивным вариантом адаптации следует рассматривать как «Синдром низкого $Т_3$», который часто встречается при различных острых заболеваниях и характеризуется снижением уровня тироидных гормонов в крови без первичного поражения щитовидной железы [100, 104, 111, 120, 138]. Развитие данного синдрома может быть связано с изменениями в периферическом метаболизме тиреоидных гормонов, с увеличением уровня кортизола и воспалительных цитокинов в ответ на стресс от инфекции и с изменениями в связывании тиреоидных гормонов с белками плазмы [100, 104, 111, 120, 138]. Вирусные инфекции также могут непосредственно воздействовать на тиреоциты, вызывая их дисфункцию и снижая продукцию тиреоидных гормонов [104, 111, 120].

При уровне кортизола менее 491,8 нмоль/л относительный риск развития гипореактивного варианта процесса адаптации у детей с ОРВИ увеличивался в 4,1 раза по сравнению с детьми с уровнем кортизола более 491,8 нмоль/л, что

указывает на необходимость введения глюкокортикоидов детям при обструктивном синдроме верхних и нижних дыхательных путей [10, 41, 59, 94] (Таблица 11).

Таблица 11 – Оценка относительного риска развития гипо- и гиперреактивного вариантов процесса адаптации в зависимости от уровня кортизола у детей с ОРВИ

Уровень кортизола	≤491,8 нмоль/л	>784,2 нмоль/л
Вариант процесса адаптации	Гипореактивный	Гиперреактивный
Относительный риск (RR)	4,1	4,7
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2,63	2,97
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	6,37	7,60
Чувствительность (Se) (%)	62,9	80,1
Специфичность (Sp) (%)	81,1	70,1

При уровне кортизола более 784,2 нмоль/л относительный риск развития гиперреактивного варианта процесса адаптации у детей с ОРВИ повышался в 4,7 раз (Таблица 11).

Учитывая значимые изменения кортизола и $T_{3св}$. при различных вариантах процесса адаптации 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 составил 161 (90,0; 347,0) и был выше показателя контрольной группы 64,0 (46,3; 76,5) (p=0,009). Уровень КТИ не имел статистически значимых отличий у пациентов с разными этиологическими вариантами ОРВИ (p=0,55) и составил у больных с АДВИ 191,0 (83,0; 348,0), у детей с ПГИ был 151,0 (104,0; 343,0), у пациентов с РСВИ 159,0 (90,5; 324,0). Уровень КТИ не имел статистически значимых отличий в зависимости от возраста больных (p=0,18) и составил у детей 1–3 лет 163,5 (87,8; 352,3), в возрасте 4–6 лет был 172,0 (98,5; 345,5), у пациентов 7–10 лет этот показатель определялся на уровне 140,5 (98,25; 322,5).

С помощью однофакторного дисперсионного анализа получены статистически значимые отличия уровня КТИ в зависимости от топического

катарально-респираторного синдрома при ОРВИ (p<0,001) (Таблица 12) и в зависимости от варианта процесса адаптации (p<0,001) (Рисунок 10).

Таблица 12 – Уровень КТИ у детей с различными топическими катарально-респираторными синдромами ОРВИ

Синдром	КТИ	Контрольная группа
ОНФ	138,0 (106,3; 194,3) [1,2,3,12,*]	64,0 (46,3; 76,5)
ОЛТ	141,0 (124,0; 185,5) [4,5,6,12,*]	
ОБ	148,0 (82,0; 306,5) [7,8,9,12,*]	
ООЛТ	78,0 (47,8; 150,8) [1,4,7,10,12]	
ООБ	76,0 (48,8; 105,8) [2,5,8,11,12]	
Пневмония	367,0 (206,5; 481,5) [3,6,9,10,11,12,*]	
Примечание: p<0,008, критерий Манна – Уитни с поправкой по методу Бонферрони 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]–ООЛТ и пневмонией, [11]– ООБ и пневмонией; [12]– p<0,05 – значимые различия при множественном межгрупповом сравнении показателей больных шести групп с различными синдромами (критерий Краскела – Уоллиса). [*] – p<0,05 – значимые различия между показателями детей с синдромом ОРВИ и контрольной группы (критерий Манна-Уитни).		

У детей с гипореактивным вариантом процесса адаптации уровень КТИ 77,5 (48,8; 116,0) был ниже по сравнению с КТИ у пациентов с реактивным вариантом 143,5 (103,0; 252,3) (p<0,01). Самый высокий уровень КТИ был у пациентов с гиперреактивным вариантом процесса адаптации 367,0 (206,5; 481,5) (p<0,01) (Рисунок 10).

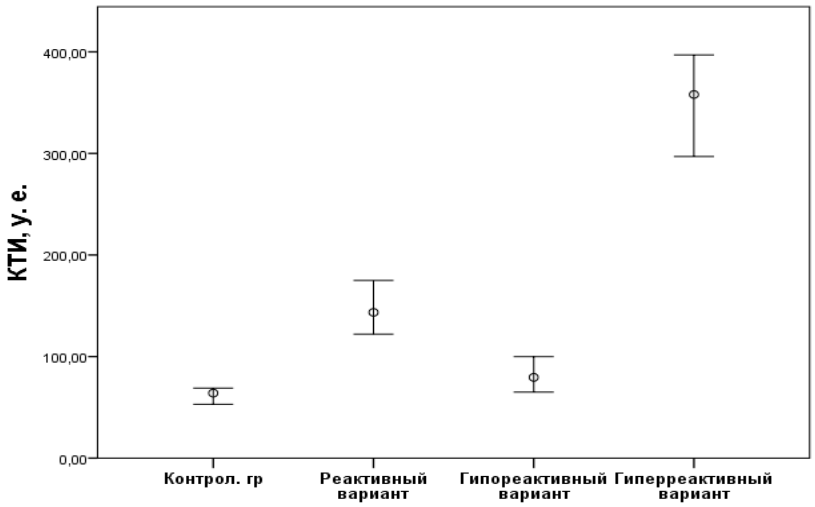


Рисунок 10 – Уровень КТИ в зависимости от варианта процесса адаптации у детей с ОРВИ

С помощью логистической регрессии определена значимость уровня КТИ для прогнозирования развития вариантов процесса адаптации (Таблица 13).

Таблица 13 – Результаты расчета значимости уровня КТИ для прогнозирования гипо- и гиперреактивных вариантов процесса адаптации у детей с ОРВИ

Вариант процесса адаптации	B (Ср.ош.)	Вальд	p	Exp(B)	95% ДИ
Гипореактивный	-0,016 (0,003)	31,91	0,001	0,98	0,98-0,99
Гиперреактивный	0,01 (0,001)	65,0	0,001	1,01	1,008-1,012

С помощью ROC-кривой установлены пороговые значения уровня КТИ для прогнозирования варианта процесса адаптации у детей с ОРВИ (Таблица 14).

Таблица 14 – Пороговые значения уровня КТИ для прогнозирования гипо- и гиперреактивных вариантов процесса адаптации у детей с ОРВИ

Вариант процесса адаптации, уровень КТИ	p	Ст. Ош.	AUC	95%ДИ	Su, %	Sp, %
Гипореактивный вариант, КТИ<102,0	0,001	0,03	0,82	0,76-0,87	80,6	66,1
Гиперреактивный вариант, КТИ>192,0	0,001	0,04	0,85	0,80-0,87	80,9	74,4

У детей с ОРВИ при КТИ менее 102,0 развивался гипореактивный вариант процесса адаптации. Гиперреактивный вариант сопровождался уровнем КТИ более 192,0. Показатели площади под кривой AUC>0,8 свидетельствуют хорошей диагностической значимости КТИ (Рисунок 11).

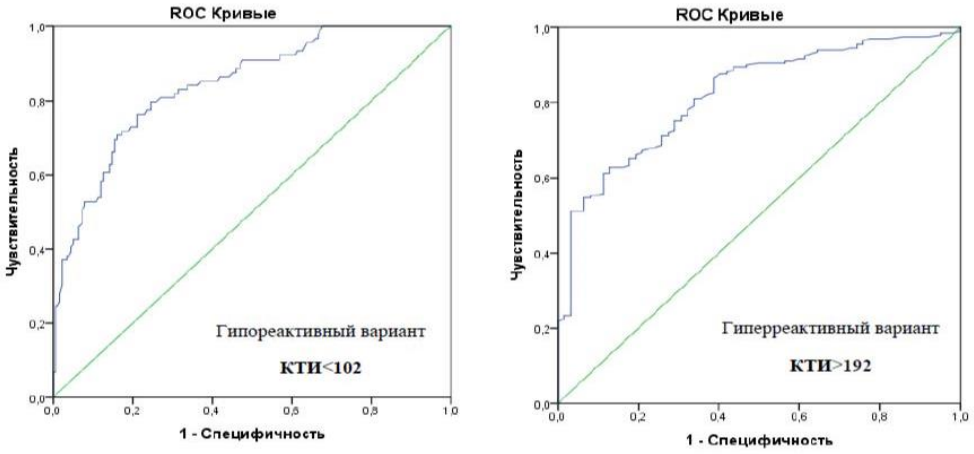


Рисунок 11 – Результаты ROC-анализа уровня КТИ как маркера гипо- и гиперреактивных вариантов процесса адаптации у детей с ОРВИ

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 (Рисунок 12). 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 ($p<0,05$) (Рисунок 12).

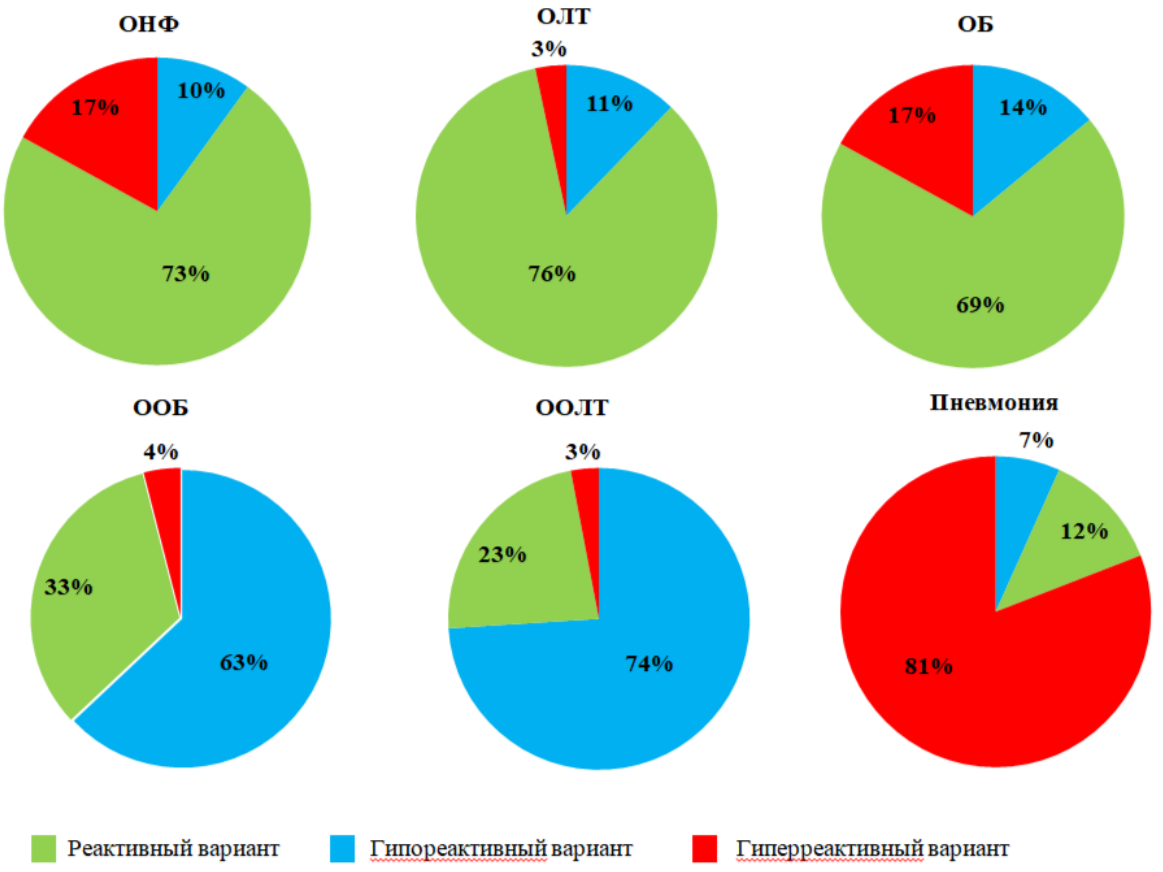


Рисунок 12 – Частота вариантов процесса адаптации у детей с различными топическими катарально-респираторными синдромами при ОРВИ (%)

Таким образом, в зависимости от реакции эндокринной системы установлены три варианта процесса адаптации у детей с ОРВИ. Значения уровня кортизола в диапазоне от 491,8 нмоль/л до 784,2 нмоль/л, уровня КТИ от 102,0 до

192,0, уровни 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 соответствуют реактивному варианту процесса адаптации, протекающему премущественно с клиническими синдромами ОНФ, ОЛТ и ОБ. При уровне кортизола менее 491,8 нмоль/л, КТИ менее 102,0, уровнях 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 развивается гипореактивный вариант процесса адаптации, реализующийся чаще в развитие обструктивного синдрома дыхательных путей при ООЛТ и ООБ. При повышении уровня кортизола более 784,2 нмоль/л, КТИ более 192,0, ТТГ до 2,9 (2,6; 3,5) мМЕ/л, снижении $Т_{3св.}$ менее 3,9 пмоль/л, уровне $Т_{4св.}$ 15,4 (13,2; 17,8) пмоль/л у детей с ОРВИ возникает третий вариант процесса адаптации – гиперреактивный с формированием пневмонии.

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

Исследование сывороточных цитокинов проводилось в зависимости от предложенных вариантов процесса адаптации (Таблица 15). Для исключения статистических ошибок при множественном попарном сравнении применили метод Бонферрони [50, 82]. Учитывая необходимость провести три парных сравнения показателей детей трех групп, различия считали статистически значимыми при уровне $p<0,017$ с учетом поправки Бонферрони [50, 82].

Уровень цитокинов повышался при всех вариантах процесса адаптации, однако при статистической обработке было выявлено, что только реактивный вариант отличался синхронным, умеренным повышением показателей изучаемых сывороточных цитокинов по сравнению с таковыми при других вариантах процесса адаптации, что соответствует физиологическому ответу на внедрение вирусных агентов негриппозной этиологии [7, 31, 69, 70].

Цитокины ИФН-α, ИФН-γ и ИЛ-1β играют ключевую роль в патогенезе ОРВИ [31, 122, 153]. ИЛ-1β оказывает провоспалительное действие, ИФН-α

участвует в раннем противовирусном ответе, а ИФН-γ активирует клеточный иммунный ответ, стимулируя макрофаги и способствуя активации Т-лимфоцитов, что важно для элиминации патогенов [31].

Таблица 15 – Динамика уровня сывороточных цитокинов (ИФН-α, ИФН-γ и ИЛ-1β) у детей с ОРВИ в зависимости от варианта процесса адаптации (пг/мл)

Показатель, пг/мл	Вариант процесса адаптации			Контрольная группа N=60
	Реактивный N=112	Гипореактивный N=62	Гиперреактивный N=89	
ИЛ-1β при поступлении	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 при выписке	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 при поступлении	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 при выписке	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 при поступлении	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 при выписке	9,3$^{*,2,\#}$ (4,8; 14,7)	11,2$^{*,3,\#}$ (6,1; 13,7)	4,8$^{*,2,3,\#}$ (3,6; 7,5)	
* – p<0,05, критерий Манна – Уитни между показателями детей контрольной группы и пациентов с ОРВИ; p<0,017, критерий Манна – Уитни с поправкой по методу Бонферрони между показателями пациентов: ^{1} – реактивного и гипореактивного вариантов, ^{2} – реактивного и гиперреактивного вариантов, ^{3} – гипореактивного и гиперреактивного вариантов; $^{\#}$ – p<0,05 – значимые различия между показателями одной группы в динамике (критерий Уилкоксона).				

Гипореактивный вариант процесса адаптации отличался самым низким уровнем ИНФ-α и высоким уровнем ИНФ-γ (p<0,017). В этом случае низкий уровень ИФН-α отражает сниженную активность иммунной системы в ответ на вирусную инфекцию или возможное подавление иммунного ответа, что может приводить к развитию обструктивного синдрома дыхательных путей при ОРВИ [31, 171]. Это указывает на необходимость дополнительного иммуномодулирующего лечения для усиления защитного ответа организма и является показанием для назначения препаратов рекомбинантных интерферонов [56, 128].

Гиперреактивный вариант характеризовался самым высоким уровнем ИНФ-α и ИЛ-1β и самым низким уровнем ИНФ-γ (p<0,017). Высокий уровень ИФН-α у

этих пациентов указывает на активацию противовирусного ответа, так как ИФН-α является одним из ключевых цитокинов, участвующих в иммунном ответе на вирусные инфекции [165, 171]. Однако существует мнение, что избыточная концентрация ИФН-α усугубляет повреждение легочной ткани у больных ОРВИ и может способствовать развитию пневмонии [9, 106, 147, 165]. Низкий уровень ИФН-γ свидетельствует о снижении клеточного иммунного ответа, что предрасполагает к формированию пневмонии у детей с ОРВИ [31, 140, 171].

Расчет пороговых значений показал, что гипореактивный вариант процесса адаптации у детей с ОРВИ сопровождается снижением уровня 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 13). 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%).

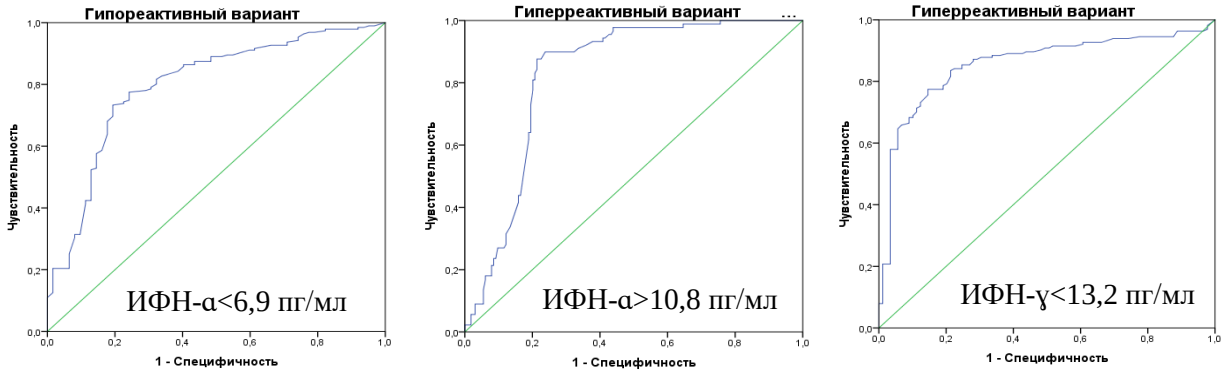


Рисунок 13 – Результаты ROC-анализа уровня ИФН-α и ИФН-ɣ как маркера вариантов процесса адаптации у детей с ОРВИ

Гиперреактивный вариант процесса адаптации 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%), и уровне 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%). 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 увеличивается в 5,9 раза (RR=5,9; 95%

ДИ:3,69–9,41; Se 80,9% Sp 78,2%). Эта взаимосвязь подтверждается методом бинарной логистической регрессии ($p<0,05$).

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

Таким образом, установлен характер изменения показателей цитокинов (ИФН-α, ИФН-ɣ, ИЛ-1β) в зависимости от варианта процесса адаптации у детей с ОРВИ. Реактивный вариант процесса адаптации характеризовался содружественным повышением уровня сывороточных цитокинов ИФН-α, ИФН-γ и ИЛ-1β на ранних сроках заболевания, что указывает на активацию иммунного ответа на вирусную инфекцию [7, 31, 70]. Гипореактивный вариант процесса адаптации проявлялся разнонаправленным изменением уровня сывороточных цитокинов, когда высокие уровни ИФН-ɣ и ИЛ-1β сочетаются с низким уровнем ИФН-α<6,6 пг/мл по сравнению с показателями пациентов с другими синдромами. Гиперреактивный вариант процесса адаптации также проявлялся разнонаправленным изменением уровня сывороточных цитокинов, однако у этих пациентов низкий уровень ИФН-ɣ<13,2 пг/мл сочетался с самыми высокими уровнями ИФН-α>10,8 пг/мл и ИЛ-1β, по сравнению с показателями других групп больных, что свидетельствует о гиперактивации системы цитокинов на фоне инфекционного процесса.

3.4. Изменения интегральных гематологических индексов и индексов системного воспаления у детей с ОРВИ в зависимости от варианта процесса адаптации

Учитывая важную роль системного воспаления в патогенезе ОРВИ [166], проанализированы изменения показателей общего анализа крови, гематологических интегральных индексов, индексов системного воспаления, у

детей с ОРВИ в исследуемых группах для выявления дополнительных диагностических критериев процесса адаптации.

Большинство изученных показателей у обследованных были выше показателей детей контрольной группы, что отражают типичную воспалительную реакцию при ОРВИ [5, 10, 53, 57, 58, 61, 64, 166].

С помощью однофакторного дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса проведено сравнение показателей общего анализа крови в зависимости от варианта адаптации (Таблица 16). Установлены статистически значимые различия для следующих показателей: общее число лейкоцитов (p=0,003), общее число эритроцитов (p=0,001), уровень гемоглобина (p=0,001), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах MCHC (p=0,004), ширина распределения эритроцитов RDW (p=0,001), средний объем тромбоцитов MPV (p=0,001), общее число тромбоцитов (p=0,001), доля палочкоядерных нейтрофилов (p=0,001) и доля моноцитов (p=0,001) в лейкоцитарной формуле.

При дальнейших апостериорных сравнениях медиан этих показателей в зависимости от варианта адаптации у детей с гиперреактивным вариантом по сравнению с пациентами с реактивным вариантом установлены повышенные показатели тромбоцитов, лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, RDW, MPV и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), а также снижение уровня эритроцитов, гемоглобина и MCHC (Таблица 16). Наблюдаемые изменения свидетельствуют об остром воспалительном процессе при пневмонии. Повышенные уровни тромбоцитов, общего числа лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов отражают активную мобилизацию клеточных компонентов иммунной системы в ответ на инфекцию [105, 130, 166, 178]. Увеличение RDW и MPV, а также рост СОЭ указывают на системное воспаление и возможные нарушения в динамике эритропоэза [105, 130, 178]. Снижение уровня эритроцитов, гемоглобина и MCHC связано с воспалительной реакцией, сопровождающейся перераспределением клеток крови в очаг воспаления и развитием анемии [137, 157].

Повышение уровня тромбоцитов связано с компенсаторной реакцией на снижение эритроцитов, так как мегакариоциты и эритроидные предшественники имеют общие регуляторные пути в костном мозге [130].

Таблица 16 – Показатели общего анализа крови у детей с ОРВИ при поступлении в стационар в зависимости от варианта процесса адаптации

Показатель	Вариант процесса адаптации			Контрольная группа N=60
	Реактивный N=112	Гипореактивный N=62	Гиперреактивный N=89	
Эритроциты×10^{12}/л	4,38$^{2,\#}$ (4,17; 4,80)	4,5$^{3,\#}$ (4,3; 4,7)	4,27$^{*,2,3,\#}$ (4,1; 4,5)	4,7 (4,2; 4,9)
Гемоглобин, г/л	125$^{*,2,\#}$ (116; 133)	126$^{3,\#}$ (122; 132)	119$^{*,2,3,\#}$ (111; 126)	129 (122; 137)
Тромбоциты×10^{9}/л	213$^{*,1,2,\#}$ (173; 263)	240$^{1,\#}$ (199; 289)	267$^{2,\#}$ (211; 338)	265 (212; 301)
Лейкоциты×10^{9}/л	9,6$^{*,2,\#}$ (6,3; 13,8)	8,8$^{*,3,\#}$ (6,8; 12,4)	11,1$^{*,2,3,\#}$ (7,7; 16,5)	7,0 (5,9; 8,1)
Палочкоядерные, %	2$^{*,2,\#}$ (1; 4)	2$^{*,3,\#}$ (1; 4)	3$^{*2,3,\#}$ (2; 6)	1 (1; 1)
Сегментоядерные, %	57* (43; 68)	55* (40; 70)	57* (41; 67)	36 (29; 46)
Эозинофилы, %	1* (0; 2)	1 (1; 2)	1* (0; 2)	1 (1; 2)
Лимфоциты, %	28* (18; 43)	32* (19; 48)	30* (20; 45)	55 (44; 61)
Моноциты, %	7$^{1,\#}$ (5; 9)	5$^{*1,3,\#}$ (3; 7)	7$^{*,3,\#}$ (4; 8)	7 (5; 8)
RDW, %	12,1$^{*,2,\#}$ (11,7; 12,6)	12,0$^{*,3,\#}$ (11,6; 12,4)	12,7$^{2,3,\#}$ (12,0; 13,2)	11,1 (10,9; 11,8)
MPV, фл	6,8$^{*2,\#}$ (6,0; 8,8)	6,9$^{*,3,\#}$ (5,8; 8,1)	8,6$^{2,3,\#}$ (7,4; 9,5)	8,6 (7,9; 9,3)
МСНС, г/л	345$^{2,*,\#}$(331; 355)	346$^{3,*,\#}$(332; 354)	336$^{3,2,*,\#}$(325; 344)	368 (353; 375)
СОЭ, мм/ч	11^{*2} (5; 19)	10^{*,3} (6; 15)	20^{*2,3} (10; 30)	5 (4; 6)

Примечание. * - $p<0,05$, критерий Манна – Уитни между показателями пациентов с ОРВИ и контрольной группой; $p<0,017$, критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони между показателями пациентов: ^{1} - с реактивным и гипореактивным вариантами процесса адаптации; ^{2} - с реактивным и гиперреактивным вариантами; ^{3} - с гипореактивным и гиперреактивным вариантами; $^{\#}$ - $p<0,05$, критерий Краскела — Уоллиса между показателями пациентов с различными вариантами адаптации при ОРВИ.

Таким образом, данные изменения указывают на активную иммунную реакцию с изменениями в общем анализе крови при гиперреактивном варианте процесса адаптации.

У детей с гипореактивным вариантом по сравнению с пациентами с гиперреактивным вариантом процесса адаптации были выше показатели эритроцитов, гемоглобина, МСНС, а также снижены уровни RDW, MPV и показатели воспалительного ответа (количество лейкоцитов, доля

палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов, уровень СОЭ) (Таблица 16). Наблюдаемые различия свидетельствуют о том, что у детей с ООЛТ и ООБ воспалительный ответ менее выражен по сравнению с ответом при развитии пневмонии [130]. Появление тенденции на повышение показателей эритроцитов, гемоглобина и МСНС отражают увеличение активности эритропоэтической системы, что может быть связано с развитием дыхательной недостаточности при обструктивном синдроме дыхательных путей при ОРВИ. Сниженные значения RDW и MPV указывают на относительно стабильное формирование и равномерность размеров эритроцитов, а также нормальную активность тромбоцитов. Одновременно более низкие показатели общего числа лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов и СОЭ свидетельствуют о менее выраженной системной воспалительной реакции у детей с ООЛТ и ООБ, в отличие от острого воспалительного процесса, наблюдаемого при пневмонии [105, 130, 178].

Показатели общего анализа крови у детей с реактивным вариантом процесса адаптации по сравнению с больными с гипореактивным вариантом отличались более высокой долей моноцитов в лейкоцитарной формуле и меньшим уровнем тромбоцитов, остальные показатели не имели значимых отличий (Таблица 16).

В исследовании были рассчитаны гематологические интегральные лейкоцитарные индексы и индексы системного воспаления у пациентов с ОРВИ [2, 141, 155]. Повышение индексов по сравнению с их уровнем в контрольной группе выявлены для показателей: индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНиМ), индекс соотношения СОЭ и лейкоцитов (ИССиЛ), соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ), индекс системного иммунного воспаления (SII), индекс системного воспалительного ответа (SIRI) и совокупный системный индекс воспаления (AISI) [2, 141, 155] (Таблица 17). Снижение индексов по сравнению с их уровнем в контрольной группе выявлены для показателей индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛиМ), индекс иммунореактивности по Д.О. Иванову (ИИР) (Таблица 17).

При анализе уровня лейкоцитарных индексов и индексов системного воспаления в группе детей с гипореактивным вариантом процесса адаптации по сравнению с реактивным вариантом установлены повышенные показатели индекса иммунореактивности (ИИР), индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНиМ) и индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛиМ). Индексы системного воспаления (SII, AISI, SIRI) были значимо ниже, чем в группе детей с реактивным вариантом процесса адаптации (Таблица 17).

Таблица 17 – Гематологические интегральные индексы, индексы системного воспаления у детей с ОРВИ в зависимости от варианта процесса адаптации

Показатель	Вариант процесса адаптации			Контрольная группа N=60
	Реактивный N=112	Гипореактивный N=62	Гиперреактивный N=89	
ИИР	4,3$^{*,\#,1}$ (3,0; 7,0)	6,1$^{*,\#,1}$ (3,7; 10,3)	5,4$^{*,\#}$ (3,3;7,6)	8,4 (6,6; 12,3)
SII	469,6$^{*,2,\#}$ (209,1; 794,8)	421,4$^{*,\#}$ (210,5; 893,1)	560,6$^{*,2,\#}$ (275,4;959,9)	265,0 (205,5; 302,0)
NLR	2,2*(1,1; 4,0)	1,8* (0,9; 3,9)	2,0* (1,0;3,3)	0,7 (0,5; 1,1)
SIRI	14,4^{*1} (7,2; 25,3)	9,4^{*1} (4,4; 19,5)	12,0* (6,6; 22,0)	4,2 (2,8; 6,8)
AISI	3337,3* (1563,2; 5076,0)	2544,6* (1256,6; 4459,1)	3211,2* (1700,8; 6007,7)	1073,5 (685,1; 1897,3)
ТЛИ	79,0$^{\#}$ (51,0; 127,0)	94,0$^{*,\#}$ (65,0; 132,5)	84,0$^{*,\#}$ (53,5; 127,8)	69,0 (52,0; 92,3)
ИСНиМ	8,2$^{*,\#,1}$ (5,2; 13,6)	10,5$^{*,1,\#}$ (6,7; 17,9)	9,1$^{*,\#}$ (5,9; 15,0)	6,0 (4,3; 7,8)
ИСЛиМ	4,0^{*,1} (2,8; 6,8)	5,5^{*,1} (3,5; 10,0)	4,9* (3,1; 7,0)	8,3 (6,4; 11,7)
ИСЛиС	0,8*(0,4; 2,3)	0,8* (0,5; 1,6)	1,4* (0,4; 3,4)	0,4 (0,3; 0,5)

Примечание. * - $p<0,05$, критерий Манна – Уитни между показателями пациентов с ОРВИ и контрольной группой; $p<0,017$, критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони между показателями пациентов: ^{1} - с реактивным и гипореактивным вариантами процесса адаптации; ^{2} - с реактивным и гиперреактивным вариантами процесса адаптации; $^{\#}$ - $p<0,05$, критерий Краскела — Уоллиса между показателями пациентов с различными вариантами адаптации при ОРВИ.

Повышенные значения индексов ИИР, ИСНиМ и ИСЛиМ у детей с ООЛТ и ООБ по сравнению с пациентами с реактивным вариантом процесса адаптации свидетельствуют о более выраженной активации воспалительного ответа. Одновременно более низкие значения индексов системного воспаления SII, AISI, SIRI в этой группе по сравнению с детьми с реактивным вариантом процесса адаптации, могут указывать на перераспределение клеток из периферической

крови в места воспалительного процесса или на их потребление в ходе активации [105, 130, 178].

При анализе данных таблицы 17, установлено, что самые высокие индексы системного воспаления SII, AISI, SIRI получены как при реактивном, так и при гиперреактивном вариантах процесса адаптации (p>0,05). Однако при сравнении группы детей с вирусно-бактериальной пневмонией по сравнению с остальными пациентами с ОРВИ выявлено статистически значимое повышение этих показателей (SII – p<0,001, SIRI – p=0,001, AISI – p<0,001). Для подтверждения этого постулата с помощью логистической регрессии определена диагностическая значимость повышения этих показателей для прогнозирования развития вирусно-бактериальной пневмонии у детей с ОРВИ (Таблица 18).

Таблица 18 – Результаты расчета диагностической значимости индексов системного воспаления для прогнозирования вирусно-бактериальной пневмонии у детей с ОРВИ

Показатель	B (Ср.ош.)	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
SII	0,001 (0,0)	8,40	0,004	1,00	1,000 – 1,001
SIRI	0,02 (0,01)	4,49	0,03	1,02	1,002 – 1,044
AISI	0,0 (0,0)	8,91	0,003	1,00	1,0 – 1,0

С помощью ROC-кривой установлены пороговые значения индексов системного воспаления для прогнозирования развития вирусно-бактериальной пневмонии у детей с ОРВИ (Таблица 19).

Таблица 19 – Пороговые значения индексов системного воспаления у детей с вирусно-бактериальной пневмонией

Показатель	p	Ст. Ош.	95%ДИ	Su, %	Sp, %	AUC
SII >388,1	<0,001	0,04	0,65-0,79	83,7	47,5	0,72
SIRI >9,7	<0,001	0,04	0,57-0,72	81,6	46,6	0,64
AISI >2457,2	<0,001	0,04	0,63-0,77	81,6	45,1	0,70

ROC-кривые представлены на рисунке 14.

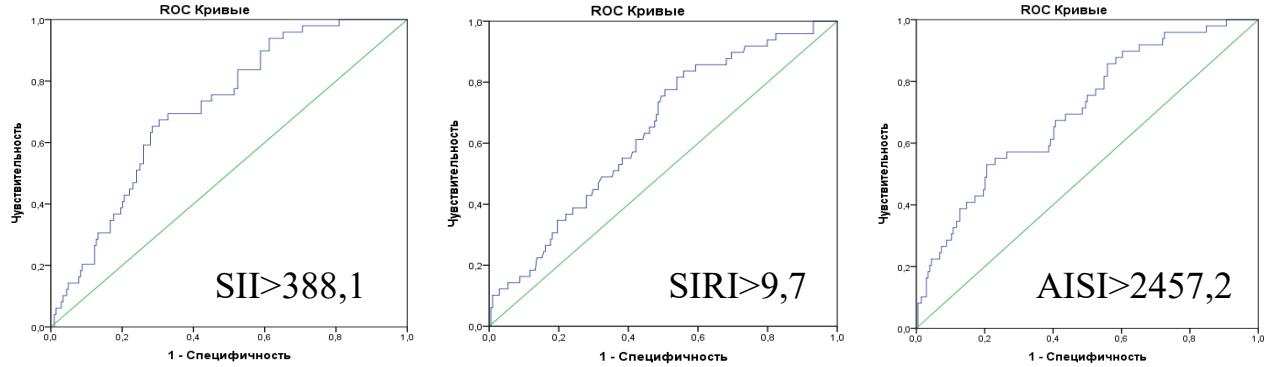


Рисунок 14 – ROC-кривые для индексов системного воспаления (SII, AISI, SIRI) у детей с вирусно-бактериальной пневмонией

Таким образом, удалось установить изменения лабораторных показателей, характерные для разных вариантов нарушения адаптации.

Наиболее значимыми показателями у детей с гипореактивным вариантом процесса адаптации были RDW <11,9% (AUC=0,62, p<0,05; Se 70,8%, Sp 49,2%), Hb>123 г/л (AUC=0,63, p<0,05; Se 75,0%, Sp 50,8%). У пациентов с гиперреактивным вариантом процесса адаптации установлены пороговые значения для следующих показателей: RDW>12,1% (AUC=0,67, p<0,05; Se 75,8%, Sp 60,4%), MPV>7,3 (AUC=0,68, p<0,05; Se 79,8%, Sp 58,6%). Данные показатели уступали по своей диагностической значимости показателям кортизола и интерферонов.

Вирусно-бактериальная пневмония отличалась повышением уровня индексов системного воспаления: индекса системного иммунного воспаления SII>388,1 (AUC=0,71 p<0,05; Se 83,7%, Sp 47,5%), индекса системного воспалительного ответа SIRI>9,7 (AUC=0,64 p<0,05; Se 81,6%, Sp 46,1%) и совокупного системного индекса воспаления AISI>2457,2 (AUC=0,70 p<0,05; Se 81,6%, Sp 45,1%). На основании данных показателей возможно прогнозирование развития вирусно-бактериальной пневмонии.

3.5. Разработка классификационной модели для выявления детей с низким уровнем сывороточного ИФН-α при ОРВИ

Применение препаратов рекомбинантного интерферона-α2b для лечения детей с ОРВИ связано с их противовирусными и иммуномодулирующими свойствами, что способствует снижению выраженности клинических симптомов, уменьшению длительности заболевания и профилактике осложнений [7, 46, 47, 56, 86, 106, 153, 171, 181, 183]. В педиатрической практике препараты интерферона-α2b применяются в виде назальных капель, спреев, что обеспечивает их локальное воздействие на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, минимизируя системные побочные эффекты при легких формах ОРВИ. Особенно показано использование интерферонов у детей с тяжелыми формами ОРВИ, при наличии сопутствующих заболеваний, иммунодефицитных состояний или при высокой вероятности осложнений [7, 31].

Несомненно, для назначения этих препаратов нужен персонализированный подход [69]. В проведенном исследовании развитие гипореактивного варианта процесса адаптации в виде обструктивного синдрома дыхательных путей проявлялось разнонаправленным изменением уровня сывороточных цитокинов, когда высокие уровни ИФН-ɣ и ИЛ-1β сочетались с низким уровнем ИФН-α. Обструктивный синдром дыхательных путей у детей с ОРВИ регистрировался при уровне ИФН-α<6,9 пг/мл. Эти результаты подтверждаются данными других исследований, свидетельствующих о способности многих респираторных вирусов подавлять выработку ИФН-α у больных с развитием обструктивного синдрома дыхательных путей при ОРВИ [65, 75], что указывает на необходимость рассмотреть вопрос о назначении препаратов рекомбинантного ИФН-α2b (ректальные свечи) стандартным курсом в стандартной возрастной дозировке для восстановления уровня эндогенного ИФН-α [69, 41].

В связи с вышесказанным, на четвертом этапе исследования помощью разработанной компьютерной программы (Свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2025691373 от 13.11.25 г.) создана классификационная

модель дерева решений для выявления детей с низким уровнем сывороточного ИФН-α на основе клинических данных и показателей рутинного общего анализа крови. Для обучения модели классификации по изученным клинико-лабораторным признакам и целевому признаку «низкий уровень ИФН-α» был подготовлен датасет с клиническими и лабораторными показателями обследованных пациентов (N=263), а также включающий столбец, содержащий бинарную метку (0 — ИФН-α>6,9 пг/мл, 1 — ИФН-α≤6,9 пг/мл). Для кросс-валидации модели использован метод hold-out, при котором программа случайным образом делит данные на обучающую (N=197 пациентов) и тестовую выборки (N=66), затем были подобраны оптимальные гиперпараметры. После обучения модель предсказывает вероятность наличия низкого уровня ИФН-α у новых пациентов на основе указанных признаков, что способствует принятию клинических решений (Рисунок 15).

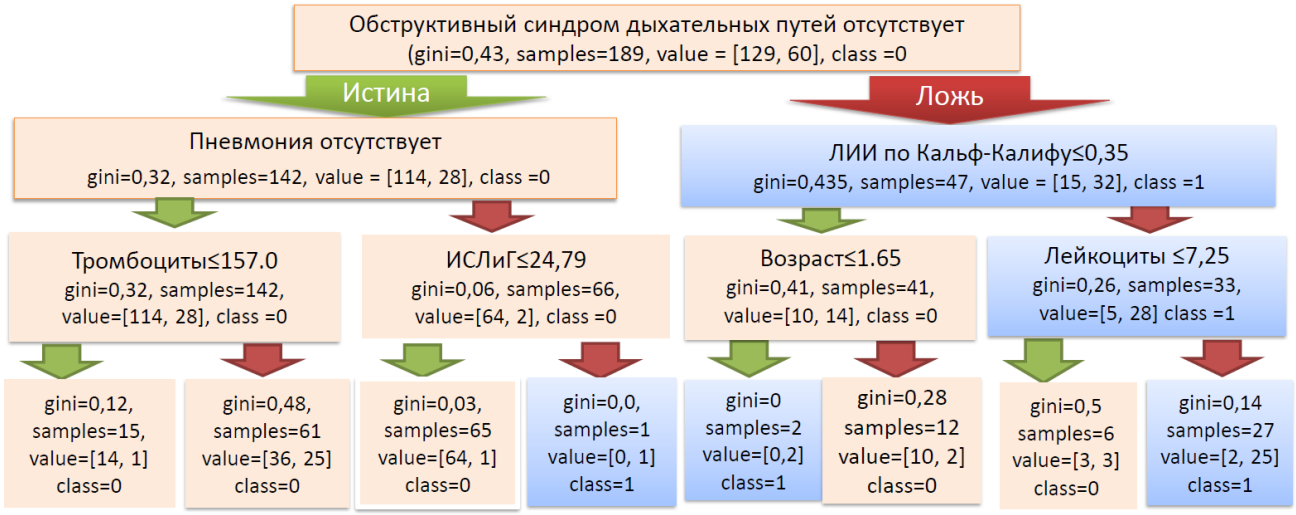


Рисунок 15 – Дерево решений для классификационной модели для выявления детей с низким уровнем сывороточного ИФН-α при ОРВИ

На первом этапе классификации дерево делит пациентов на два основных узла по признаку «наличие обструктивного синдрома» дыхательных путей. При его отсутствии следующий критерий – наличие пневмонии. У детей без пневмонии рассматривается количество тромбоцитов в общем анализе крови, при его уровне ≤157×10^9/л, дефицит ИФН-α отсутствует. При наличии пневмонии учитывается уровень индекса соотношения лимфоцитов и гранулоцитов (ИСЛиГ),

при значении ИСЛиГ ≤24,78 результат отрицательный. При ИСЛиГ>24,78 прогнозируют низкий уровень ИФН-α. При наличии обструктивного синдрома на 1 уровне дерева далее оцениваем лейкоцитарный индекс интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу (ЛИИ по Я. Я. Кальф-Калифу). При значении ЛИИ по Я. Я. Кальф-Калифу≤0,35 и возрасте ребенка ≤1,7 года предполагаем низкий уровень ИФН-α. Если возраст пациента >1,7 года предполагаем отсутствие дефицита ИФН-α (Рисунок 14). При уровне ЛИИ по Я. Я. Кальф-Калифу>0,35 и уровне лейкоцитов ≤$7{,}25\times10^9$/л диагностируется низкий уровень ИФН-α. В случае, если уровень лейкоцитов >$7{,}25\times10^9$/л дефицит ИФН-α отсутствует.

Значимость признаков указана на рисунке 16.

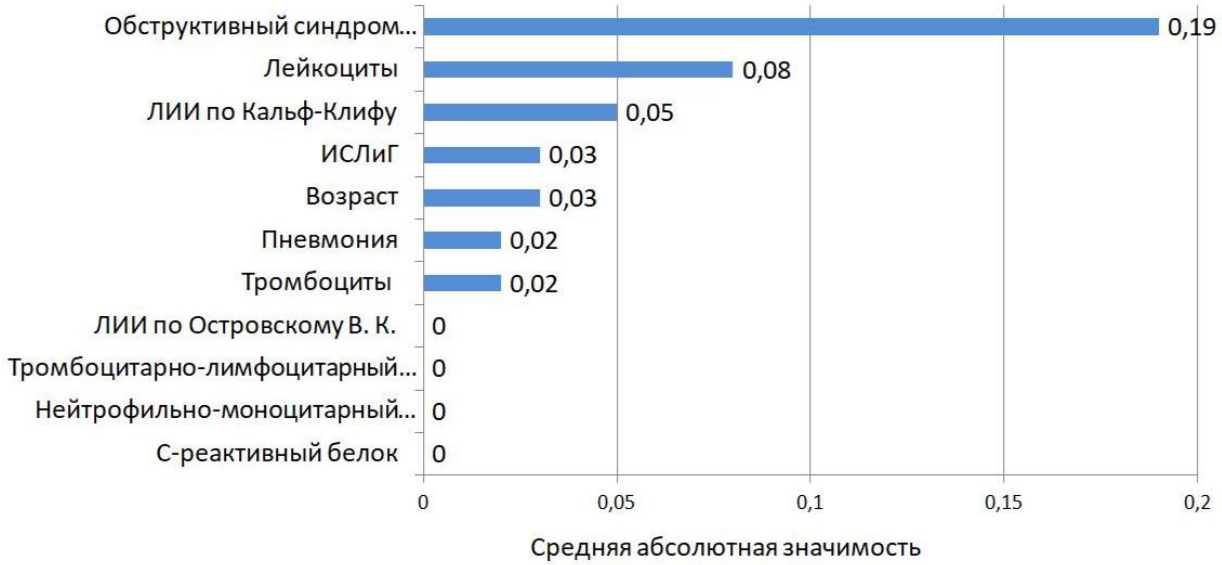


Рисунок 16 – Значимость признаков, использованных в дереве решений для выявления детей с низким уровнем ИФН-α при ОРВИ.

ROC-кривая полученного дерева решений, оценивающая его диагностическую способность различать объекты двух классов (наличие или отсутствие низкого уровня ИФН-α), представлена для обучающей и тестовой выборок на рисунке 17. Площадь под ROC-кривой (AUC) служит мерой общей диагностической эффективности модели, составила 0,89 для обучающей и 0,80 для тестовой выборки, что свидетельствует о высокой способности модели правильно классифицировать пациентов.

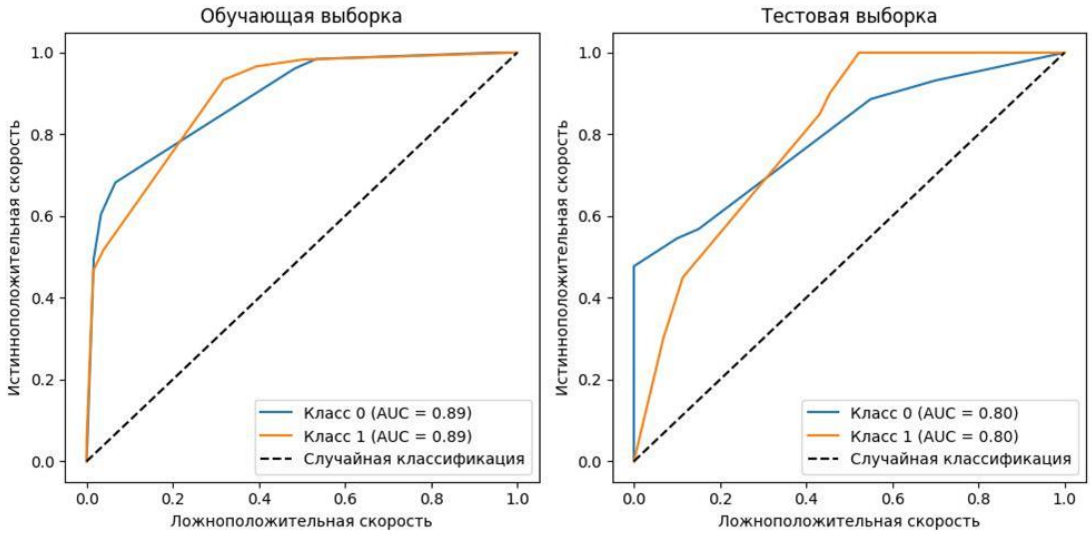


Рисунок 17 – ROC-кривая модели для выявления детей с низким уровнем сывороточного ИФН-α для обучающей и тестовой выборок

Матрица соответствия для тестовой и обучающей выборок изображена на рисунке 18.

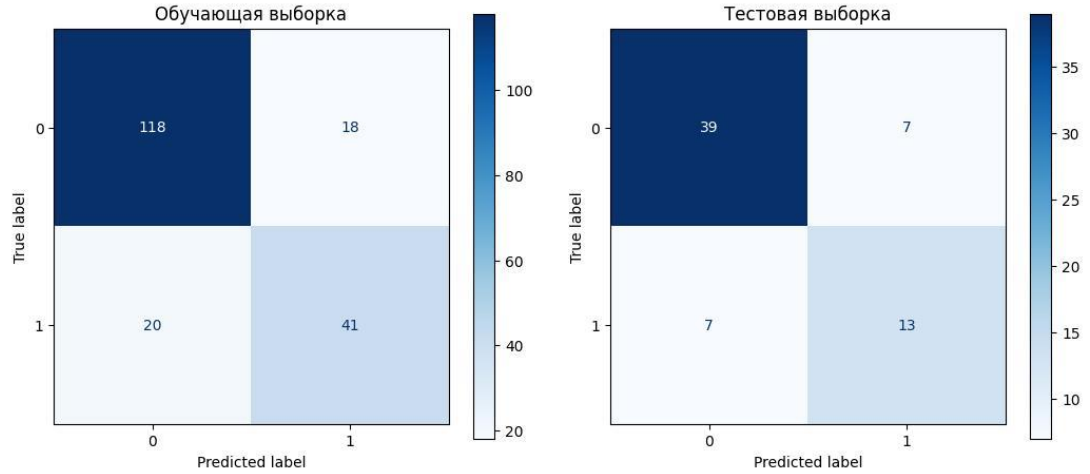


Рисунок 18 – Матрица соответствия в модели для выявления детей с низким уровнем сывороточного ИФН-α для обучающей и тестовой выборок

На основе показателей матрицы соответствия рассчитаны метрики эффективности модели (Таблица 20).

Согласно данным таблицы 20, большинство характеристик обучающей и тестовой выборок полученной модели имеют значение >81,0%, что свидетельствует о ее приемлемой точности.

Таблица 20 – Показатели эффективности модели для выявления детей с низким уровнем сывороточного ИФН-α для обучающей и тестовой выборок (%)

Показатель	Обучающая выборка	Тестовая выборка
Accuracy	80,7	78,7
PPV	86,8	84,8
NPV	67,2	65,0
Se	85,5	84,8
Sp	69,5	65,0

Для удобства применения полученной классификационной модели создана прикладная компьютерная программа (Свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2025692023 от 19.11.25 г.), позволяющая врачу получать прогноз для конкретного больного на основе индивидуальных значений клинико лабораторных показателей пациента. Интерфейс программы представлен на рисунке 19.

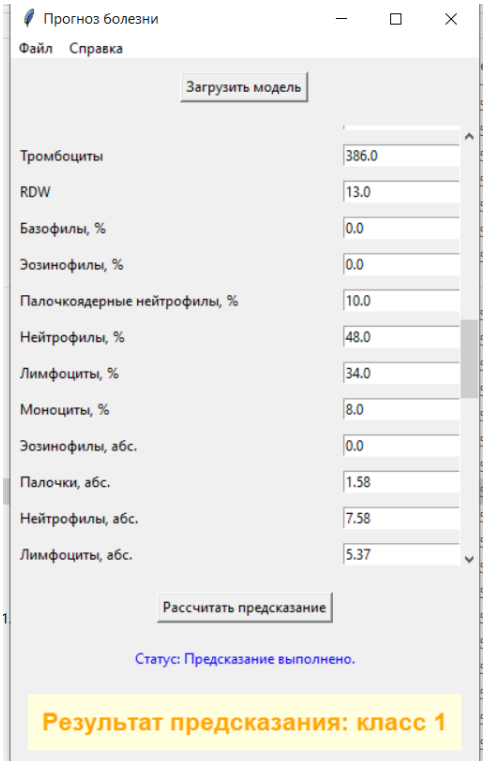


Рисунок 19 – Пример интерфейса компьютерной программы для выявления детей с низким уровнем ИФН-α

Таким образом, с помощью разработанной компьютерной программы на основе клинических данных и показателей общего анализа крови можно выявлять

детей с низким уровнем ИФН-α, что позволяет врачу определить необходимость коррекционной терапии.

3.6. Разработка классификационной модели для прогнозирования вирусно-бактериальной пневмонии у детей

На пятом этапе исследования помощью разработанной компьютерной программы (Свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2025691373 от 13.11.25 г.) создана классификационная модель дерева решений для прогнозирования развития вирусно-бактериальной пневмонии у детей с ОРВИ. Для обучения модели классификации по изученным клинико-лабораторным признакам и целевому признаку «Вирусно-бактериальная пневмония» был подготовлен датасет с клиническими и лабораторными показателями обследованных пациентов (N=263), а также включающий столбец, содержащий бинарную метку (0 — отсутствие, 1 — наличие вирусно-бактериальной пневмонии).

Для кросс-валидации модели использован метод hold-out, при котором программа случайным образом делит данные на обучающую (N=197 пациентов) и тестовую выборки (N=66), затем был осуществлен подбор оптимальных гиперпараметров. После обучения модель предсказывает вероятность наличия вирусно-бактериальной пневмонии у новых пациентов на основе указанных признаков, что способствует своевременной диагностике и принятию клинических решений. Созданное дерево решений продемонстрировано на рисунке 20.

На первом уровне в дереве решений анализируется количество лейкоцитов в общем анализе крови (WBC), при значении WBC$\leq$15,56$\times10^9$/л программа рассматривает уровень индекса соотношения СОЭ и лейкоцитов пациента (ИССиЛ), в случае его значения $\leq$2,25 прогнозируется вирусно-бактериальная пневмония (Рисунок 20).

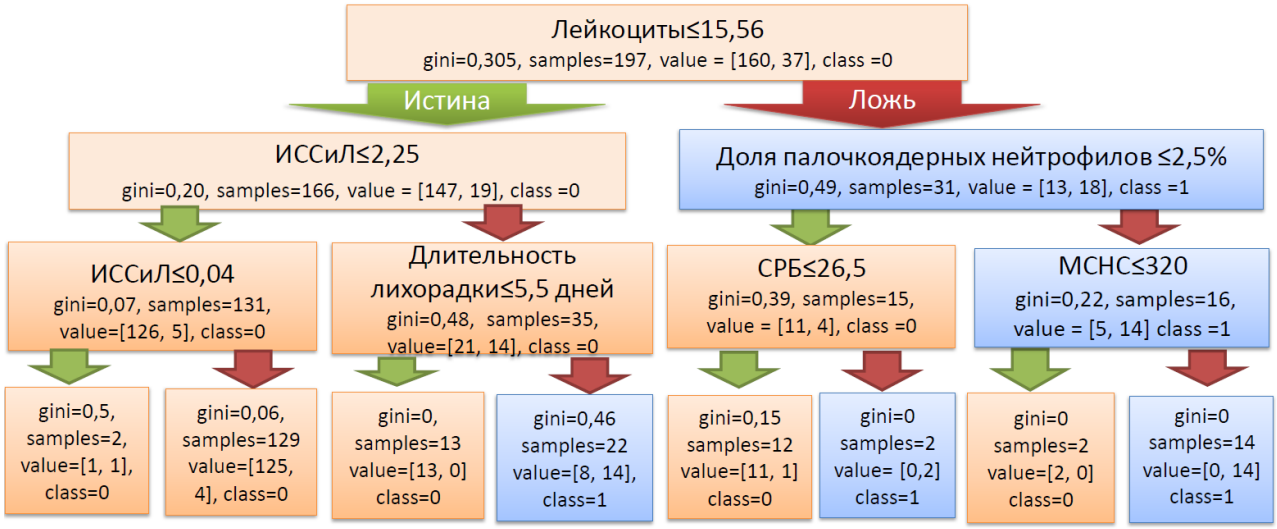


Рисунок 20 – Дерево решений для прогнозирования развития вирусно-бактериальной пневмонии

Если значение индекса ИССиЛ>2,25 и длительность лихорадки у ребенка составляет <5,5 дней результат отрицательный (класс 0). При значении ИССиЛ>2,25 и длительности лихорадки >5,5 дней, прогнозируется вирусно-бактериальная пневмония (класс 1).

Если количество лейкоцитов в общем анализе крови пациента WBC>15,56×10^9/л, анализируется доля палочкоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле общего анализа крови. Если доля палочкоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле ребенка < 2,5% и уровень С-реактивного белка (СРБ) ≤ 26,5 мг прогнозируется отсутствие бактериальной пневмонии (класс 0). При уровне СРБ >26,5 мг, прогнозируется наличие вирусно-бактериальной пневмонии у пациента (класс 1).

Если доля палочкоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле ребенка>2,5%, анализируется показатель средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС) в общем анализе крови пациента при поступлении в стационар. При уровне МСНС≤320 г/л результат отрицательный (класс 0), при уровне МСНС>320 г/л результат прогнозирования положительный (класс 1).

Значимость признаков, использованных в дереве решений, представлена на рисунке 21.

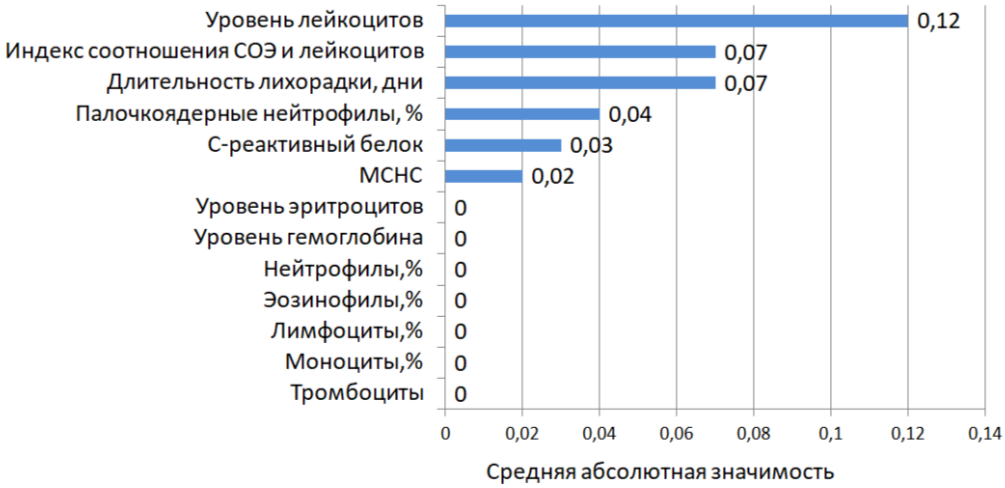


Рисунок 21 – Значимость признаков, использованных в дереве решений, для прогнозирования вирусно-бактериальной пневмонии

ROC-кривая полученного дерева решений, оценивающая его диагностическую способность различать объекты двух классов (наличие или отсутствие вирусно-бактериальной пневмонии), представлена на рисунке 22 для обучающей и тестовой выборок.

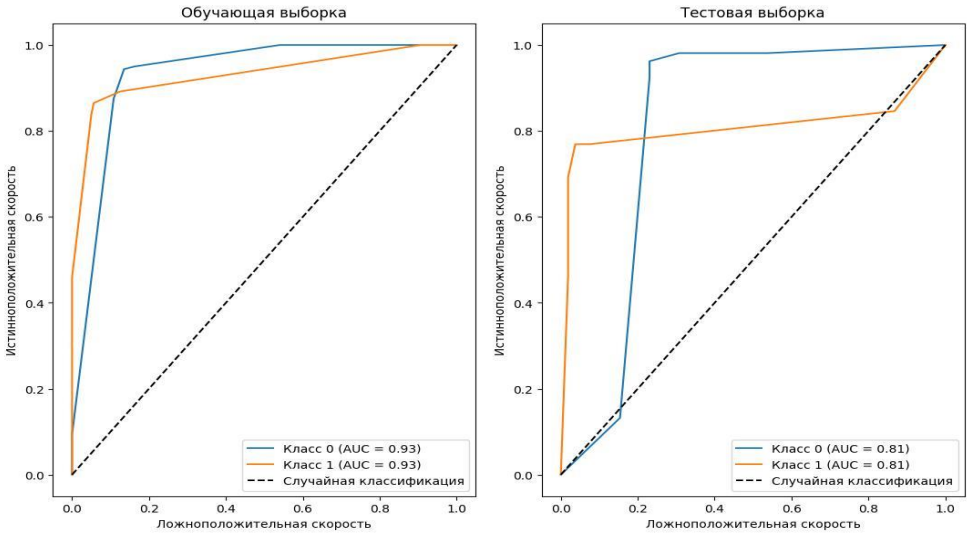


Рисунок 22 – ROC-кривая для модели прогнозирования вирусно-бактериальной пневмонии на обучающей и тестовой выборках

Площадь под ROC-кривой (AUC) служит мерой общей диагностической эффективности модели, составила 0,91 для обучающей и 0,81 для тестовой

выборки, что свидетельствует о высокой способности модели правильно классифицировать пациентов.

Матрица соответствия для тестовой и обучающей выборок изображена на рисунке 23.

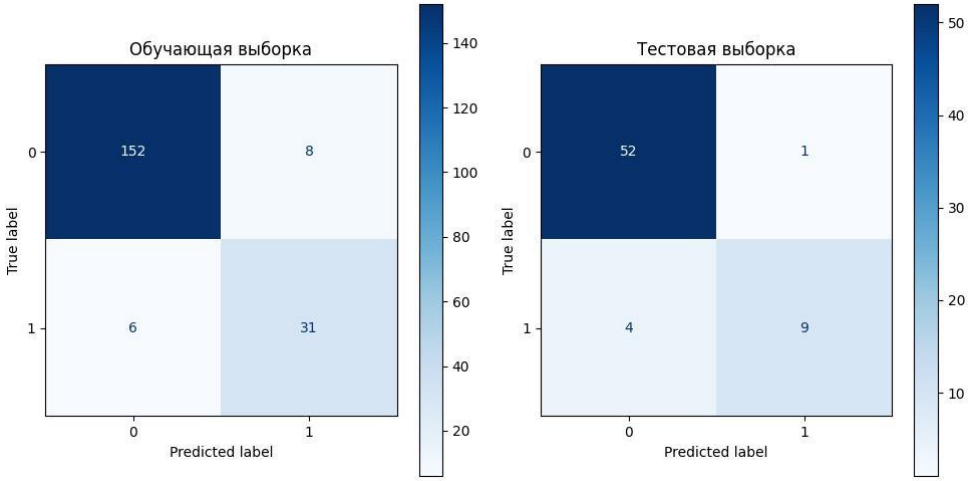


Рисунок 23 – Матрица соответствия в модели прогнозирования вирусно-бактериальной пневмонии для обучающей и тестовой выборок

На основе показателей матрицы соответствия рассчитаны метрики эффективности модели (Таблица 21).

Таблица 21 – Показатели эффективности модели прогнозирования вирусно-бактериальной пневмонии для обучающей и тестовой выборок (%)

Показатель	Обучающая выборка	Тестовая выборка
Accuracy	92,9	92,4
PPV	95,0	85,0
NPV	83,8	69,2
Se	96,2	92,9
Sp	79,5	90,0

Согласно данным таблицы 21, большинство характеристик обучающей и тестовой выборок полученной модели имеют значение >81,0%, что свидетельствует о ее приемлемой точности.

Для удобства применения полученных классификационных моделей создана прикладная компьютерная программа (Свидетельство о регистрации

программы ЭВМ № 2025692023 от 19.11.25 г.), позволяющая врачу получать прогноз для конкретного больного на основе индивидуальных значений клинико-лабораторных показателей пациента. Для этого достаточно ввести данные пациента в программу, пример интерфейса которой представлен на рисунке 23.

Клинический пример. Больная С. 7 лет поступила в стационар на 3 сутки от начала заболевания с диагнозом «Внебольничная пневмония» ДН0. Клинико-лабораторные показатели ребенка введены в программу прогноза, получен результат 1 – Вирусно-бактериальная пневмония (Рисунок 24).

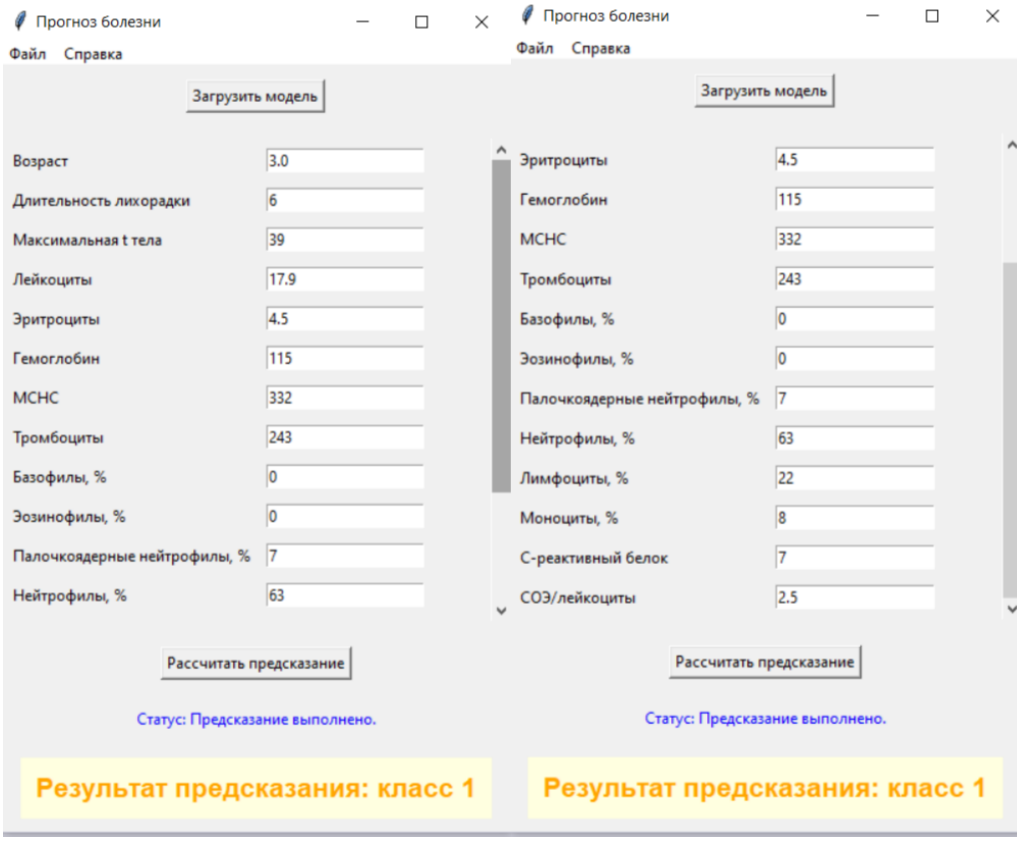


Рисунок 24 – Интерфейс программы прогнозирования вирусно-бактериальной пневмонии и результат пациентки С. 7 лет

В стационаре ребенку выполнена рентгенограмма органов грудной клетки в двух проекциях (выявлены инфильтративные изменения), получен результат исследования мазка из носоглотки методом ПЦР (обнаружен РС-вирус), при микробиологическом исследовании мокроты выделен *Streptococcus pneumonia*

4×10^6, что подтвердило прогноз, полученный с помощью классификационной модели.

Таким образом, представленная модель позволяет врачу прогнозировать развитие вирусно-бактериальной пневмонии у детей с ОРВИ для своевременного назначения антибактериальной терапии.

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

Полученные данные позволили сформулировать следующие рекомендации по лечению детей с ОРВИ с учетом варианта процесса адаптации (Рисунок 25). 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 [10, 58, 61].

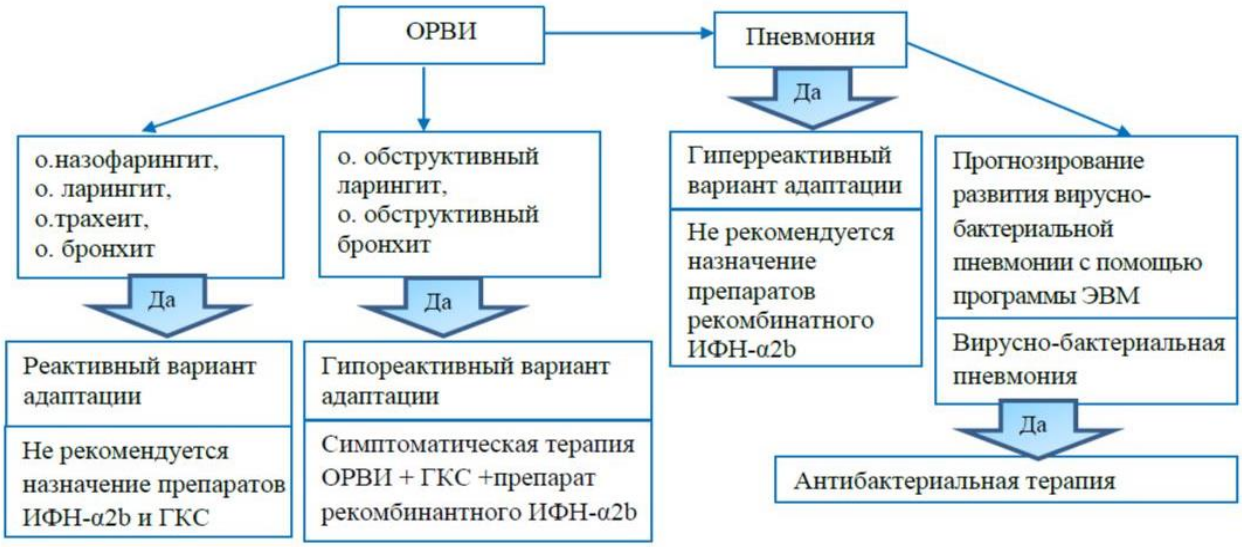


Рисунок 25 – Алгоритм ведения детей с ОРВИ с учетом варианта процесса адаптации

Пациентам с гипореактивным вариантом процесса адаптации с развитием острого обструктивного ларингита и острого обструктивного бронхита рекомендовано включение в терапию препарата рекомбинантного ИФН-α2b

(ректальные свечи) стандартным курсом в стандартной возрастной дозировке в острый период ОРВИ и глюкокортикостероидов (ГКС). Для выявления детей с низким уровнем ИФН-α необходимо использовать разработанную компьютерную программу.

Детям 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 и своевременного назначения антибактериальной терапии необходимо использовать разработанную компьютерную программу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование посвящено одной из актуальных тем педиатрии – адаптационному процессу у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Несмотря на множество работ, посвященных этой проблеме, остается большое количество нерешенных вопросов по тактике ведения этих пациентов.

На сегодняшний день клиническая картина ОРВИ изучена и описана достаточно хорошо [15, 23, 26, 45, 51, 53, 62, 72, 75, 85, 94, 98, 106, 113, 116, 121, 124, 132, 142, 145, 163, 175, 183]. Однако до настоящего времени нет однозначного ответа, почему эти инфекции независимо от этиологии могут протекать с различными топическими катарально-респираторными синдромами в виде острого назофарингита, ларингита, трахеита, бронхита, а у других – в виде острого обструктивного ларингита, обструктивного бронхита или пневмонии.

Очевидно, что индивидуальная способность организма адаптироваться к развивающейся вирусной инфекции зависит не только от иммунологических факторов, но и от реакции эндокринной системы [13, 37, 74, 67].

На сегодняшний день большое количество работ посвящено изменению иммунологических показателей у детей с ОРВИ [7, 69, 84, 86, 98, 106, 126, 131, 134, 140, 152, 162, 165, 177], немногочисленные публикации отражают вопрос о реакции эндокринной системы в ответ на вирусную инфекцию [30, 38, 80, 104, 159]. Встречаются лишь единичные работы, которые комплексно рассматривают изменения параметров гормонально-цитокинового контура, определяющих адаптационный процесс при ОРВИ [5, 39, 40, 70, 77, 110, 161].

Учитывая развитие различных топических катарально-респираторных синдромов, характерных для всех ОРВИ, независимо от этиологии, можно предположить, что течение процесса адаптации у детей с ОРВИ также протекает в различных вариантах, характеризующихся определенными гормонально-цитокиновыми показателями. Однако в доступных источниках медицинской литературы нет данных о течении процесса адаптации у детей с ОРВИ, его

вариантах, а также отсутствуют сведения о характеризующих их лабораторных маркерах.

Цель проведенного исследования: оптимизировать тактику ведения детей с ОРВИ в зависимости от варианта процесса адаптации на основе определения клинико-лабораторных показателей.

Для выполнения поставленной цели были исследованы уровни гормональных (кортизол, ТТГ, $T_{3св}$, $T_{4св.}$) и иммунологических показателей (ИФН-α, ИФН-ɣ, ИЛ-1β), а также проанализированы параметры общего анализа крови, гематологические интегральные индексы и индексы системного воспаления у 263 детей с ОРВИ от 1 года до 10 лет и контрольной группы из 60 детей того же возраста. Пациенты обследованы на 1-3 сутки заболевания при поступлении в стационар и на 10-14 день к моменту выписки.

Анализ уровня изучаемых показателей гормонов и цитокинов показал отсутствие статистически значимых различий в зависимости от этиологии ($p>0,05$, критерий Краскела – Уоллиса), пола ($p>0,05$, критерий Манна – Уитни) и возраста ($p>0,05$, критерий Краскела – Уоллиса), в связи с чем дальнейшие исследования проводились у всей совокупности пациентов без учета этих факторов, а в зависимости от ведущего топического катарально-респираторного синдрома. Дети были разделены на 6 групп: с острым назофарингитом (ОНФ), острым ларинготрахеитом (ОЛТ), острым бронхитом (ОБ), острым обструктивным ларингитом (ООЛТ), острым обструктивным бронхитом (ООБ) и пневмонией.

Выявлено, что в группах пациентов с ОНФ, ОЛТ и ОБ реакция гипофизарно-тиреоидной оси на воздействие вирусов отсутствовала ($p>0,05$): уровни ТТГ, $T_{3св.}$ и $T_{4св.}$ соответствовали показателям контрольной группы (ТТГ 2,1 (1,7; 2,5) мМЕ/л, $T_{3св}$ 4,9 (4,6; 6,0) пмоль/л, $T_{4\ св.}$ 15,8 (14,5; 16,8) пмоль/л). Уровень кортизола составил у пациентов с ОНФ 678,5 (491,4; 871,5) нмоль/л, ОЛТ 721,0 (633,0; 1052,2) нмоль/л и ОБ 754,4 (423,2; 1152,5) нмоль/л. повышался в 1,5-2 раза по сравнению с показателями контрольной группы (345,5 (232,9; 428,2)

нмоль/л) без статистически значимых межгрупповых различий (p>0,05), что позволило их объединить в одну группу.

У детей с ООЛТ и ООБ уровни всех изучаемых гормонов (кортизол, ТТГ, $T_{3св.}$, $T_{4св}$) оставались в пределах показателей контрольной группы (p>0,05) без статистически значимых межгрупповых различий (p>0,05), что позволило их объединить в одну группу. Уровни кортизола у пациентов с ООЛТ и ООБ составили соответственно 400,5 (238,3; 620,3) нмоль/л и 413,9 (269,1; 547,3) нмоль/л, и были значимо ниже (p<0,008), чем уровни кортизола у больных с другими синдромами ОРВИ.

У пациентов с пневмонией в адаптационный процесс включалась щитовидная железа со снижением уровня $T_{3св.}$ до 4,0 (3,3; 4,6) пмоль/л, который был статистически значимо ниже уровня $T_{3св.}$ детей контрольной группы и больных с остальными катарально-респираторными синдромами (p<0,008).

Транзиторное снижение уровня $T_{3св.}$ в литературе упоминается как «Синдром низкого $T_{3св.}$», который часто встречается при различных острых заболеваниях и характеризуется снижением уровня тироидных гормонов в крови без первичного поражения щитовидной железы [100]. Компенсаторно у больных этой группы статистически значимо увеличивался уровень ТТГ в крови до 2,9 (2,1; 3,5) мМЕ/л, как по сравнению с показателями контрольной группы, так и с уровнем ТТГ у детей с остальными катарально-респираторными синдромами 2,1 (1,6; 2,7) мМЕ/л (p<0,001). Обращает на себя внимание повышение уровня кортизола до 1453,0 (893,5; 1867,0) нмоль/л (p<0,008), который у больных с пневмонией в 4-5 раз превышал показатели контрольной группы и в 2–3 раза – показатели кортизола детей с другими катарально-респираторными синдромами ОРВИ (p<0,008).

Высокий уровень кортизола при пневмонии получен в исследованиях других авторов у детей с ОРВИ [3, 39, 44, 92], а также при развитии пневмонии в качестве осложнения инфекционного мононуклеоза [80]. Ряд исследователей считают высокий уровень кортизола маркером тяжелых форм инфекционных заболеваний [25, 39, 80, 110, 161, 168].

Уровни изучаемых гормонов к периоду реконвалесценции нормализовались и статистически значимо не отличались при различных катарально-респираторных синдромах, за исключением пневмонии, при которой кортизол сохранялся на уровне 896,0 (565,5; 1238,5) нмоль/л и был выше показателей детей контрольной группы и больных с другими синдромами ($p<0,008$). В связи с вышесказанным, характер процесса адаптации оценивался по показателям острого периода.

Таким образом, у больных с ОРВИ в зависимости от реакции эндокринной системы нами предложено выделить три варианта процесса адаптации с характерными для них топическими катарально-респираторными синдромами. Наличие реакции только со стороны надпочечников с умеренным повышением уровня кортизола в 1,5-2 раза по сравнению с показателями контрольной группы и отсутствие реакции гипофиза и щитовидной железы на инфекционный процесс мы расценили как реактивный (физиологический) вариант процесса адаптации при ОРВИ. Он проявлялся развитием таких катарально-респираторных синдромов, как ОНФ, ОЛТ и ОБ, и быстро заканчивался выздоровлением.

Отсутствие реакции со стороны всех исследуемых эндокринных представителей (надпочечников, гипофиза, щитовидной железы) на инфекционный процесс при ОРВИ и сохранение всех гормональных показателей на уровне показателей контрольной группы можно расценить как гипореактивный вариант процесса адаптации, при котором развивался обструктивный синдром при ООЛ и ООБ, и наблюдался более продолжительный острый период.

Реакция эндокринной системы в виде выраженной активации надпочечников и гипофиза, проявляющаяся повышением уровня кортизола (в 5 раз по сравнению с показателями детей контрольной группы) в сочетании с высоким уровнем ТТГ была расценена нами как гиперреактивный вариант процесса адаптации, развивающийся у детей с пневмонией и сохраняющийся в периоде ранней реконвалесценции.

Для четкой идентификации предложенных вариантов процесса адаптации у детей с ОРВИ требовалось установление граничных значений эндокринных

показателей. Для определения пороговых значений гормональных маркеров процесса адаптации использовали метод ROC-кривой и расчет относительного риска (RR).

Развитие гипореактивного варианта процесса адаптации происходит при уровне кортизола ниже порогового значения 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 сопровождался уровнем кортизола выше порогового значения 784,2 нмоль/л (AUC=0,82 ($p < 0,05$) с 95% ДИ: 0,74-0,92; Se 80,9%, Sp 68,3%). Реактивный вариант характеризовался диапазоном уровня кортизола от 491,нмоль/л до 784,2 нмоль/л.

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%).

Уровень $T_{3св.}$ при развитии гиперреактивного варианта процесса адаптации был ниже 3,9 пмоль/л (AUC=0,70, 95%ДИ: 0,64–0,77; $p<0,05$; Se 81,7%, Sp 39,3%). По данным различных авторов, уровень тиреоидных гормонов снижается при нарастании тяжести состояния и выраженности интоксикационного синдрома [5, 6, 79, 100].

Приняв во внимание значимое влияние гормонов кортизола и $T_{3св}$ на формирование вариантов процесса адаптации, впервые предложен кортизоло-тиреоидный индекс (КТИ).

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

Методом построения ROC-кривых установлены пороговые значения КТИ для развития гипо- и гиперреактивного вариантов процесса адаптации. Гипореактивный вариант процесса адаптации развивался у детей с ОРВИ при КТИ менее 102,0 (AUC=0,82, 95%ДИ: 0,76–0,87; p=0,01; Se 80,6%, Sp 66,1%).

Гиперреактивный вариант сопровождался уровнем КТИ 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).

Поскольку гипофизарно-надпочечниковая ось эндокринной системы тесно связана с иммунной системой через цитокины [3, 34, 70, 71], была поставлена задача установить характер изменения показателей и пороговые значения сывороточных цитокинов (ИФН-α, ИФН-ɣ, ИЛ-1β) в соответствии с установленными вариантами процесса адаптации у детей с ОРВИ. Из множества показателей были выбраны ИФН I и II типов и ИЛ-1β, так как они являются ключевыми факторами противовирусной защиты респираторного тракта [31, 106, 128].

В группе пациентов с реактивным вариантом уровни сывороточных цитокинов составили ИФН-α 8,6 (6,0; 11,1) пг/мл, ИФН-γ 22,4 (15,9; 31,2) пг/мл и ИЛ-1β 3,5 (2,2; 5,9) пг/мл и отличались синхронным, умеренным повышением показателей по сравнению с таковыми у детей контрольной группы (p<0,05) и у пациентов с другими вариантами процесса адаптации, что соответствует физиологическому ответу на внедрение вирусных агентов негриппозной этиологии [7, 31, 70, 153, 171].

Гипореактивный вариант процесса адаптации характеризовался разнонаправленным изменением уровня сывороточных цитокинов. У пациентов этой группы также определялись высокие уровни ИФН-ɣ 15,6 (12,3; 24,6) пг/мл и ИЛ-1β 4,2 (2,0; 6,2) пг/мл в сравнении с показателями детей контрольной группы (p<0,017). Однако уровень ИФН-α сохранялся на уровне контрольных показателей

4,6 (3,3; 7,3) пг/мл (p>0,05) и был ниже уровня ИФН-α у пациентов с реактивным и гиперреактивным вариантами процесса адаптации (p<0,017), т.е. оставался индифферентным по отношению к вирусной агрессии [153, 162, 182]. Методом ROC-анализа установлено, что гипореактивный вариант развивался при уровне ИФН-α<6,9 пг/мл (AUC=0,80, 95%ДИ: 0,73–0,86; p<0,0001; Se 80,1%, Sp 67,7%). 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%).

Цитокины ИФН-γ и ИЛ-1β играют ключевую роль в иммунном ответе, усиливая воспаление и активируя макрофаги и Т-лимфоциты, что способствует борьбе с инфекцией [31, 153]. Высокий уровень ИФН-γ у пациентов с ОРВИ свидетельствует об активизации клеточного иммунитета [31, 131, 153]. Провоспалительный цитокин ИЛ-1β, как медиатор ранней реакции на повреждение, тоже повышается при инфекционных процессах [31, 171]. ИФН-α обладает противовирусной активностью [7, 106, 153, 171, 181]. У детей с ООЛТ и ООБ наблюдается разнонаправленная динамика иммунологических показателей, что отражает смещение иммунного ответа в сторону усиления воспаления при одновременном снижении противовирусных механизмов, что может способствовать развитию обструктивного синдрома дыхательных путей при ОРВИ [31, 171]. В исследованиях других авторов доказано снижение уровней ИЛ-1β, ИФН-γ и ИФН-α и дисрегуляция их выработки у детей с рецидивирующим крупом [75, 84], однако сведений об изменении цитокинов при обструктивном бронхите не представлено.

Гиперреактивный вариант процесса адаптации также проявлялся разнонаправленным изменением уровня сывороточных цитокинов. Однако в этой группе пациентов наоборот – низкий уровень 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%) сочетался с самыми высокими уровнями 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%) и ИЛ-1β 6,4 (2,9; 8,9) пг/мл, по сравнению с аналогичными показателями пациентов с другими вариантами процесса адаптации (p<0,017).

У больных с уровнем ИНФ-ɣ менее 13,2 пг/мл риск развития гиперреактивного варианта процесса адаптации 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%).

Более высокие уровни цитокинов ИФН-α и ИЛ-1β у пациентов с гиперреактивным вариантом процесса адаптации по сравнению с показателями пациентов с гипореактивным и реактивным вариантами, свидетельствуют о гиперактивации системы цитокинов на фоне инфекционного процесса [165, 171], а низкий уровень ИФН-γ указывает на снижение клеточного иммунного ответа [31, 140, 171].

Общий анализ крови является одним из наиболее доступных методов диагностики, позволяющий выявить широкий спектр патологических состояний организма, особенно в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения [2, 169]. В связи с этим в исследовании была поставлена задача в зависимости от варианта процесса адаптации выявить характер изменения и пороговые значения гематологических индексов и индексов системного воспаления, рассчитанных по показателям общего анализа крови. Среди всех изученных показателей отмечалось повышение индексов системного воспаления 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%) и 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.

Повышение индексов системного воспаления свидетельствует о развитии системной воспалительной реакции, которая, по мнению ряда авторов, может

сопровождать развитие бактериальной пневмонии на фоне ОРВИ [141, 155, 382]. Полученные данные перекликаются с мнением других авторов, считающих, что расчет лейкоцитарных индексов позволяет повысить информативность общего анализа крови у детей с ОРВИ и пневмонией [1, 2, 35, 36].

Для дифференцированного подхода к назначению препаратов рекомбинантного ИФН-α2b в исследовании предложен способ выявления детей с низким уровнем сывороточного ИФН-α с помощью компьютерной программы (Свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2025692023 от 19.11.25 г.) на основе индивидуальных клинико-лабораторных показателей пациента: возраст ребенка, наличие обструктивного синдрома дыхательных путей или пневмонии, количество тромбоцитов и лейкоцитов в общем анализе крови, лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс, ЛИИ по Я. Я. Кальф-Калифу. Для кросс-валидации использован метод hold-out, при котором для обучения модели программа случайным образом делит данные на обучающую (N=197 пациентов) и тестовую выборки (N=66). Площадь под кривой (AUC) для обучающей выборки модели составила AUC=0,89, для тестовой выборки – AUC=0,80, что свидетельствует о хорошей диагностической значимости модели. 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.

Краеугольным камнем остается вопрос о критериях назначения антибактериальной терапии в педиатрической практике [53]. Для решения этого вопроса создана компьютерная программа, позволяющая на основе совокупности изучаемых лабораторных показателей создать модель дерева принятия решений, способную на основе введения индивидуальных клинико-лабораторных показателей пациента с ОРВИ (длительность лихорадки, уровень лейкоцитов, доля палочкоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле, средняя

концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC) в общем анализе крови, индекс соотношения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и количества лейкоцитов) прогнозировать развитие вирусно-бактериальной пневмонии у детей с ОРВИ. Для кросс-валидации использован метод hold-out, при котором для обучения модели программа случайным образом делит данные на обучающую (N=197 пациентов) и тестовую выборки (N=66). Площадь под кривой (AUC) для обучающей выборки модели составила AUC=0,93, для тестовой выборки – AUC=0,81, что свидетельствует о хорошей диагностической значимости модели. 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 >81,0%, что свидетельствует о ее приемлемой точности.

Полученные результаты исследования легли в основу алгоритма персонализированной тактики ведения пациентов детей с ОРВИ с учетом вариантов процесса адаптации.

Умеренное повышение уровня кортизола у детей с реактивным вариантом процесса адаптации свидетельствует о том, что общий адаптационный синдром при данных катаральных синдромах протекает по адекватному адаптационному сценарию и статистически доказывает отсутствие необходимости дополнительного введения в терапию глюкокортикоидов при данных синдромах. По мнению ряда авторов, умеренное повышение уровня кортизола является критерием благоприятного течения заболевания [3, 30, 70, 79]. Учитывая повышение уровня ИФН-α у детей с реактивным вариантом процесса адаптации назначение его препаратов этим пациентам не целесообразно. Таким образом, больным с реактивным вариантом процесса адаптации при ОРВИ, клинически проявляющимся в виде ОНФ, ОЛТ и ОБ, достаточно проведение только симптоматической терапии, отраженной в клинических рекомендациях [10, 58].

У пациентов с гипореактивным вариантом процесса адаптации, клинически протекающим в виде ООЛТ и ООБ, отсутствие реакции эндокринной системы с развитием обструктивного синдрома предполагает необходимость введения глюкокортикоидов [39, 41]. В современных источниках литературы и клинических рекомендациях введение глюкокортикоидов пациентам с обструктивным синдромом дыхательных путей при ОРВИ основано на их высокой клинической эффективности для купирования воспалительных процессов и гиперреактивности дыхательных путей, что является ключевыми патогенетическими механизмами развития обструктивных проявлений [10, 58]. Однако существующие ингаляционные формы препаратов не устраняют низкий уровень сывороточного кортизола, что может быть причиной затяжных форм инфекционных заболеваний [25], поэтому стоит рассмотреть вопрос введения таким больным системных глюкокортикоидов. По мнению ряда ученых, низкий уровень кортизола свидетельствует о неблагоприятном течении инфекции [4, 25, 30]. В этой же группе пациентов установлен самый низкий уровень ИФН-α, что является патогенетической основой для использования препарата рекомбинантного ИФН-α2b [56, 128]. Ученые подтверждают эффективность терапии препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2β для устранения дисбаланса цитокинов у детей с ОРВИ [7, 46, 47, 55, 56, 86, 103, 128].

Таким образом, пациентам с гипореактивным вариантом процесса адаптации необходимо рассмотреть применение не только ингаляционных глюкокортикоидов, что указано в клинических рекомендациях [10, 61], но и парентеральных гормонов, а также препаратов рекомбинантного ИФН-α2b [39].

Высокий уровень ИФН-α, установленный при гиперреактивном варианте процесса адаптации, свидетельствует об отсутствии целесообразности применения препаратов рекомбинантного ИФН-α2b у детей с пневмонией при ОРВИ [39, 61, 102]. Выявленный низкий уровень ИНФ-γ у этой группы больных заставляет задуматься о возможном применении его препаратов.

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 может служить дополнительным критерием для прогнозирования развития вирусно-бактериальной пневмонии и свидетельствует о необходимости решить вопрос о назначении антибактериальной терапии.
4. Детям с обструктивным синдромом дыхательных путей при ОРВИ следует рассмотреть вопрос о приеме 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДВИ – аденовирусная инфекция

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ИИР – индекс иммунореактивности

ИСЛ – индекс сдвига лейкоцитов крови

ИЛ-1β – интерлейкин-1β

ИСНиМ – индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов

ИСЛиМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов

ИССиЛ – индекс соотношения СОЭ и лейкоцитов

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН-α – интерферон-α

ИФН-ɣ – интерферон-ɣ

ИХА – иммунохроматографический анализ

ККИ – кровно-клеточный индекс

КТИ – кортизоло-тиреоидный индекс

ЛГИ – лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс

ОБ – острый бронхит

ОЛТ – острый ларинготрахеит

ОНФ – острый назофарингит

ООБ – острый обструктивный бронхит

ООЛТ – острый обструктивный ларингит

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ПГИ – парагриппозная инфекция

ПКТ – прокальцитонин

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РСВИ – респираторно-синцитиальная вирусная инфекция

СНТЗ – синдром нетиреоидных заболеваний

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс

ТТГ – тиреотропный гормон

$Т_{3св.}$ – трийодтиронин свободный

$Т_{4св.}$ – тироксин свободный

ЭВМ – электронная вычислительная машина

ЯИ – ядерный индекс

AISI – совокупный системный индекс воспаления

Hb – гемоглобин

MPV – средний объем тромбоцитов

NLR соотношение нейтрофилов к лимфоцитам

NPV – отрицательная прогностическая ценность

PCT – тромбокрит

PDW – степень анизоцитоза тромбоцитов

PPV – положительная прогностическая ценность

RR – относительный риск

ROC – Receiver Operating Characteristic

Se – чувствительность

SII – индекс системного иммунного воспаления

SIRI – индекс системного воспалительного ответа

Sp – специфичность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахимов, Р.М. Клинико-лабораторные особенности течения синдрома эндогенной интоксикации у детей раннего возраста с пневмонией / Р.М. Абдурахимов, А. Вохидов // Вестник Авиценны. – 2020. – Т. 22, № 3 – С.403-408.

2. Абрамович, М.Л. Особенности гематологических показателей при острых респираторных инфекциях у детей разного возраста / М. Л. Абрамович, А. А. Плоскирева // Лечащий врач. – 2015. –№11. – С. 59-64.

3. Алексеева, Л.А. Диагностическое значение определения кортизола в биологических жидкостях при инфекционных заболеваниях (обзор литературы) / Л.А. Алексеева, Е.В. Макаренкова, Н.В. Скрипченко [и др.] // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 5. – С. 59-69.

4. Алексеева, Л.А. Кортизол и лабораторные показатели системного воспаления при бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах у детей / Л.А. Алексеева, Т.В. Бессонова, Е.В. Макаренкова [и др.] // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 21-28.

5. Алексеева, Л.А. Лабораторные показатели нарушений иммуноэндокринного баланса у детей с острой респираторной вирусной инфекцией в постковидном периоде / Л.А. Алексеева, А.А. Жирков, Т.В. Бессонова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2024. – Т. 16. – № 2. – С. 37-45.

6. Аникеева, Н.А. Динамика клинико-лабораторных показателей функционального состояния щитовидной железы и тяжести инфекционного процесса при менингитах у детей / Н.А. Аникеева, Л.П. Гребова // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – Т. 12. – № 1 (65). – С. 10-13.

7. Афанасьева, О.И. Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона / О.И. Афанасьева, Е.Г. Головачева, Л.В. Осидак [и др.] // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20. – № 4 (77). – С. 6-12.

8. Баранов, А.А. Современные подходы к ведению детей с острой респираторной вирусной инфекцией / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Ю.В. Лобзин [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20. – № 2. – С. 162-174.

9. Барсуков, А.В. К вопросу о клинической пользе индукции синтеза интерферонов в комплексной терапии острой респираторной инфекции, обусловленной новым коронавирусом / А.В. Барсуков, Д.В. Глуховской, К.Е. Емельянова [и др.]//Клиническая патофизиология.– 2020. –Т. 26. –№ 2.– С. 37-46.

10. Бронхит. Дети // Клинические рекомендации. – 2024. – 48 с.

11. Ваганов, П. Д. Периоды детского возраста / П.Д. Ваганов, Э.Ю. Яновская, Э.Т. Манджиева // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 24 . – № 4. – С. 185-190.

12. Гаранин, А.А. Методы пульсоксиметрии: возможности и ограничения / А.А. Гаранин, В.А. Дьячков, А.О. Рубаненко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. –№ S3. – С. 59-67.

13. Гаркави, Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркави Е.Б. Квакина, Т.С Кузьменко – М.: ИМЕДИС. –1998. – 656 с.

14. Гаркави, Л.Х. О принципе периодичности в развитии адаптационных реакций и реактивности [Текст]. В кн. «Адаптационные реакции и резистентность организма» / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина. — Ростов н/Д., 1990. – С. 64-100.

15. Германова, О.Н. Бронхообструктивный синдром у детей с инфекциями респираторного тракта / О.Н. Германова, М.В. Голубева, Л.Ю. Барычева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010. – № 4. – С. 42 – 48.

16. Горелов, А.В. Современные подходы к комплексной оценке неспецифической иммунологической резистентности при острых респираторных заболеваниях у детей / А.В. Горелов, А.А. Плоскирева, О.А. Литвинчук [и др.] // Фарматека. – 2011. – Т. 214. –№ 1. – С. 66-70.

17. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году по Саратовской области». Саратов; 2025. – 206 с.

18. Грипп // Клинические рекомендации. – 2025. – 65 с.
19. Гуцол, Л.О. Стресс (общий адаптационный синдром) / Л.О. Гуцол, Е.В. Гузовская, С.Н. Серебренникова [и др.] // Байкальский медицинский журнал. – 2022. – Т. 1. – № 1. – С. 70-80.
20. Даев, Е.В. О "Стрессе",… или о двух ошибках Ганса Селье, завоевавших мир / Е.В. Даев // Экологическая генетика. – 2019. – Т. 17. – № 4. – С. 103-111.
21. Джунусова, Г.С. Адаптация как универсальное свойство живого организма / Г. С. Джунусова // Известия Национальной Академии наук Кыргызской Республики. – 2022. – № S6. – С. 8-9.
22. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей. — 2025. — 26 с.
23. Ералиева, Л.Т. Респираторно-синцитиальная инфекция в Республике Казахстан / Л.Т. Ералиева, А.М. Куатбаева, М.А. Смагул [и др.] // Фармация Казахстана. – 2024. – № 1. – С. 63-69.
24. Заплатников, А.Л. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии / А.Л. Заплатников, А.А. Гирина, Е.И. Бурцева [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. –2023. – Т. 6. – № 1. – С. 50–59.
25. Захарова, И.С. Целесообразность применения гормонотерапии при бактериальных менингитах / И.С. Захарова, Т.Н. Малюгина // Практическая медицина. – 2025. – Т. 23, № 1. – С. 102-106.
26. Игнатьева, В.И. Социально-экономическое бремя респираторно-синцитиальной вирусной инфекции нижних дыхательных путей у детей в возрасте от рождения до 5 лет в Российской Федерации: результаты моделирования / В.И. Игнатьева, Д.Ю. Овсянников, А.Е. Цыганков [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16. –№ 4. – С. 517-525.
27. Киселева, Н.М. Стресс и лимфоциты / Н.М. Киселева, Л.Г. Кузьменко, М.М. Нкане Нзола // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. –Т. 91.–№ 1. – С. 137-143.

28. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным аденовирусной инфекцией // //Клинические рекомендации.–2013.–81 с. URL: http://niidi.ru/dotAsset/69f7f879-9765-4634-a621-8792acf587b7.pdf. (Дата обращения: 10.11.2025 г.)

29. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным парагриппом //Клинические рекомендации.–2013.–68 с. URL : http://niidi.ru/dotAsset/755fad9f-cf0a-424d-9235-4c6fdb461367.pdf . (Дата обращения: 10.11.2025 г.)

30. Клинова, Т.В. Инфекционный мононуклеоз и состояние гипофизарно-тиреоидной и надпочечниковой систем у детей / Т.В. Клинова, Е.И. Краснова, Н.Н. Маянская [и др.] // Инновационные консультативно-диагностические технологии в амбулаторно-поликлинической практике: Сборник научных трудов. – Новосибирск : Сибмедиздат НГМУ, 2009. – С. 189-196.

31. Козлов, В.А. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов / В.А. Козлов, Е.П. Тихонова, А.А. Савченко [и др.]. — Красноярск: ООО «Издательство Поликор», 2021.— 576 с.

32. Козырев, Е.А. Тромбоцитарные показатели при внебольничной пневмонии у детей с респираторными инфекциями / Е.А. Козырев, И.В. Бабаченко, А.В. Орлов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14. – № 1. – С. 60-68.

33. Колесник, Е.А. Стресс-реакция как защитный иммунный механизм, направленный на восстановление гомеостаза организма / Е.А. Колесник // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 5-14.

34. Колесников, А.Н. Адаптационная анестезиология и реаниматология / А.Н. Колесников, В.Д. Слепушкин, Г.А. Городник [и др.]. – Донецк: Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. – 2020. – 398 с.

35. Колесников, А.Н. Оценка лейкоцитарных индексов, показателей гемограммы и ликвора при инфекционных поражениях центральной нервной системы различной этиологии у детей / А.Н. Колесников, Ю.Н. Поляхова // Военная и

тактическая медицина, медицина неотложных состояний. – 2022. – Т. 1. – № 1. – С. 68-73.

36. Коротаева, К.С. Интегральные показатели лейкоцитарной формулы у детей с коронавирусной инфекцией COVID-19 / К.С. Коротаева, Е.Г. Фурман, О.Н. Сумливая // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39. – № 1. – С. 27-34.

37. Лобзин, Ю.В. Инфекционные болезни: проблемы адаптации/ Ю.В. Лобзин, Ю.П. Финогеев В.М. Волжанин [и др.].- СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2006. – 392 с.

38. Мадянов, И.В. Синдром адаптационного тиреоидного дисбаланса. Определение, классификация, распространенность при тяжелых соматических заболеваниях / И.В. Мадянов, В.А. Кичигин // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6. – № 11. – С. 217-225.

39. Малинина, Н.В. Варианты адаптационных реакций у детей с острыми респираторными инфекциями / Н.В. Малинина, Т.Н. Малюгина // Практическая медицина.–2024. – Т. 22. – № 1.– С. 84-87.

40. Малинина, Н.В. 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.

41. Малинина, Н.В. 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.

42. Малюгина, Т.Н. 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.

43. Малюгина, Т.Н. Изменения показателей гормонального статуса в процессе адаптации после дифтерии ротоглотки / Т.Н. Малюгина, В.В. Малеев, И.А. Зайцева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 45-51.

44. Малюгина, Т.Н. 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.

45. Медведева, А.С. Риск развития бронхиальной астмы у детей, перенёсших респираторно-синцитиальную инфекцию в раннем возрасте / А.С. Медведева, В.А. Щербак // Забайкальский медицинский вестник. – 2023. – № 2. – С. 141-150.

46. Мелехина, Е.В. Рекомбинантные интерфероны в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции / Е.В. Мелехина, С.В. Николаева, А.С. Ильинская [и др.] // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 41-47.

47. Михайлова, Е.В. Опыт применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b для профилактики ОРВИ в период сезонного подъема заболеваемости / Е. В. Михайлова, Т.Н. Малюгина, Д.Ю. Левин [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14. – № 6. – С. 78-82.

48. Михайлова, С.В. Адаптационные, регуляторные и функциональные возможности студентов с разным биологическим возрастом по шкале "bio-age" / С.В. Михайлова, Т.В. Хрычева // Журнал медико-биологических исследований. – 2023. – Т. 11. – № 3. – С. 265-277.

49. Назаренко, Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований/ Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. –М.: Медицина, 2006. –544 с.

50. Наследов А.Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных / А.Д. Наследов. – СПБ.: Питер, 2008. – 416 с.

51. Николаева, С.В. Анализ влияния различных схем терапии на течение вирусных инфекций респираторного тракта у детей / С.В. Николаева, Ю.Н. Хлыповка, А.В. Горелов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7. – № 11. – С. 713-717.

52. Николаева, С.В. Острые респираторные инфекции: как избежать полипрагмазии / С.В. Николаева, О.О. Погорелова, А.В. Горелов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2025. – Т. 9, № 12. – С. 885-890.

53. Николаева, С.В. Острые респираторные инфекции сочетанной этиологии у детей: клинико-иммунологические особенности, диагностика, тактика терапии: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. — М., 2021. - 48 с.

54. Николаева, С.В. Эпидемические вызовы и стратегии терапии вирусных инфекций у детей / С.В. Николаева, А.С. Дюсенбаев, М.Ю. Новиков [и др.] // Инфекционные болезни. – 2026. – Т. 24. – № 1. – С. 75-84.

55. Нестерова, И.В. Интерфероны в практике клинициста: лучшие друзья или опасные враги? / И.В. Нестерова // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17. – № 3. – С. 189-191.

56. Образцова, Е.В. Рациональная терапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b / Е.В. Образцова, Е.Г. Головачева, Л.В. Осидак [и др.] // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 73-81.

57. Орлова, Е.Д. Клинико-лабораторные особенности вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей / Е.Д. Орлова, И.В. Бабаченко, Н.С. Тян [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15. – № 2. – С. 84-92.

58. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей // Клинические рекомендации. – 2022. – 42 с.

59. Острый обструктивный ларингит [круп], эпиглоттит, постинтубационный отек гортани // Клинические рекомендации. – 2024. – 54 с.

60. Плахотникова С.В. Адаптационные реакции у детей с синдромом тонзиллита при острых инфекционных заболеваниях 14.01.08 «Педиатрия» : Автореф. … канд. мед. наук / Плахотникова Светлана Валентиновна. — Самара, 2019. – 24 с.

61. Пневмония (внебольничная). Дети // Клинические рекомендации.– 2025. – 129 с.

62. Пшеничная, Н.Ю. Респираторно-синцитиальная инфекция - современное состояние проблемы / Н.Ю. Пшеничная, А.Ф. Попов, Г.В. Гопаца [и др.] // Инфекционные болезни. – 2023. – Т. 21. – № 3. – С. 95-101.

63. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей // Клинические рекомендации.–2025.–40 с.

64. Руженцова, Т.А. Резолюция совета экспертов. Проблемы и возможности лечения инфекций верхних дыхательных путей у детей на сегодняшний день / Т.А. Руженцова, И.В. Бабаченко, Н.Д. Одинаева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2023. – Т. 21. – № 3. – С. 127-137.

65. Саидмурадова, Г.М. Клиническая характеристика и принципы терапии стенозирующего ларинготрахеита у детей раннего возраста с острыми респираторными инфекциями / Г.М. Саидмурадова, Г.С. Мамаджанова, Н.Ш. Абдуллаева // Детские инфекции. – 2025. – Т. 24. – № 4 (93). – С. 51-53.

66. Самотруева, М.А. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах / М.А. Самотруева, А.Л. Ясенявская, А.А. Цибизова [и др.] // Иммунология. – 2017. – Т. 38 – №1. – С. 49-59.

67. Самотруева, М.А. Пути реализации нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий / М.А. Самотруева, Д.Л. Теплый, И.Н. Тюренков //Естественные науки. – 2009. – №4. – С. 112 – 130.

68. Санталова, Г.В. Характеристика адаптационных возможностей у детей с тонзиллитом при острых инфекционных заболеваниях / Г.В. Санталова, С.В. Плахотникова, Е.С. Гасилина // Наука и инновации в медицине. – 2019. – Т. 4.– № 1. – С. 63-66.

69. Симбирцев, А.С. Перспективы цитокинотерапии острых респираторных вирусных инфекций, включая коронавирусную инфекцию / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2024. – Т. 21. – № 1. – С. 22-35.

70. Скрипченко, Н.В. Гормоны и цитокины как биомаркеры тяжелых инфекций у детей / Н.В. Скрипченко, Г.Ф. Железникова, Л.А. Алексеева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20. – № 1. – С. 107-119.

71. Скоробогатый, Р.В. Дезадаптациия при COVID-19 вследствие применения антицитокиновой терапии / Р.В. Скоробогатый // Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний. – 2022. – Т. 7. – № 4. – С. 82-88.

72. Снопкова, М.С. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Особенности патогенеза, стратегия профилактики и лечения / М.С. Снопкова, О.Н. Романова, Н.Д. Коломиец // Клиническая инфектология и паразитология. – 2024. – Т. 13. – № 2. – С. 225-241.

73. Состояние санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

— М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. — 424 с.

74. Ступин, В.Ф. Неспецифические Адаптационные Реакции Организма и активационная терапия в практике врача. Практические рекомендации / В.Ф. Ступин, О.В. Татков.- Ridero, 2016.

75. Суховецкая, В.Ф. Особенности острого обструктивного ларингита (крупа) у детей в период COVID-19 / В.Ф. Суховецкая, Т.М. Чернова, В.Н. Тимченко [и др.] // Детские инфекции. – 2025. – Т. 24. – № 1(90). – С. 5-10.

76. Таточенко, В.К. Внебольничные пневмонии у детей - проблемы и решения / В.К. Таточенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 1. – С. 9-21.

77. Трошина, Е.А. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию - COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма / Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко, Е.С. Сенюшкина [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2020. – Т. 16. – № 1. – С. 21-27.

78. Трошина, Е.А. Прямые и опосредованные эффекты трийодтиронина / Е.А. Трошина, Е. С. Сенюшкина // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10 . – № 4 (54). – С. 262-271.

79. Федорова, А.В. Влияние Эпштейна - Барр-ассоциированной инфекции на гипофизарно-тиреоидную систему у детей в различные периоды заболевания / А.В. Федорова, Т.В. Брус, А.Г. Васильев [и др.] // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 43-50.

80. Федорова, А.В. Уровень кортизола как маркер процессов адаптации у детей с инфекционным мононуклеозом в разные периоды заболевания / А.В. Федорова, Т. В. Брус, А.Г. Васильев [и др.] // Педиатр. – 2023. – Т. 14, № 2. – С. 29-36.

81. Ходько О.К. Адаптивно-компенсаторные реакции при первичной и вторичной иммунной недостаточности у детей: Автореф. дис. … канд. мед. наук. - Екатеринбург, 2006.- 24 с.

82. Цорин, И.Б. Применение дисперсионного анализа в экспериментальной фармакологии / И.Б. Цорин // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2023. – № 1. – С. 3-23.

83. Черешнев, В.А. К вопросу теории нейроиммуноэндокринной системы / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков // Российский иммунологический журнал. - 2026. - Т. 29. - №1. - С. 9-34.

84. Чувирова, А.Г. Клинико-иммунологические особенности у детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита, респираторных инфекций и ЛОР-заболеваниями / А.Г. Чувирова, М.Н. Ярцев // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2023. – № 2. – С. 33 – 43.

85. Чугунова, О.Л. Рациональный подход к выбору противовирусной терапии острых респираторных заболеваний у детей / О.Л. Чугунова, Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2020. – № 1. – С. 52-57.

86. Чудакова, Т.К. Эффективность интерферонотерапии при острых респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста / Т.К. Чудакова, Е.В. Михайлова // Детские инфекции. – 2020. – Т. 19. – № 1(70). – С. 13-16.

87. Эбзеева, Е.Ю. Стресс и стресс-индуцированные расстройства / Е.Ю. Эбзеева, О.А. Полякова // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 127-133.

88. Agac, A. Host responses to respiratory syncytial virus infection. / A. Agac, S.M. Kolbe, M. Ludlow [et al.] //Viruses. – 2023. – V. 5, №10. – P. 1999.

89. Alemán, M. “The good, the bad and the ugly”: interplay of innate immunity and inflammation / M. Alemán // Cellular Microbiology. – 2022. – №1. – P. 1-11.

90. Al-Sofyani, K.A. Corticosteroids treatment for pediatric acute respiratory syndrome: a critical review / K.A. Al-Sofyani // Saudi Medical Journal. – 2023. –V. 44, №5. – P. 440–449.

91. Ambruso, D.R. In vivo interferon-gamma induced changes in gene expression dramatically alter neutrophil phenotype / D.R. Ambruso, N.J. Briones, A.F. Baroffio [et al.] // PLoS One. –2022. – V. 17, № 2. – P. 1-22. e0263370.

92. Aneja, R. What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? / R. Aneja, J. A. Carcillo // Archives of Disease in Childhood. – 2007. – Vol. 92. – №2. – P.165–169.

93. Annane, D. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults / D. Annane, E. Bellissant, P.E. Bollaert [et al.] // Cochrane database of systematic reviews. – 2019. – Vol. 612.–№12. – P.2243.

94. Aregbesola, A. Glucocorticoids for croup in children / A. Aregbesola, C. M. Tam, A. Kothari [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2023. –Vol. 1.– №1. – P. CD001955.

95. Bakir, J. Clinical and epidemiological study of acute lower respiratory tract infections caused by adenovirus in hospitalized children. nineteen years of active epidemiological surveillance / J. Bakir, M.D.V. Juárez, M.F. Lución [et al.] // Archives Argentines de Pediatría. – 2020. – Vol. 118. – №3. – P. 193–201.

96. Bassat, Q. Causes of death among infants and children in the child health and mortality prevention surveillance (champs) network / Q. Bassat, D.M. Blau, I.U. Ogbuanu [et al.] // JAMA Network Open. . – 2023. – Vol. 6. – №7. – P. e2322494.

97. Bhardwaj, S. Resurgence of respiratory syncytial virus infection during COVID-19 pandemic in Pune, India / S. Bhardwaj, M.L. Choudhary, M.S. Chadha // BMC infectious diseases. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 586.

98. Biserni, G.B. Potential diagnostic and prognostic biomarkers for adenovirus respiratory infection in children and young adults / G. B. Biserni, S. Scarpini, A. Dondi // Viruses. –2021. – Vol. 13. – №9. – P. 1885.

99. Burekovic, A. Hypothyroidism and subclinical hypothyroidism as a consequence of covid-19 infection / A. Burekovic, D. Halilovic, A. Sahbaz // Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina) . – 2022. – Vol. 76. – №1 . – P. 12–16.

100. Calcaterra, V. Non-thyroidal illness syndrome and SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children / V. Calcaterra, G. Biganzoli, D. Dilillo [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2022. –Vol. 45. – №1. – 199–208.

101. Cavallazzi, R. How and when to manage respiratory infections out of hospital / R. Cavallazzi, J.A. Ramirez // European Respiratory Review. – 2022. – Vol. 31. – №166. – P. 220092.

102. Chaudhuri, D. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. / D. Chaudhuri, A.M. Nei, B. Rochwerg // Critical care medicine. – 2024. – Vol. 52. – №5. – P. 219–233.

103. Chen, L.A. multi-center randomized prospective study on the treatment of infant bronchiolitis with interferon α1b nebulization / L. Chen, M. Shi, Q. Deng [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. – 15. – №4. – P. 0231911

104. Chen, Y. The association between covid-19 and thyroxine levels: a meta-analysis / Y. Chen, X. Li, Y. Dai, J. Zhang // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). – 2022. – Vol. 12. – P. 779692.

105. Chetan, A. Diagnosis of acute appendicitis and appendicular perforation: evaluation of platelet indices and red cell distribution width as emerging biomarkers / A. Chetan, V. Patil // Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva: ABCD = Brazilian archives of digestive surgery. 2023. – Vol. 36. – P. 1757.

106. Clementi, N. Viral respiratory pathogens and lung injury / N. Clementi, S. Ghosh, M. De Santis // Clinical Microbiology Reviews. – 2021. – Vol. 34. – №3. – P.103–123.

107. Colosia, A. Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus / A. Colosia, J. Costello, K. McQuarrie [et al.] // Influenza and other respiratory viruses. –2023. – Vol.17. – № 2. – P. 13100.

108. Deng, S. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection in children under 5 years: An updated systematic review and meta-analysis / S. Deng, B. Cong, M. Edgoose [et al.] // International journal of infectious diseases.–2024.–Vol.146.–P.107125.

109. De Rose, D.U. Lessons from SARS-CoV-2 pandemics: how restrictive measures impacted the trend of respiratory infections in neonates and infants up to three months of age/ D.U. De Rose, S. Caoci, C. Auriti [et al.] // Pathogens. –2022.–Vol. 11. –№ 10. – P. 1086.

110. Diaz, P.V. Increased expression of the glucocorticoid receptor in infants with RSV bronchiolitis / P.V. Diaz, R.A. Pinto, R. Mamani [et al.] // Pediatrics. – 2012. –Vol. 130. – № 4. – P. 804–811.

111. El-Ella, SSA. Prevalence and prognostic value of non-thyroidal illness syndrome among critically ill children / SSA. El-Ella, M.S. El-Mekkawy, M.A. El-Dihemey // Anales de Pediatría (English Edition). – 2019.–Vol. 90. – №4. – P. 237–243.

112. Elmeazawy, R. Role of systemic immune-inflammatory index and systemic inflammatory response index in predicting the diagnosis of necrotizing pneumonia in children / R. Elmeazawy, D. Ayoub, L.M. Morad, AMF. El-Moazen // BMC Pediatr. – 2024 . – Vol. 24. – №1. – P. 496.

113. Farahmand, M. The landscape of extrapulmonary manifestations of human parainfluenza viruses: a systematic narrative review / M. Farahmand, S. Shatizadeh Malekshahi, [et al.] // Microbiology and Immunology.–2021. –Vol. 65.– №1. – P. 1–9.

114. Florin, T.A. Biomarkers and disease severity in children with community-acquired pneumonia / T.A. Florin, L. Ambroggio, C. Brokamp [et al.] // Pediatrics . – 2020. – Vol. 145. – №6. – P. 20193728.

115. Fu, L. Decreased circulating levels of free triiodothyronine in sepsis children and correlation analysis / L. Fu, W. Long, T. Liu [et al.] // BMC Pediatrics. – 2022. – Vol. 22. – №1. – P. 687.

116. Gambadauro, A. Immune response to respiratory viral infections / A. Gambadauro, F. Galletta, A. Li Pomi [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024.– Vol. 25. – №11. – P. 6178.

117. Godoy, L.D. A Comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications/ L.D. Godoy, M.T. Rossignoli, P. Delfino-Pereira [et al.] // Frontiers in Behavioral Neuroscience. – 2018. – №12. – P. 127.

118. Groves, H.E. The impact of the COVID-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: a population-based study / H.E. Groves, P.P. Piché-Renaud, A. Peci [et al.] // Lancet regional health – Americas. –2021. – № 1. – P. 100015.

119. Güneysu, F. Can COVID-19 mortality be predicted in the emergency room? / F. Güneysu, N.G. Guner, A.F. Erdem [et al.] // Journal of the college of physicians and surgeons Pakistan. – 2020. – Vol. 30. – №9. – P. 928–932.

120. Guo, J. Analysis of the incidence of euthyroid sick syndrome in comprehensive intensive care units and related risk factors / J. Guo, Y. Hong, Z. Wang, Y. Li // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). –2021. – Vol. 1. – №2. – P. 656641.

121. Han, J.Y. Seasonal epidemiological and clinical characteristics of pediatric patients with human parainfluenza virus infection by serotype: a retrospective study / J.Y. Han, W. Suh, S.B. Han // Virology Journal. – 2022. – Vol. 19. – № 1. – P. 141.

122. Heinonen, S. Infant immune response to respiratory viral infections / S. Heinonen, R. Rodriguez-Fernandez, A. Diaz [et al.] // Immunology and allergy clinics of North America. –2019. – Vol. 39. – № 3. – P. 361–376.

123. Jaeger, M. Thyrotrophin and thyroxine support immune homeostasis in humans / M. Jaeger, Y.J.E. Sloot, R.T. Horst [et al.] // Immunology. –2021. – Vol. 163. – № 2. – P. 155–168.

124. Jartti, T. Role of viruses in asthma / T. Jartti, K. Bønnelykke, V. Elenius [et al.] // Seminars in Immunopathology. –2020. – Vol. 42. – № 1. – P.61–74.

125. Jopling, E. Psychoneuroimmunological evidence for biological embedding during early adolescence / E. Jopling, K. Rnic, A. Tracy [et al.] // Developmental psychobiology. –2025. – Vol. 67. – № 4. – P. 70052.

126. Kawasaki, Y. Correlation between serum interleukin 6 and c-reactive protein concentrations in patients with adenoviral respiratory infection / Y. Kawasaki, M. Hosoya, M. Katayose [et al.] // Pediatric infectious disease journal. –2002. – Vol. 21. – №5.–P.370–374.

127. Kenmoe, S. Prevalence of human Respiratory Syncytial virus infection in people with acute respiratory tract infections in Africa: a systematic review and meta-analysis/ S. Kenmoe, J.J. Bigna, E.A. Well [et al.] // Influenza and other respiratory viruses. – 2018. – Vol. 12. – №6 . – P. 793–803.

128. Kenzhetaeva, T. The effect of immunomodulatory therapy with recombinant human interferon alpha-2β on blood cytokine levels in children with recurrent episodes

of acute obstructive bronchitis / T. Kenzhetaeva, N.S. Lukyanenko, D.M. Kaliakpar [et al.] // Clinical and experimental immunology. – 2023. – Vol. 213. – №3. – P. 310-316.

129. Khadzhieva, M.B. Serial changes in blood-cell-count-derived and CRP-derived inflammatory indices of Covid-19 patients / M.B. Khadzhieva, A.S. Gracheva, O.B. Belopolskaya, [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol. 13. – №4. – P. 746.

130. Khadka, P. Economic and diagnostic biomarker tests of neonatal sepsis: a prospective study from a tertiary care hospital in a low-income country / P. Khadka, G. Maharjan, G. Chapagain [et al.] // BioMed research international. – 2022. – Vol. 2022. – P. 5166380.

131. Kikkert, M. Innate immune evasion by human respiratory RNA viruses / M. Kikkert // Journal of innate immunity. – 2020. – Vol.12. – №1. – P. 4–20.

132. Kim, B.H. Trends in Incidence and Drug Prescriptions for Croup in Children Under 5 Years of Age: A 2002–2019 Population-Based Study / B.H. Kim, E.K. Ha, H.Yoo [et al.] // Journal of Korean medical science. – 2024. – Vol. 39. – №9. – P. 95.

133. Kim, S.R. Viral Infection and Airway Epithelial Immunity in Asthma / S.R. Kim // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23. – №17. – P. 9914.

134. Kostadinova, E. Systemic IL-10 and IFN-γ levels in respiratory syncytial virus- and rhinovirus-infected bulgarian children with acute bronchiolitis and their impact on clinical manifestation / E. Kostadinova, S. Angelova, T. Tsonkova-Popova [et al.] // Pathogens. – 2025. – Vol. 14. – №5. – P. 426.

135. Korte, S.M. The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the tradeoffs in health and disease / S.M. Korte, J.M. Koolhaas,

J.C. Wingfield [et al.] // Neuroscience and biobehavioral reviews. – 2005. – Vol. 29. – №1. – P. 3–38.

136. Krilov, L.R. Respiratory syncytial virus (RSV) update / L.R. Krilov, Jr. N.J. Roberts // Viruses. – 2022. – Vol. 14. – №10. – P. 2110.

137. Kulik-Rechberger, B. Iron deficiency, iron deficiency anaemia and anaemia of inflammation - an overview / B. Kulik-Rechberger, M. Dubel // Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM . – 2024. – Vol. 31. – №1. – P. 151-157.

138. Kyriacou, A. Stress, thyroid dysregulation, and thyroid cancer in children and adolescents: proposed impending mechanisms / A. Kyriacou, V. Tziaferi, M. Toumba// Hormone research in paediatrics. – 2023. – Vol. 96. – №1. – P. 44-53.

139. Lee, E.P. Predictors of disease severity and outcomes in pediatric patients with croup and COVID-19 in the pediatric emergency department / E.P. Lee, C.T. Mu, C.W. Yen [et al.] // American journal of emergency medicine . – 2023. – №72. – P. 20–26.

140. Lee, C.Y. Clinical characteristics and differential cytokine expression in hospitalized taiwanese children with respiratory syncytial virus and rhinovirus bronchiolitis / C.Y. Lee, C.H. Sung, M.C. Wu [et al.] // Journal of microbiology, immunology and infection. – 2023. – Vol. 56. – №2. – P. 282–291.

141. Liang, R. A diagnostic model based on routine blood examination for serious bacterial infections in neonates — a cross-sectional study / R. Liang, Z. Chen, S. Yang [et al.] // Epidemiology and infection. – 2023. – № 151. – P. 137.

142. Li, L. Age-dependent clinical characteristics of acute lower respiratory infections in young hospitalized children with respiratory syncytial virus infection / L. Li, H. Wang, A. Liu [et al.] // Infection and drug resistance. – 2022. – №15. – P. 5971–5979.

143. Li, Y. Epidemiological and molecular characteristics of human parainfluenza virus in southern China during 2016-2020 / Y. Li, M. Liu, J. Liang [et al.] // Virologica Sinica. – 2025. – Vol. 40. – №2. – P. 157–165.

144. Ling, Y. Clinical characteristics, early blood biochemical indicators, and prognostic status of children with bronchopneumonia / Y. Ling, D. Yang, S. Yang // Medicine. – 2023. – Vol. 102. – 47. – P. 36162.

145. Liu, M.C. Prevalence of human infection with respiratory adenovirus in China: a systematic review and meta-analysis / M.C. Liu, Q. Xu, T.T. Li [et al.] // PLoS Neglected Tropical Diseases. – 2023. – Vol.17. – № 2. – P. 11151.

146. Li, Z. GBP5 is an interferon-induced inhibitor of respiratory syncytial virus / Z. Li, X. Qu, X. Liu [et al.] // Journal of Virology. – 2020. – Vol. 94. – №21. – P. 1407–1427.

147. Major, J. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection / J. Major, S. Crotta, M. Llorian [et al.] // Science. . –2020. – Vol. 369. – №6504. – P. 712–717.

148. Mansour, O. Genetic Diversity and Molecular Analysis of Human Parainfluenza Virus Type 3 in Saint Petersburg (Russia) in 2017-2023: Emergence of a New Phylogenetic Cluster / O. Mansour, A.V. Fadeev, A.A. Perederiy, [et al.] // Viruses. – 2025. – Vol. 17. – №9. – P. 1197.

149. McEwen, B.S. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load / B.S. McEwen // Annals of the New York Academy of Sciences. –1998. – №840. – P. 33–44.

150. McEwen, B.S. The concept of allostasis in biology and biomedicine / B.S. McEwen, J.C. Wingfield // Hormones and Behavior. – 2003. – Vol. 43. – №1. – P. 2–15.

151. Meyer, M. Morbidity of respiratory syncytial virus (RSV) infections: RSV compared with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections in children aged 0–4 years in Cologne, Germany / M. Meyer, E. Ruebsteck, F. Eifinger [et al.] // Journal of infectious diseases. – 2022. – Vol.226. – №12. – P. 2050–2053.

152. Mileva, S. Periostin and IFN-γ levels in serum and nasopharyngeal aspirate in infants with viral-induced wheezing - 2 year follow-up / S. Mileva, E. Ivanova-Todorova, K. Tumagelova-Yuzeir [et al.] // The Turkish journal of pediatrics. –2022. – Vol. 64. – №6. – P. 1021-1030.

153. Negishi, H. The interferon (IFN) class of cytokines and the IFN regulatory factor (IRF) transcription factor family / H. Negishi, T. Taniguchi, H. Yanai // Cold spring harbor perspectives in biology. – 2018. – №10. – Vol. 11. – P. 028423.

154. Naz, R. Etiology of acute viral respiratory infections common in Pakistan: a review / R. Naz, A. Gul, U. Javed [et al.] // Reviews in Medical Virology. – 2019. – Vol. 29. – №2. – P. 2024.

155. Okuyan, O. New generation of systemic inflammatory markers for respiratory syncytial virus infection in children / O. Okuyan, Y. Elgormus, S. Dumur [et al.] // Viruses. – 2023. – Vol. 15. – № 6. – P. 1245.

156. Omaggio, L. Utility of C-reactive protein and procalcitonin in community-acquired pneumonia in children: a narrative review / L. Omaggio, L. Franzetti, R. Caiazzo [et al.] // Current medical research and opinion. – 2024. – Vol. 40. – №12. – P. 2191-2200.

157. Opoka, R.O. Severe anemia is associated with systemic inflammation in young children presenting to a Tertiary Hospital in Uganda / R.O. Opoka, A.L. Conroy, A.

Waiswa // The American journal of tropical medicine and hygiene. – 2020. – Vol. 103. – № 6. – P. 2574-2580.

158. Paes, B.A. Respiratory syncytial virus immunization in children: The old, the new and what's just around the corner. / B.A. Paes, F. Bacchini, M. Bracht // Human vaccines & immunotherapeutics. – 2025. – Vol. 21. – № 1. – P. 2521920.

159. Pantos, C. Triiodothyronine for the treatment of critically ill patients with COVID-19 infection: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial / C. Pantos, G. Kostopanagiotou, A. Armaganidis [et al.] //Trials. – Vol. 21. –№1. – P. 573.

160. Peng, J. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter, cross-sectional study / Peng J., D. Qi, G. Yuan [et al.] // Journal of clinical laboratory analysis. –2020. – Vol. 34. – №10. – P. 23475.

161. Pinto, R.A. T helper 1/T helper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol / R.A. Pinto, S.M. Arredondo, M.R. Bono [et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117. – №5. – P. 878–886.

162. Porto, B.N. Alveolar-like macrophages attenuate respiratory syncytial virus infection / B.N. Porto, M.L. Litvack, Y. Cen [et al.] // Viruses. –2021. – Vol.13. – №10. – P.1960.

163. Probst, V. Human adenovirus species in children with acute respiratory illnesses / V. Probst, E.K. Datyner, Z. Haddadin [et al.] // Journal of Clinical Virology. –2021. – Vol.134. – P. 104716.

164. Rees, C.A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in detecting neonatal sepsis in low- and middle-income countries / C.A. Rees, J. Lim, A.L. Westbrook [et al.] // BMJ Paediatrics Open. – 2023. – Vol. 7. – №1. – P.1627.

165. Ren, D. Impaired Proinflammatory Response in Stringently Defined Otitis-prone Children During Viral Upper Respiratory Infections / D. Ren, Q. Xu, A.L. Almudevar [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 68. – №9. – P. 1566-1574.

166. Rossi, J. Dynamic immune/inflammation precision medicine: the good and the bad inflammation in infection and cancer / J. Rossi, Z. Lu, C. Massart [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – №12. – P. 595722.

167. Ruiz-Galiana, J. Respiratory syncytial virus: a new era / J. Ruiz-Galiana, R. Cantón, P. De Lucas Ramos // Revista espanola de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia– 2024. – Vol. 37. – №2. – P. 134-148.

168. Rulli, I. Corticosteroids in Pediatric Septic Shock: A Narrative Review. / I. Rulli, A.M. Carcione, F.D'Amico [et al.] // Journal of personalized medicine. – 2024. – Vol. 14. – №12. – P.1155.

169. Russell, C. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: a systematic review and meta-analysis / C. Russell, C. Russell, A. Parajuli [et al.] // The Journal of Infection. – 2019. – Vol.78. – P. 339–348.

170. Saint-Pierre Contreras, G. An old acquaintance: could adenoviruses be our next pandemic threat? / G. Saint-Pierre Contreras, D. Conei Valencia, L. Lizama [et al.] // Viruses. – 2023. – Vol.15. – №2. – P. 330.

171. See, H. Innate immune response to viral infection of the lungs/ H. See, P. Wark // Paediatric respiratory reviews. – 2008. –. Vol. 9. – №4. – P.243-250.

172. Selye, H. Stress and the General Adaptation Syndrome / H. Selye // British Medical Journal. – 1950. – Vol. 1. – №4667. – P.1383–1392.

173. Selye, H. Syndrome – Produced by Diverse Nocuous Agents // Nature. –1936. – Vol. 138. – №3479. – P. 32.

174. Shao, L. The clinical value of novel inflammatory biomarkers for predicting mycoplasma pneumoniae infection in children / L. Shao, B. Yu, Y. Lyu [et al.] // Journal of clinical laboratory analysis. –2025. – Vol. 39. – №3. – P.25150.

175. Shieh, W.J. Human adenovirus infections in pediatric population—an update on clinico-pathologic correlation / W.J. Shieh // Biomedical Journal . – 2022. – Vol. 45. – №1. – P. 38–49.

176. Tabatabai, J. Viral etiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections in hospitalized children in Southern Germany (2014–2018) / J. Tabatabai, C. Ihling, B. Manuel [et al.] // Open forum infectious diseases. –2023. – №10. – P. 110.

177. Taveras, J. Type III interferons, viral loads, age, and disease severity in young children with respiratory syncytial virus infection / J. Taveras , C. Garcia-Maurino, M. Moore-Clingenpeel [et al.] // Journal of infectious diseases. –2022. – Vol. 227. – №1. – P. 61-70.

178. Torun, M. Utilizing non-invasive biomarkers for early and accurate differentiation of uncomplicated and complicated acute appendicitis: a retrospective cohort analysis / M. Torun, İ.E. Subaşı, D.K. Özbay [et al.] // Scientific reports. –2025. – Vol. 15. – №1. – P. 6177.

179. Umuhoza, T. Spatial and spatio-temporal distribution of human respiratory syncytial virus, human parainfluenza virus, and human adenoviruses cases in Kenya 2007–2013 / T. Umuhoza, J. Oyugi, J. D. Mancuso [et al.] // East African health research journal. –2022. – Vol. 6. – №1. – P. 52–63.

180. Usul, E. Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room / E. Usul, İ.B. Şan Bekgöz, A. Şahin // Biomarkers in Medicine. – 2020. – Vol. 14. – №13. – P. 1207–1215.

181. Vanderheiden, A. Type I and Type III Interferons Restrict SARS-CoV-2 Infection of Human Airway Epithelial Cultures / A. Vanderheiden, P. Ralfs, T. Chirkova [et al.] // Journal of Virology. –2020. – Vol. 94. – №19. – P.985–1005.

182. Van Erp, E. A. Respiratory Syncytial Virus Infects Primary Neonatal and Adult Natural Killer Cells and Affects Their Antiviral Effector Function / E.A. van Erp, D. Feyaerts, M. Duijst [et al.] // Journal of Infectious Diseases. –2019. – Vol. 119. – №5. – P.723–733.

183. Van der Zalm, M.M. Respiratory Adenovirus Infections in Children: A Focus on Africa / M.M. van der Zalm, N.A. Sam-Agudu, L.M. Verhagen // Current Opinion in Pediatrics. – 2024. – Vol. 36. – №3. – P. 342–348.

184. Wang, X. Global Burden of Acute Lower Respiratory Infection Associated With Human Parainfluenza Virus in Children Younger Than 5 Years for 2018: A Systematic Review and Meta-analysis / X. Wang, Y. Li, M. Deloria-Knoll [et al.] // Lancet Global Health . – 2021. – Vol. 9. – №8. – P. 1077– 1087.

185. Wang, L. Characterization of tonsil microbiota and their effect on adenovirus reactivation in tonsillectomy samples / L. Wang, D. Xu, Q. Huang //Microbiology spectrum. – 2021. –Vol. 9. – №2. – P. 0124621.

186. Xu, M.X. Association of non-thyroidal illness syndrome with interleukin-6 and interleukin-10 in critically ill children with sepsis / M.X. Xu, G. Liu, L.J. Cao [et al.] // Chinese journal of contemporary pediatrics. – 2020. –Vol. 22. – №11. – P. 1215-1220.

187. Yakut, N. Predictors of pulmonary involvement in children with COVID-19: How strongly associated is viral load? / N. Yakut, K. Yakut, Z. Sarihan [et al.] // Pediatric pulmonology. – 2023. – Vol. 58. – № 1. – P. 107-114.

188. Yucel, K. Systemic immune inflammation index, systemic inflammation response index, aggregate index of systemic inflammation, and follistatin-like protein-1 levels in children diagnosed with pneumonia / K. Yucel, S.I. Disci // Pediatric allergy, immunology and pulmonology. – 2024. – Vol. 37. – №4. – P. 106-111.

189. Zou, L. Adenovirus infection in children hospitalized with pneumonia in Guangzhou, China / L. Zou, L.Yi, J. Yu [et al.] // Influenza and other respiratory viruses. –2021. – Vol. 15. – №1. – P. 27–33.