

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ БРОНХОЛЁГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ГРИППЕ У ДЕТЕЙ

О.И. Афанасьева¹, Е.Г. Головачева¹, В.С. Афанасьева¹, В.Ф. Суховецкая¹,
Е.А. Никитина¹, Е.Г. Королева¹, А.В. Орлов², Л.Б. Вайнер², Л.А. Желенина³

¹ Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

² Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Prediction of exacerbation chronic bronchopulmonary diseases in children with influenza

O.I. Afanaseva¹, E.G. Golovachyova¹, V.S. Afanaseva¹, V.F. Suhoveckaja¹, E.A. Nikitina¹, E.G. Koroleva¹, A.V. Orlov²,
L.B. Vayner², L.A. Zhelenina³

¹ Science Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

² Children's city hospital of St. Olga, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: разработать способ прогнозирования обострения основного заболевания при гриппе у детей, больных бронхиальной астмой и муковисцидозом, на основании изучения динамики цитокинов.

Материалы и методы: обследованы 52 пациента с бронхиальной астмой и 45 детей с муковисцидозом в возрасте от 1 года до 12 лет, находившихся в инфекционно-пульмонологическом отделении на плановом лечении основной патологии, у которых грипп являлся госпитальной инфекцией. Контрольную группу наблюдений составили 40 пациентов с гриппом, но без сопутствующих бронхолегочных заболеваний. Этиология вирусной инфекции устанавливалась определением вирус-специфической РНК в носоглоточных смывах методом ПЦР. Среди вирусов гриппа определялись АН1N1, АН3N2, В, а в 2009–2010 гг. преобладающим антигеном являлся вирус пандемического гриппа АН1N1pdm09.

Определение содержания в сыворотке крови интерлейкинов IL-1β, IL-4, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-γ проводилось в 1-й и 3-й день госпитализации «сэндвич»-методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистическая обработка результатов выполнена с применением программы SPSS 17.0 RU for Windows.

Результаты: грипп вызывал обострение сопутствующей бронхолегочной патологии у большинства детей, больных как муковисцидозом, так и бронхиальной астмой (65,4% и 66,7% соответственно). При увеличении коэффициента соотношения IL-4/IFN-γ и IL-10/IFN-γ как минимум в 5–6 раз грипп может считаться триггером обострения сопутствующей хронической бронхолегочной патологии. Нарастание прогностических коэффициентов в 2–3 раза позволяет ограничить лечение гриппа у данной категории больных противовирусными средствами.

Заключение: представлен способ прогнозирования обострения бронхиальной астмы и муковисцидоза у детей на ранней стадии гриппа с помощью расчета коэффициентов соотношения IL-4/IFN-γ и IL-10/IFN-γ у детей в возрасте от 1 года до 12 лет.

Ключевые слова: дети, интерлейкин, интерферон, муковисцидоз, бронхиальная астма, грипп.

Abstract

The objective: To develop a method for predicting exacerbation of chronic illness in children with asthma and cystic fibrosis, patients with influenza, based on the study of the dynamics of cytokines.

Materials and methods: Were examined 52 patients with bronchial asthma and 45 children with cystic fibrosis at the age from 1 year to 12 years, located in infectious pulmonary Department at the planned treatment of underlying pathology, in which influenza was in-hospital infection. Control group observations included 40 patients with the flu, without concomitant pulmonary disease.

The etiology of viral infection was established by detection of viral RNA in nasopharyngeal swabs by PCR. Among the influenza viruses were identified influenza АН1N1, АН3N2, influenza В, and in 2009–2010 the predominant antigen was the pandemic influenza virus АН1N1pdm09.

Determination of the concentration of serum interleukins IL-1β, IL-4, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-γ was performed in the 1st and 3rd day of hospitalization cytokines by the solid-phase immune-enzyme assay. Analysis of the results performed using statistical package SPSS 17.0 EN for Windows.

Results: The flu caused the aggravation associated bronchopulmonary pathology in 2/3 of children, as MV patients, and patients with BA (65,4% -66,7%, respectively). With an increase of the ratio of IL-4 / IFN-γ and IL-10/IFN-γ, at least 5-6 times, influenza can be considered a trigger of exacerbation of chronic bronchopulmonary pathologies that require amplification of the therapy of bronchial asthma and of cystic fibrosis. The growth of prognostic coefficients in 2-3 times allows using for treatment of influenza in these patients only antiviral agents.

Conclusion: The study has shown a method for predicting exacerbation of bronchial asthma and cystic fibrosis in children at an early stage of influenza by calculating the ratio of IL-4/IFN-γ and IL-10/IFN-γ in children aged from 1 year to 12 years.

Key words: children, interleukins, interferons, cystic fibrosis, asthma, influenza.

Введение

Несмотря на снижение частоты возникновения эпидемий, проблема гриппа по-прежнему актуальна. В последнее десятилетие наблюдается смещение заболеваемости и смертности от гриппа в сторону детского населения. Для практического здравоохранения чрезвычайно важно раннее выявление пациентов, у которых имеется угроза тяжелого и осложненного течения заболевания для активного воздействия на «управляемые» факторы риска [1, 2]. К группе риска относятся пациенты с хронической и рецидивирующей бронхолегочной патологией. В настоящее время интенсивно изучается динамика цитокинового профиля при гриппе у детей с сопутствующими хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), так как грипп является провоцирующим фактором обострения неспецифических заболеваний легких, в частности, бронхиальной астмы и муковисцидоза [3, 4].

Изучение динамики цитокиновых реакций при гриппе у данного контингента больных позволило выявить информативные показатели, предопределяющие неблагоприятное течение гриппа и позволяющие более дифференцированно подходить к назначению противовирусной и иммунокорригирующей терапии. Попытки определения прогностически значимых критериев тяжести течения гриппа, особенно у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном, предпринимались неоднократно. Это и математические модели с подсчетом ряда индексов, и использование различных лабораторных показателей, в частности, цитокинов, железосодержащих острофазовых белков и их сочетаний, показателей перекисного окисления липидов и других иммунных структур [5, 6]. Но до настоящего времени трактовка этих данных носит больше теоретический характер и мало используется в практическом аспекте для оценки тяжести течения гриппа и предупреждения развития обострения ХНЗЛ. Поэтому определение информативного комплекса клинических и иммунологических показателей, предопределяющих обострение хронических бронхолегочных заболеваний (бронхиальной астмы и муковисцидоза) у детей на ранних этапах гриппа, является перспективным для прогнозирования течения основного заболевания и выбора соответствующей терапии.

Цель исследования — изучить особенности течения и разработать способ прогнозирования обострения основного заболевания при гриппе у детей, больных бронхиальной астмой и муковисцидозом.

Задачи исследования

1. Изучить особенности течения гриппа при бронхиальной астме и муковисцидозе у детей.

2. Определить диагностически значимые показатели цитокинового статуса при гриппе у детей с наличием хронических бронхолегочных заболеваний.

3. Разработать критерии прогноза обострений ХНЗЛ при гриппе у детей.

Материалы и методы

Обследованы 52 пациента с бронхиальной астмой (БА) и 45 детей с муковисцидозом (МВ) в возрасте от 1 года до 12 лет, находившихся в инфекционно-пульмонологическом отделении ДГБ Святой Ольги на плановом лечении основной патологии, у которых грипп являлся госпитальной инфекцией. Муковисцидоз у детей был установлен на основании существующих стандартов, имел генетическое подтверждение. Бронхиальная астма была диагностирована на основании международных критериев GINA (2008). Контрольную группу наблюдений составили 40 пациентов с гриппом, но без сопутствующих бронхолегочных заболеваний.

Этиологию гриппа устанавливали с помощью детекции генетического материала вирусов методом ПЦР [7]. Определение содержания в сыворотке крови интерлейкинов IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ проводилось в 1-й и 3-й день госпитализации «сэндвич»-методом твердофазного ИФА с использованием коммерческих тест-систем производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Анализ результатов выполняли с применением статистического пакета SPSS 17.0 RU for Windows. Показатели цитокинового профиля, представленные медианой (Me) и интерквартильным размахом (ИКР), сравнивались методами квартильного анализа по Мостеллеру и Тьюки, непараметрического критерия Уилкоксона — Манна — Уитни. Критический уровень значимости различий групп (p) принят равным 0,05 [8].

Результаты и обсуждение

В результате вирусологического исследования, выполненного у больных муковисцидозом и бронхиальной астмой, находившихся в инфекционно-пульмонологическом отделении ДГБ Святой Ольги и переносивших вирусную суперинфекцию за период с 2000 по 2013 г., грипп был подтвержден у всех пациентов. Среди вирусов гриппа преобладали грипп АН1N1, АН3N2, грипп В, в 2009—2010 гг. преобладающим антигеном являлся вирус пандемического гриппа АН1N1pdm09.

Больные бронхиальной астмой (в 80% с легкой формой) находились на лечении по поводу обострения основного заболевания, но к моменту возникновения вирусной суперинфекции не имели признаков синдрома бронхиальной обструкции. Больные муковисцидозом в большинстве случаев (88,4%) получали плановую противосинегнойную

терапию, и на момент возникновения вирусной суперинфекции у них отсутствовали симптомы обострения хронического бронхолегочного процесса.

В результате наблюдения выявлены клинические особенности развития гриппа у данной категории больных (табл. 1).

Таблица 1

Варианты течения гриппа у детей с фоновой патологией

Сопутствующая патология	Всего детей	Течение гриппа	
		С обострением ХНЗЛ	Без обострения ХНЗЛ
Бронхиальная астма	52	34/65,4%	18/34,6%
Муковисцидоз	45	30/66,7%	15/33,3%

Грипп вызывал обострение сопутствующей бронхолегочной патологии у 2/3 детей, как больных МВ, так и больных БА (65,4%–66,7% соответственно). При МВ отмечалась продолжительная высокая лихорадка ($5,0 \pm 0,02$ дня), обострялась клиника вторичного хронического гнойного обструктивного бронхита, а у больных нестабильной БА на фоне вирусного поражения респираторного тракта усиливалась бронхиальная обструкция, что требовало дополнительных терапевтических усилий [9, 10].

В то же время у 1/3 детей с сопутствующими ХНЗЛ грипп не вызвал обострения основного заболевания, хотя также протекал с продолжительной субфебрильной ($37,5 - 38,5^\circ\text{C}$) температурной реакцией и типичной клиникой. Прогностическую значимость в манифестации гриппа у детей как с благополучным, так и с отягощенным преморбидным фоном имеет определение профиля цитокиновых реакций.

В результате анализа полученных данных было установлено, что уровень IL-4 у детей с БА на фоне гриппа уже при первом исследовании в 2 раза превышал нормальные показатели и был значительно выше по сравнению с группой пациентов без фоновых заболеваний. При БА в динамике развития гриппозной инфекции уровень IL-4 увеличивался с 67,4 до 93,0 пг/мл, $p < 0,05$, что, вероятно, обусловлено особенностями цитокинового профиля, характерного для основного заболевания (табл. 2).

У детей с муковисцидозом и детей без фоновой патологии в начале заболевания гриппом уровень IL-4 был статистически значимо выше, чем у здоровых детей, однако в ходе инфекции у пациентов с МВ отмечалось повышение его уровня до 84,4 пг/мл, что свидетельствовало о переключении иммунного ответа с Th1- на Th2-путь на фоне относительного дефицита IFN- γ . При гриппе без коморбидных состояний отмечалась обратная дина-

Таблица 2

Уровень цитокинов в сыворотке крови у пациентов с гриппом (без обострения ХНЗЛ)

Цитокины пг/мл Me(Q1-Q2)		Порядок исследования	Без фоновых заболеваний n = 40	Бронхиальная астма n = 18	Муковисцидоз n = 15
IL-4 N = 22,4 (12,5-34,2)		1	36,7 30,0 – 53,2	67,4 56,3 – 82,3	44,6 38,0 – 55,9
		2	44,5 36,2 – 65,7	93,0* \uparrow 51,6 – 114,5	84,4* \uparrow 54,0 – 132,3
		1	42,1 32,4 – 55,6	56,3 25,4 – 51,9	55,2 32,4 – 65,6
		2	57,0 42,3 – 72,4	47,9 26,4 – 76,6	56,7 25,4 – 51,9
IFN- γ N = 25,6 (10,4-38,9)		1	36,9 22,4 – 48,9	40,7 13,8 – 42,7	46,3 32,4 – 58,3
		2	42,9 33,2 – 59,7	34,8 \downarrow 12,9 – 43,0	42,3 10,9 – 46,4
		1	1,0 0,8 – 1,4	1,5 1,2 – 1,7	0,5 0,4 – 1,0
		2	1,2 0,7 – 1,6	2,5 2,2 – 3,6	1,9 1,4 – 2,3
Кoeffициент соотношения (К)	IL-4/IFN- γ N = 1,2 (1,1-1,4)	1	1,3 0,8 – 1,9	1,4 0,8 – 1,9	1,2 0,9 – 1,5
		2	1,4 1,1 – 2,1	1,4 0,9 – 2,0	1,4 1,0 – 1,9
	IL-10/IFN- γ N = 1,1 (0,7-1,3)	1			
		2			

\uparrow — сравниваемые показатели статистически значимо выше; \downarrow — показатели статистически значимо ниже по отношению к группе детей без фоновых заболеваний; * — статистическая достоверность между 1 и 2 исследованиями; Me(Q1 – Q2) — медиана/интерквартильный размах; N — норма у здоровых.

мика иммунологических показателей – снижался уровень IL-4 и повышался уровень IFN- γ .

Уровень IL-10 превышал нормальные показатели, но не различался в анализируемых группах больных, что свидетельствовало о напряжении противоинфекционной защиты.

Соотношения IL-4/IFN- γ и IL-10/IFN- γ свидетельствуют о состоянии сбалансированности Th1- и Th2-иммунологического ответа в организме.

На основании выявленной динамики цитокинов нами были рассчитаны коэффициенты (К) IL-4/IFN- γ , IL-10/IFN- γ , демонстрирующие смещение иммунного ответа в сторону про- (Th1) или противовоспалительного (Th2), что свидетельствует о возникшем дисбалансе в иммунной системе на фоне гриппа во всех анализируемых группах пациентов.

У больных гриппом без фоновой респираторной патологии дисбаланса иммунологического ответа не было выявлено: коэффициенты соотношения IL-4/IFN- γ были равны примерно 1,0, как в начале, так и в динамике заболевания, тогда как у пациентов с БА и МВ на фоне гриппа отмечалось повышение в динамике этих коэффициентов примерно в 2 раза с 1,5 до 2,5 и с 0,5 до 1,9 соответственно, что характеризовало смещение иммунного ответа в сторону Th2-типа.

Статистически значимых различий соотношения IL-10/IFN- γ у больных гриппом без сопутствующих заболеваний и с фоновыми ХНЗЛ получено не было, однако у больных с коморбидными респираторными заболеваниями этот коэффициент был выше. При этом клинически грипп протекал в среднетяжелой форме, и обострения фонового заболевания не отмечалось.

Грипп провоцировал обострение бронхиальной астмы и/или муковисцидоза при высоком уровне IL-4 (в первом исследовании) с достоверно значимым нарастанием этого цитокина в динамике с 67,4 (26,3–89,3) до 139,5 (89,7–158,6) пг/мл, $p < 0,05$ на фоне БА и с 64,6 (47,0–70,3) до 94,0 (57,0–107,4) пг/мл, $p < 0,05$ на фоне МВ (табл. 3).

Снижение уровня IFN- γ , несмотря на разгар гриппа, наблюдалось, как при обострении БА с 40,7 (13,8–42,7) до 23,4 (12,2–42,1) пг/мл, так и при обострении МВ с 46,3 (28,4–55,1) до 19,8 (10,1–34,6) пг/мл, $p < 0,05$.

Одновременное нарастание уровней IL-4 у этих пациентов приводило к увеличению коэффициента соотношения IL-4/IFN- γ к третьему дню заболевания как минимум в 5–6 раз с 1,5 (1,1–1,7) до 6,3 (5,9–7,8) на фоне БА и с 1,4 (1,2–1,9) до 4,8 (4,5–5,9) на фоне МВ, по сравнению с группой пациентов без обострения основного заболевания, у ко-

Таблица 3

Уровень цитокинов в сыворотке крови у пациентов с гриппом (с обострением ХНЗЛ)

Цитокины пг/мл Me(Q1-Q2)		Порядок исследования	Без фоновых заболеваний n = 40	Бронхиальная астма n = 34	Муковисцидоз n = 30
IL-4 N = 22,4 (12,5-34,2)		1	36,7 30,0–53,2	67,4 ↑ 26,3–89,3	64,6 ↑ 47,0–70,3
		2	44,5 36,2–65,7	139,5* ↑ 89,7–158,6	94,0* ↑ 57,0–107,4
IL-10 N = 12,3 (6,2-18,5)		1	42,1 32,4–55,6	56,3 25,4–61,9	55,2 42,4–75,6
		2	57,0 42,3–72,4	72,3* 45,3–98,6	110,4* 91,2–154,3
IFN- γ N = 25,6 (10,4-38,9)		1	36,9 22,4–48,9	40,7 13,8–42,7	46,3 28,4–55,1
		2	42,9 33,2–59,7	23,4* 12,2–42,1	19,8* 10,1–34,6
Коэффициент соотношения (К)	IL-4/IFN- γ N = 1,2 (1,1-1,4)	1	1,0 0,8–1,4	1,5 1,3–1,7	1,4 1,2–1,9
		2	1,2 0,7–1,6	6,3♦ 5,9–7,8	4,8♦ 4,5–5,9
	IL-10/IFN- γ N = 1,1 (0,7-1,3)	1	1,3 0,8–1,9	1,4 1,1–1,7	1,1 0,9–1,5
		2	1,4 1,1–2,1	3,1 2,8–4,2	5,6♦ 4,8–6,4

↑ – сравниваемые показатели статистически значимо выше; * – статистическая достоверность между 1 и 2 исследованиями; ♦ – статистическая достоверность по отношению к группе детей без фоновых заболеваний; Me(Q1–Q2) – медиана/интерквартильный размах; N – норма у здоровых.

торых при повторном исследовании соотношение IL-4/IFN- γ составило 2,5 (2,2–3,6) и 1,9 (1,4–2,3) соответственно.

Полученные данные позволили считать нарастание показателя соотношения IL-4/IFN- γ при гриппе фактором риска развития обострения сопутствующего ХНЗЛ.

У детей без фоновой патологии при гриппе уровень IFN- γ даже незначительно повышался с 36,9 (22,4–48,9) до 42,9 (33,2–59,7) пг/мл и превышал нормальные показатели, что свидетельствовало об адекватном иммунном ответе по Th1-типу.

Уровень IL-10 при гриппе превышал нормальные показатели во всех анализируемых группах, однако достоверно значимое его увеличение наблюдалось только у пациентов с ХНЗЛ.

Следует отметить, что IL-10 является мощным ингибитором всех провоспалительных цитокинов и синтеза IFN- γ [11, 12]. Известно также, что избыток IL-10 ведет к снижению противоинфекционной защиты и обострению хронических инфекций, чем можно объяснить данный феномен у больных с ХНЗЛ [13].

Аналогичная динамика прослеживалась при расчете коэффициента IL-10/IFN- γ , который увеличивался у пациентов с данной патологией как минимум в 3–5 раз (см. табл. 3). Необходимо отметить, что коэффициент IL-4/IFN- γ в динамике заболевания был выше у больных с обострением БА, чем при МВ, что отчетливо свидетельствовало в пользу преваляирования Th2- цитокинового профиля. У больных МВ, в отличие от больных БА, наоборот, коэффициент IL-10/IFN- γ в динамике заболевания был выше примерно в 2 раза, что, возможно, указывает на иммунологические особенности обострения этого заболевания, при котором роль атопии не является доминирующей, а цитокиновый профиль соответствует течению хронического бактериального процесса.

Данный способ прогнозирования являлся чувствительным и специфичным (табл. 4).

Таблица 4

Диагностическая ценность способа прогнозирования обострения ХНЗЛ на фоне гриппа

Показатели метода	Диагностическая ценность прогностических критериев	Всего
Чувствительность	88,2% ("+" у 30 с обострением БА)	100% (34)
Специфичность	77,8% ("-" у 14 без обострения БА)	100% (18)
Чувствительность	86,7% ("+" у 26 с обострением МВ)	100% (30)
Специфичность	80,0% ("-" у 12 без обострения МВ)	100% (15)

Таким образом, полученные данные позволяют прогнозировать варианты течения гриппа у детей с бронхиальной астмой и муковисцидозом и своевременно предпринимать адекватные терапевтические действия, позволяющие предупредить обострение сопутствующих хронических бронхолегочных заболеваний.

Выводы

1. Грипп в большинстве случаев является триггером обострения бронхиальной астмы и муковисцидоза у детей. При соотношении IL-4/IFN- γ в пределах 1,5–2,5 при БА и 0,5–1,9 при МВ даже при тяжелых формах гриппа обострения данных нозологий не наблюдается.

2. При нарастании коэффициентов IL-4/IFN- γ на третьи сутки, как минимум в 5–6 раз, а IL-10/IFN- γ как минимум в 4–5 раза, повышается риск обострения основного заболевания.

3. Изученные показатели цитокиновых реакций у больных с гриппом позволяют прогнозировать характер развития заболевания с целью рационального выбора терапии у пациентов как с фоновой патологией, так и с благополучным анамнезом.

Литература

1. Острые респираторные инфекции у детей и подростков : практическое руководство для врачей / под ред. проф. Л.В. Осидак. – 3-е изд., доп. – СПб.: ИнформМед, 2014. – 256 с.
2. Пискунова, М.А. Факторы риска тяжелого течения острой респираторной вирусной инфекции у детей / М.А. Пискунова, Н.Н. Фокичева, Г.А. Пономарева // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2004. – №3 – 4. – С. 123–127.
3. Патрушева, Ю.С. Этиологическая структура и факторы риска развития острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей у детей раннего возраста / Ю.С. Патрушева, М.Д. Бакарадзе // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 45–51.
4. Львов, Н.И. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. / Н.И. Львов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 62–70.
5. Friedman, M.J. Clinical Predictors of Influenza in Children / M.J. Friedman, W.A. Magdy // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2004. – V. 158. – P. 391–394.
6. Можаяев, А.В. Эндотелиальная дисфункция, отклонения реологических свойств крови, уровень бактериальных метаболитов и их значение для диагностики органной дисфункции при различных острых заболеваниях респираторной системы у детей : автореф. дис. канд. мед. наук / А.В. Можаяев. – Иваново, 2007. – 23 с.
7. Зорина, В.В. Основы полимеразной цепной реакции : методическое пособие / В.В. Зорина. – М., 2012. – 76 с.
8. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

9. Пат. № 2522276 Российская Федерация. Способ прогнозирования обострения бронхиальной астмы и/или муковисцидоза при гриппе у детей / О.И. Афанасьева, Головачева Е.Г., Желенина Л.А., Суховецкая В.Ф. // зарегистрировано 15.05.2014.

10. Пат. № 2216737 Российская Федерация. Способ оценки течения хронического воспалительного процесса в бронхолегочной системе больного муковисцидозом / Сесь Т.П., Булгакова Т.В., Суркова Е.А. и др. // зарегистрировано 19.03.2002.

11. Булгакова, Т.В. Особенности воспалительного процесса у больных муковисцидозом / Т.В. Булгакова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2000. — Т. 2, № 4. — С. 421–424.

12. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С.Симбирцев. — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с.

13. Головачёва, Е.Г. Продукция интерферонов у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями / Е.Г. Головачева [и др.] // Медицинская иммунология. — 2009. — Т. 11, № 2–3. — С. 205–214.

References

1. Ostrye respiratornye infekcii u detej i podrostkov: praktičeskoe rukovodstvo dlya vrachej / pod red. prof. L.V. Osidak. — 3-e izd., dop. — SPb.: InformMed, 2014. — 256 с.

2. Piskunova M.A., N.N. Fokicheva, G.A. Ponomareva // Rossijskij mediko-biologičeskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova. — 2004. — №3 — 4. — С. 123–127 (in Russian).

3. Patrusheva YU.S., M.D. Bakaradze // Voprosy diagnostiki v pediatrii. — 2012. — Т. 4, № 3. — С. 45–51 (in Russian).

4. L'vov N.I., O.V. Mal'cev, M.M. Pisareva i dr. // Zh.Infektologii. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 62-70 (in Russian).

5. Friedman M. J. Clinical Predictors of Influenza in Children / M. J. Friedman, W.A. Magdy // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2004. — Vol. 158. — P. 391-394.

6. Mozhaev A.V. EНdotelial'naya disfunkciya, otkloneniya reologičeskikh svojstv krovi, uroven' bakterial'nyh metabolitov i ih znachenie dlya diagnostiki organnoj disfunkcii pri razlichnyh ostryh zabolevaniyah respiratornoj sistemy u detej [Endothelial dysfunction, abnormalities of rheological properties of blood, the level of bacterial metabolites and their significance for the diagnosis of organ dysfunction in various acute diseases of the respiratory system in children] [dissertation]: avtoref. dis. kand. med. nauk. — Ivanovo, 2007. — 23 p.

7. Zorina V.V. The basis of polymerase chain reaction: a methods manual / V.V. Zorina. — Moscow, 2012. — 76 p. (in Russian).

8. Rebrova O.YU. Statistical analysis of medical data. Application package STATISTICA. — M., MediaSfera, 2002. — 312 p (in Russian).

9. Afanas'eva O.I., Golovacheva E.G., Zhelenina L.A., Suhoveckaya V.F. Sposob prognozirovaniya obostreniya bronhial'noj astmy i/ili mukoviscidoza pri grippe u detej. Russian Federation patent RU 2522276; 2014 May 15 (in Russian).

10. Ses' T.P., Bulgakova T.V., Surkova E.A., Docenko E.K., Gembickaya T.E., Zhelenina L.A., Bojcova E.V. Sposob ocenki techeniya hroničeskogo vospalitel'nogo processa v bronhologojnoj sisteme bol'nogo mukoviscidozom. Russian Federation patent RU 2216737; 2002 March 19 (in Russian).

11. Bulgakova T.V., T.P. Ses', E.A. Surkova i dr. // Medicinskaya immunologiya. — 2000. — Т. 2, № 4. — С. 421–424 (in Russian).

12. Ketlinskij S.A. Citokines / S.A. Ketlinskij, A.S. Simbircev. — SPb.: Foliant, 2008. — 552 p.

13. Golovachyova E.G., E.V. Obrazcova, O.I. Afanas'eva i dr. // Medicinskaya immunologiya. — 2009. — Т. 11, № 2–3. — С. 205–214 (in Russian).

Авторский коллектив:

Афанасьева Ольга Ивановна — заведующая отделением респираторных вирусных инфекций Научно-исследовательского института гриппа, д.м.н.; тел.: +7-921-343-85-20, e-mail: olga-afanaseva57@mail.ru

Головачева Екатерина Георгиевна — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа, к.м.н.; тел.: +7-952-366-87-44, e-mail: okdixi@mail.ru

Афанасьева Вероника Сергеевна — научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа, тел.: +7-921-575-39-97, e-mail: karina8888888@list.ru

Суховецкая Вера Фёдоровна — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа, к.м.н.; тел.: +7-981-149-07-97, e-mail: verafedotovna@mail.ru

Никитина Екатерина Александровна — научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа; тел.: 8(812)499-15-52, e-mail: nikitka82@list.ru

Королева Елена Генриховна — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа, к.м.н.; тел.: 8(812)499-15-52, e-mail: korolevigorv@jandex.ru

Орлов Александр Владимирович — заведующий инфекционно-пульмонологическим отделением Детской городской больницы Святой Ольги; к.м.н.; тел.: +7-921-752-18-72, e-mail: orlov@rambler.ru

Вайнер Людмила Борисовна — врач-эпидемиолог Детской городской больницы Святой Ольги; тел.: +7-921-982-20-10.

Желенина Людмила Александровна — заведующая кафедрой педиатрии, эндокринологии, абилитологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)295-49-92, e-mail: jelenina@mail.ru