

УДК 616–092:616.921.5

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ГРИППА

Миromanова Н.А., Миromanов А.М.

ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Чита, e-mail: detinf-chita@mail.ru

Проведено исследование уровня цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10, IL-18, TGF- β 1) в сыворотке крови у 201 ребенка с неосложненным гриппом А H1N1pdm09 различной степени тяжести и при осложненном его течении пневмонией. Выявлено, что при гриппе А H1N1pdm09 уровень IL-1 β , TNF- α , IL-18, IL-4 и TGF- β 1 превышал аналогичные показатели при гриппе А H3N2, а тяжелые формы пандемического гриппа сопровождались их гиперпродукцией. Максимальные показатели провоспалительных цитокинов отмечены у детей при тяжелом течении гриппа А H1N1pdm09 с признаками синдрома системной воспалительной реакции. Нетяжелая пневмония при гриппе А H1N1pdm09 протекала с гиперпродукцией IL-1 β , TNF- α , IL-18, TGF- β 1 и увеличением IL-4, IL-10, тогда как тяжелая пневмония – с гиперпродукцией противовоспалительных цитокинов и снижением концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α). Следовательно, изменения концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у детей могут учитываться для определения тяжести течения гриппа А H1N1pdm09 и развития осложнений.

Ключевые слова: цитокины, грипп, пневмония, дети

FEATURES OF CYTOKINE PRODUCTION IN CHILDREN WITH DIFFERENT VARIANTS OF INFLUENZA

Miromanova N.A., Miromanov A.M.

Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: detinf-chita@mail.ru

A cytokines' study (IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10, IL-18, TGF- β 1) in serum of 201 children with uncomplicated influenza А H1N1pdm09 varying severity and its course in complicated pneumonia. Revealed that in influenza А H1N1pdm09 level IL-1 β , TNF- α , IL-18, IL-4 and TGF- β 1 exceeded those indicators in influenza А H3N2, and severe pandemic influenza accompanied by their overproduction. Maximum values of proinflammatory cytokines observed in children for severe influenza А H1N1pdm09 with signs of systemic inflammatory response syndrome. Mild pneumonia in influenza А H1N1pdm09 proceeded to overproduce IL-1 β , TNF- α , IL-18, TGF- β 1 and increased IL-4, IL-10, whereas severe pneumonia – with overproduction of anti-inflammatory cytokines and decrease in the concentration of proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α). Therefore, the change in the concentration of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in children may be considered to determine the severity of influenza А H1N1pdm09 and development of complications.

Keywords: cytokines, influenza, pneumonia, children

Острые респираторные вирусные инфекции, несмотря на очевидные успехи в их диагностике и лечении, и к настоящему времени не теряют своей актуальности для клинической и фундаментальной медицины. Из этиологически многообразной группы респираторных вирусных инфекций более серьезную проблему для здравоохранения представляет грипп, по-прежнему оставаясь практически неконтролируемой глобальной инфекцией, наносящей колоссальный социально-экономический ущерб [5]. В последнее время удалось установить, что вирусы гриппа человека, в зависимости от их филогенетической принадлежности, не только существенно отличаются по своим генетическим характеристикам, обладая при этом разной степенью патогенности, но и способны обуславливать штамм-специфический иммунный ответ организма [3]. Так, многие работы демонстрируют основные парадоксы, свойствен-

ные пандемическим штаммам вируса гриппа: прогрессирующая иммуносупрессия на грани иммунопаралича в процессе развития заболевания и индукция «цитокинового шторма» с гиперцитокинемией, являющиеся фоном развития тяжелых и осложненных форм гриппозной инфекции [7, 9, 10]. Интимные патогенетические механизмы гриппа А H1N1pdm09, явившегося причиной последней крупной вспышки в XXI веке и унесшего более 18 тысяч человеческих жизней в сезон 2009–2010 гг., и до настоящего времени служат объектом пристального исследования. Усиление экспрессии цитокинов при гриппе А H1N1pdm09 показано многими исследователями, но их механизмы остаются не вполне ясными. Но, несмотря на этот факт, большинство авторов схожи во мнении, что вирусы гриппа пандемических групп способны уклоняться от иммунного надзора, а увеличение вирусной нагрузки при гриппе всегда коррелирует

с гиперпродукцией цитокинов и хемокинов [11]. При этом, определяющую роль в развитии «цитокинового шторма» у больных гриппом часто отводят TNF- α , IL-6 и хемокинам [13, 14]. Широкомасштабные исследования цитокинового статуса при тяжелых и осложненных формах гриппа А H1N1pdm09 в основном затронули взрослое население. В то же время сведения о содержании цитокинов и хемокинов у детей при тяжелых и осложненных формах гриппозной инфекции крайне ограничены. В связи с чем представляется актуальным расширение представлений об особенностях продукции цитокинов у детей с различными вариантами течения гриппа.

Цель исследования – изучить содержание про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10, IL-18, TGF- β 1) у детей с неосложненным гриппом А H1N1pdm09 различной степени тяжести и при осложнении его пневмонией.

Материалы и методы исследования

В исследование включен 201 ребенок с гриппом А H1N1pdm09, рандомизированный в две группы: первую группу составили 114 детей с неосложнен-

ным гриппом. Группу сравнения для этой группы составили 27 детей с сезонным гриппом АН3N2 в постэпидемический период. 87 детей с развившейся внебольничной вторичной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне пандемического гриппа объединены во вторую группу. Диагноз внебольничной пневмонии устанавливался на основании достоверных критериев, предложенных А.Г. Чучалиным и соавт. [1]. В качестве критериев тяжести внебольничной пневмонии у детей использовали модифицированную шкалу тяжелых внебольничных пневмоний у взрослых (2007) [8]. Группой сравнения для второй клинической группы явились 50 детей с внебольничной пневмонией в постэпидемический по гриппу период. Дети с атипичной этиологией внебольничной пневмонии (микоплазменная, хламидийная) из данной группы исключались.

Диагноз гриппа А H1N1pdm09 устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов и верифицировался путем обнаружения РНК вируса в назофарингеальных мазках методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА) в парных сыворотках с нарастанием титра антител. Сезонный грипп устанавливался на основании идентификации РНК вируса гриппа А H3N2 в назофарингеальных мазках.

Распределение исследуемых по группам, полу и возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных по группам, полу и возрасту

Группы обследуемых	n	Возраст, мес. (M \pm m)	Пол (абс.ч./%)	
			Мальчики	Девочки
I клиническая группа	114		63 (72,4%)	51 (27,6%)
Грипп А H1N1pdm09 легкой степени тяжести	40	38,5 \pm 8,7	27 (67,5%)	13 (32,5%)
Грипп А H1N1pdm09 средней степени тяжести	56	56,5 \pm 8,7	29 (51,8%)	27 (48,2%)
Грипп А H1N1pdm09 тяжелой степени тяжести	18	59,3 \pm 8,2	7 (38,9%)	11 (61,1%)
Группа сравнения (сезонный грипп)	27	45,6 \pm 5,5	12 (44,5%)	15 (55,5%)
II клиническая группа	87		53 (60,9%)	34 (39,1%)
Нетяжелая пневмония как осложнение гриппа А H1N1pdm09	67	19,98 \pm 1,6	43 (64,2%)	24 (35,8%)
Тяжелая пневмония как осложнение гриппа А H1N1pdm09	20	21,35 \pm 4,8	10 (50%)	10 (50%)
Группа сравнения (внебольничная пневмония), из них:	50			
– пневмония нетяжелая	35	21,6 \pm 3,1	21 (60%)	14 (40%)
– пневмония тяжелая	15	19,73 \pm 3,6	9 (60%)	6 (40%)

Контрольную группу составили 20 здоровых детей, сопоставимые по возрасту и полу с исследуемыми клиническими групп. Объектом для исследования явилась сыворотка крови. В 1–2 сутки госпитализации определяли содержание цитокинов – IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10 и IL-18 в сыворотке крови иммуноферментным методом (иммуноферментный анализатор «Expert 96») с использованием коммерческих тест-систем «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург, Россия) и «Вектор-Бест» (г. Но-

восибирск, Россия). Определение содержания трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1) в сыворотке крови проводили с помощью набора для иммуноферментного анализа (производство фирмы «DGR Internationalinc.», Германия). Количественное содержание цитокинов выражали в пг/мл.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью программы «BIOSTAT». Количественные данные выражали в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD).

Достоверность различий между двумя независимыми совокупностями оценивали с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Различия сравниваемых показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование продукции цитокинов у детей при неосложненных формах гриппозной инфекции относительно здоровых лиц выявило повышение содержания в сыворотке крови провоспалительных интерлейкинов (IL-1 β , IL-18, TNF- α) при всех вариантах течения гриппа, независимо от штамма вируса, вызвавшего заболевание (табл. 2).

Обнаруженное увеличение продукции провоспалительных цитокинов в период разгара гриппозной инфекции свидетельствует о развитии воспалительной реакции с формированием комплекса регулируемых цитокинами провоспалительных реакций, приводящих к уничтожению и элиминации патогенов. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов коррелировала с тяжестью пандемического гриппа. Так, концентрация IL-1 β повышалась по сравнению с контролем в 3,2 раза при тяжелых формах инфекции и в 2 раза – при нетяжелом течении гриппа. А содержание TNF- α у детей при тяжелом гриппе А H1N1pdm09 превышало показатели здоровых индивидуумов более чем в 4 раза. Кроме того, содержание провоспалительных цитокинов у детей

с гриппом А H1N1pdm09 значительно отличалось от таковой при сезонном гриппе, демонстрируя повышенную их продукцию в случае инфекции, вызванной новым штаммом вируса. Выявив значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов при тяжелом гриппе, мы протестировали детей с признаками тяжелого гриппа на соответствие критериям синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и оценили продукцию цитокинов у детей, отвечающих данным критериям [12]. Благодаря чему удалось выяснить, что у шести детей с тяжелым гриппом, отвечающим критериям ССВР, значения провоспалительных цитокинов превышали аналогичные показатели пациентов с тяжелым гриппом, но не соответствующие этим критериям. В частности, значения IL-1 β и TNF- α у больных тяжелым гриппом и признаками ССВР составили соответственно $136,8 \pm 33,1$ и $145,2 \pm 4,1$ пг/мл, тогда как у остальных пациентов – $104 \pm 26,9$ пг/мл ($p = 0,031$) и $133,2 \pm 13,7$ пг/мл ($p = 0,043$). Полученные данные подтверждают имеющиеся сведения о гиперпродукции провоспалительных цитокинов при гриппе у наиболее тяжелых пациентов, что, вероятно, обуславливает дальнейшее течение и исход болезни [7, 9, 10]. В более ранних работах нами убедительно показано прогностическое значение IL-1 β и TNF- α в формировании тяжелых форм гриппа А H1N1pdm09 в детском возрасте [4].

Таблица 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови у детей при неосложненном течении гриппа, пг/мл (M \pm SD)

	Контроль, <i>n</i> = 20	Грипп А H1N1pdm09 легкой степени, <i>n</i> = 40	Грипп А H1N1pdm09 средней степени, <i>n</i> = 56	Грипп А H1N1pdm09 тяжелой степени, <i>n</i> = 18	Сезонный грипп, <i>n</i> = 27
IL-1 β	39,6 \pm 4,9	75,6 \pm 11 ^{*/**}	78,1 \pm 9,9 ^{*/**}	127,3 \pm 36,5 ^{*/**}	61,3 \pm 9,7 [*]
IL-4	41,4 \pm 3,4	59,4 \pm 7,1 ^{*/**}	59,4 \pm 7,7 ^{*/**}	68,2 \pm 8,7 ^{*/**}	51,6 \pm 8,1 [*]
IL-10	0,4 \pm 0,2	0,5 \pm 0,3	0,4 \pm 0,3	0,5 \pm 0,3	0,4 \pm 0,2
IL-18	0,9 \pm 0,7	2,7 \pm 1,8 ^{*/**}	2,85 \pm 1,2 ^{*/**}	6,2 \pm 4,6 ^{*/**}	1,4 \pm 0,9 [*]
TNF- α	36,6 \pm 3,3	92,3 \pm 13,4 ^{*/**}	102,3 \pm 12,1 ^{*/**}	149,2 \pm 21,1 ^{*/**}	86,6 \pm 12,2 [*]
TGF- β 1	41,4 \pm 3,4	103,2 \pm 9,3 ^{*/**}	110,3 \pm 10,1 ^{*/**}	151,4 \pm 26,5 ^{*/**}	97,8 \pm 8,7 [*]

Примечания: * – статистическая значимость различий с контролем;

** – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения.

Наряду с повышением концентрации IL-1 β у детей с неосложненным течением гриппа, независимо от штамма вируса и тяжести течения инфекции, увеличивалась и продукция IL-18 (представитель семейства IL-1, обладающий провоспалительными

свойствами вследствие активации транскрипционного фактора NF- κ B). Однако при нетяжелых формах гриппа А H1N1pdm09 его уровень увеличивался всего в 3 раза по сравнению со здоровыми детьми, а при тяжелом IL-18 превышал показатели контро-

ля практически в 7 раз. При сопоставлении содержания IL-18 у пациентов с гриппом, обусловленным разными штаммами вируса, обнаружено статистически значимое его повышение у детей при инфекции, ассоциированной с пандемическим вариантом гриппозного вируса. Уровень IL-18 в этом случае превышал аналогичные показатели группы пациентов с сезонным гриппом при тяжелом течении гриппа A H1N1pdm09 в 4,4 раза и в 2 раза – при нетяжелых его вариантах. Таким образом, увеличение продукции IL-18 у детей при нетяжелых формах неосложненного гриппа, наряду с IL-1 β , необходимо для адекватной противоинфекционной защиты, которая сопровождается экспрессией генов провоспалительных цитокинов в ответ на взаимодействие TLR с патоген-ассоциированными паттернами и последующей активацией эффекторных клеток в зоне воспаления, обеспечивающих раннюю фазу инфекционного процесса. В то же время гиперпродукция IL-18 в случае тяжелого течения пандемического гриппа может свидетельствовать о высокой активности клеток-продуцентов (Th-1-лимфоцитов), которые наряду с другими провоспалительными цитокинами (IL-1 β , TNF- α) могут способствовать запуску деструктивных механизмов и способствовать развитию неблагоприятных исходов болезни.

Повышение продукции провоспалительных цитокинов при неосложненном гриппе сопровождалось увеличением содержания провоспалительного цитокина IL-4 (табл. 2). Причем повышение его значений наблюдалось как при пандемическом, так и сезонном гриппе. Увеличение уровня IL-4 коррелировало с тяжестью течения гриппа A H1N1pdm09, аналогично динамике провоспалительных цитокинов, превышая контрольный уровень при нетяжелых формах в 1,4 раза, а при тяжелых – в 1,6 раза. Концентрация этого провоспалительного цитокина статистически значимо увеличивалась при пандемическом гриппе, независимо от тяжести его течения, относительно показателей у больных гриппом A H3N2 ($p = 0,0001$). Таким образом, вслед за активацией провоспалительных сигналов при гриппе, независимо от тяжести течения инфекции и причинного штамма вируса, происходит активация и противовоспалительной защиты, необходимой для завершения воспаления. При этом нами не отмечено изменений продукции исследуемого провоспалительного цитокина IL-10 во всех группах больных гриппом. Вполне возможно, что отсутствие гиперпродукции IL-10 в раннем периоде гриппозной инфекции способствует физиологическому функционированию кле-

точного звена иммунной защиты, направленного на элиминацию патогена.

Изменение концентрации TGF- β 1 отмечено во всех исследуемых группах больных. Кроме того, его значения при гриппе A H1N1pdm09 достоверно превышали таковые при сезонном гриппе. А максимальное его увеличение отмечено у пациентов с тяжелыми формами гриппа A H1N1pdm09, превышая аналогичные показатели контроля в 3,65 раза и в 1,5 раза – уровни нетяжелых вариантов течения пандемического гриппа и сезонного гриппа. Известно, что TGF- β 1 является полифункциональным цитокином, регулирующим большое количество биологических процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз различных клеток. Вероятно, при неосложненном течении гриппа повышенная продукция TGF- β 1 не должна рассматриваться как основной фактор иммуносупрессии в связи с низким уровнем экспрессии основного ингибитора клеточного иммунитета – IL-10.

При изучении содержаний цитокинов при пневмонии выявлена их разнонаправленная секреция в зависимости от тяжести течения пневмонического процесса и связи с вирусом пандемического гриппа (табл. 3).

У детей при нетяжелом течении пневмонии отмечалось увеличение как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов относительно здоровых лиц, а также группы сравнения – больных с нетяжелой пневмонией вне эпидемического сезона по гриппу A H1N1pdm09. Нетяжелое течение пневмонии у детей при гриппе сопровождалось превышением показателей контроля IL-1 β , IL-18, TNF- α в 3,6; 24 и 4,4 раза соответственно. Тогда как повышение их уровня при нетяжелой пневмонии, этиологически не связанной с гриппом, отмечено всего в 2,8; 4,4 и 2,7 раза, что подтверждает сведения об имеющихся особенностях выработки цитокинов при осложненных и неосложненных формах гриппа сезона 2009–2010 гг. Одновременно с повышением уровня провоспалительных цитокинов при нетяжелой пневмонии регистрировалось увеличение концентрации противовоспалительных IL-4 и IL-10, более выраженное при развитии пневмонии на фоне гриппа A H1N1pdm09 ($p = 0,0001$) и свидетельствующие об ограничении воспалительной реакции. Уровень TGF- β 1 при нетяжелом течении пневмонии, ассоциированной с гриппом, превышал в 1,6 раза аналогичный уровень группы сравнения и в 4,4 раза – показатели контроля.

Более интересной оказалась динамика цитокинов у детей при осложненном гриппе

с развитием тяжелых форм пневмонии. Так, содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-18, TNF- α в этом случае определялось либо на более низких значениях по сравнению с больными соответствующей тяжестью пневмонии в постпандемический сезон, или изменение их концентрации не выявляло статистической разницы (соответственно $p = 0,682$; $p = 1,000$; $p = 0,794$). Наряду с этим зарегистрировано значительное повышение концентрации IL-4 и IL-10. Аналогичные результаты демонстрируют исследования Чаваниной С.А. и соавт. (2011), свидетельствующие о повышении содержания IL-10 в крови у детей при пневмониях, ассоциированных с пандемическим вирусом гриппа сезона 2009 года [6]. IL-10 – ключевой регулятор

иммунного ответа, чаще рассматривается не только как противовоспалительный цитокин, но и как иммуносупрессорный фактор, способствующий изменению направленности иммунитета с Th-1 на Th-2 тип, способствуя низкой противовирусной защите [2]. Однако крайне интересны сведения Sun L. и соавт. (2011) о возможной роли этого цитокина в индукции фиброза легких у экспериментальных животных [15]. Вполне возможно, что IL-10 наряду с гиперпродукцией TGF- β 1, обнаруженной у больных гриппом при развитии тяжелой пневмонии, помимо реализации иммуносупрессорной направленности и снижения уровня провоспалительных цитокинов, может стать значимым фактором риска формирования фиброза легочной ткани.

Таблица 3

Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных гриппом, осложненным пневмонией, пг/мл (M \pm SD)

Группа	Контроль, $n = 20$	Пневмония при гриппе А H1N1pdm09		Пневмония вне сезона по гриппу	
		Нетяжелое течение, $n = 67$	Тяжелое течение, $n = 20$	Нетяжелое течение, $n = 35$	Тяжелое течение, $n = 15$
IL-1 β	39,6 \pm 4,9	144,5 \pm 22,8 ^{**}	109 \pm 31,3 [*]	105,6 \pm 7,5 [*]	112,4 \pm 6,2 [*]
IL-4	41,4 \pm 3,4	75,6 \pm 9,1 ^{**}	99,2 \pm 10,4 ^{**}	61,9 \pm 6,3 [*]	63,2 \pm 7,5 [*]
IL-10	0,4 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2 ^{**}	8,22 \pm 5 ^{**}	0,4 \pm 0,2	0,5 \pm 0,1
IL-18	0,9 \pm 0,7	21,7 \pm 8,2 ^{**}	10,1 \pm 5,8 [*]	3,8 \pm 1,6 [*]	10,1 \pm 5,9 [*]
TNF- α	36,6 \pm 3,3 [*]	161,4 \pm 18,9 ^{**}	122,3 \pm 56,5 [*]	106,4 \pm 6,4 [*]	118,4 \pm 10,6
TGF- β 1	41,4 \pm 3,4	182 \pm 17,9 ^{**}	249,5 \pm 24,8 ^{**}	110,4 \pm 6,6 [*]	113,6 \pm 6,6 [*]

Примечания: * – статистическая значимость различий с контролем;
** – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения.

Таким образом, выявленные особенности продукции про- и противовоспалительных цитокинов у детей при гриппе, обусловленном новым, ранее не циркулировавшим штаммом вируса типа А H1N1pdm09, подтверждают имеющиеся сведения о формировании штамм-специфического иммунного ответа организма при гриппе А H1N1pdm09. Выявленное повышение продукции провоспалительных цитокинов при гриппе А H1N1pdm09 объясняет высокую активность эффекторных клеток крови в зоне воспаления, обеспечивающих раннюю фазу инфекционного процесса. В то же время тяжелые формы гриппа сопровождались гиперпродукцией провоспалительных цитокинов в результате гиперреактивности клеток моноцитарно-макрофагального ряда, свидетельствующие об их чрезмерном патологическом влиянии на организм с запуском синдрома полиорганной недостаточности и высокой вероятностью неблагоприятного исхода. Однако увеличение продукции провоспалительного цитокина IL-4 у детей

в ранний период при тяжелых вариантах пандемического гриппа способствовало уменьшению интенсивности воспалительной реакции и формированию ранних благоприятных исходов, о чем свидетельствует отсутствие летальных случаев среди наблюдаемых нами больных. В формировании осложненных форм гриппа при развитии тяжелого пневмонического процесса в легких ведущую роль играет разбалансировка продукции цитокинов с гиперпродукцией противовоспалительных цитокинов и снижением уровня провоспалительных цитокинов, но не способствующие уменьшению интенсивности воспалительной реакции, а приводящие к замедленной кооперации Т- и В-клеток и элиминации патогена.

Список литературы

1. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа. – М.: Оригинал-макет, 2011. 64 с.
2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

3. Киселев О.И. Геном пандемического вируса гриппа А/H1N1v-2009. – СПб.: Дмитрейд График Групп, 2011. – 164 с.

4. Миromanова Н.А., Жамсуева Д.Р. Прогнозирование тяжести течения гриппа А H1N1/v у детей // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 2. – С. 124–130. Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (31 окт. 2013).

5. Онищенко Г.Г., Ежлова Е.Б., Лазикова Г.Ф., Мельникова А.А., Демина Ю.В., Ватолова А.А. Пандемия гриппа А/H1N1/09 в мире и Российской Федерации в 2009–2010 гг. и прогноз на 2010–2011 гг. // Журнал микробиологии. – 2010. – № 6. – С. 12–17.

6. Чаванина С.А., Богомолова И.К., Левченко Н.В. Клиническое течение и иммунологические показатели при пневмониях у детей в период эпидемии гриппа А H1N1/09 // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 6. – С. 21–24.

7. Bermejo-Martin J.F., de Lejarazu R.O., Pumarola T., Rello J., Almansa R., Ramirez P., Martin-Loeches I., Varillas D., Gallegos M.C., Seron C., Micheloud D., Gomez J.M., Tenorio-Abreu A., Ramos M.J., Molina M.L., Huidobro S., Sanchez E., Gordon M., Fernandez V., del Castillo A., Marcos M.A., Villanueva B., Lopez C.J., Rodriguez-Dominguez M., Galan J.-C., Canton R., Lietor A., Rojo S., Eiros J.M., Hinojosa C., Gonzalez I., Torner N., Banner D., Leon A., Cuesta P., Rowe T., Kelvin D.J. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza // *Critical Care Medicine*. – 2009. – Vol. 13 (6). – P. 201.

8. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S., Alverson B., Carter E.R., Harrison C., Kaplan S.L., Mace S.E., Mc Cracken G.H., Moore M.R., St Peter S.D., Stockwell J.A., Swanson J.T. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* – Advance Access published August 30, 2011. – P. 1–5.

9. Cheng X.W., Lu J., Wu C.L., Yi L.N., Xie X., Shi X.D., Fang S.S., Zan H., Kung H.F., He M.L. Three fatal cases of pandemic 2009 influenza A virus infection in Shenzhen are associated with cytokine storm // *Respiratory physiology & neurobiology*. – 2011. – Vol. 175(1). – P. 185–187.

10. de Jong M.D., Simmons C.P., Thanh T.T., Hien V.M., Smith G.J., Chau T.N., Hoang D.M., Chau N.V., Khanh T.H., Dong V.C., Qui P.T., Cam B.V., Ha do Q, Guan Y., Peiris J.S., Chinh N.T., Hien T.T., Farrar J. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia // *Nature Medicine*. – 2006. – Vol. 12. – P. 1203–1207.

11. Gao R., Bhatnagar J., Blau D.M., Greer P., Rollin D.C., Denison A.M., DeLeon-Carnes M., Shieh W.-J., Sambhara S., Tumpey T.M., Patel M., Liu L., Paddock C., Dre C.W., Shu Y., Katz J.M., Zaki S.R. Cytokine and chemokine profiles in lung tissues from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1): role of the host immune response in pathogenesis // *American Journal of Pathology*. – 2013. – Vol. 183. – P. 1258–1268.

12. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 6. – P. 2–8.

13. Hagau N., Slavcovici A., Gongnanou D.N., Oltean S., Dirzu D.S., Brezozski E.S., Maxim M., Ciuce C., Mlesnite M., Gavrus R.L., Laslo C., Hagau R., Petrescu M., Studnicska D.M. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection // *Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 14(6). – P. 203.

14. Lai C., Wang X., Yang P. Cytokines network and influenza virus infection // *Clin. Microbiol.* – 2014. – Vol. 3 (147). doi:10.4172/2327-5073.1000147.

15. Sun L., Louie M.C., Vannella K.M., Wilke C.A., LeVine A.M., Moore B.B., Shanley T.P. New concepts of IL-10-induced lung fibrosis: fibrocyte recruitment and M2 activation in a CCL2/CCR2 axis // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2011. – Vol. 300. – P. 341–353.

References

1. Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment and prevention: scientific and practical program. – Moscow: *Original maquette*, 2011. 64 p.

2. Ketlinsky S.A., Simbirteev A.S. Cytokines. *St.Peterburg: Foliant*, 2008. 552 p.

3. Kiselev O.I. Genome of pandemic influenza A/H1N1v-2009. St.Peterburg: Dmitreyd Graph Group, 2011. 164 p.

4. Miromanova N.A., Zhamsueva D.R. *Zabaikalskii Medical Gazette*. 2013. no. 2. pp 124-130. Mode of access: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (31 okt. 2013).

5. Onishchenko G.G., Ezhlova E.B., Lazikova G.F., Melnikova A.A., Demina Yu.V., Vatolina A.A. *Journal of Microbiology*. 2010. no. 6. pp. 12–17.

6. Chavanina S.A., Bogomolova I.K., Levchenko N.V. *Siberian Medical Review*. 2011. no. 6. pp. 21–24.

7. Bermejo-Martin J.F., de Lejarazu R.O., Pumarola T., Rello J., Almansa R., Ramirez P., Martin-Loeches I., Varillas D., Gallegos M.C., Seron C., Micheloud D., Gomez J.M., Tenorio-Abreu A., Ramos M.J., Molina M.L., Huidobro S., Sanchez E., Gordon M., Fernandez V., del Castillo A., Marcos M.A., Villanueva B., Lopez C.J., Rodriguez-Dominguez M., Galan J.-C., Canton R., Lietor A., Rojo S., Eiros J.M., Hinojosa C., Gonzalez I., Torner N., Banner D., Leon A., Cuesta P., Rowe T., Kelvin D. J. *Critical Care Medicine*. 2009. Vol. 13 (6). pp. 201.

8. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S., Alverson B., Carter E.R., Harrison C., Kaplan S.L., Mace S.E., Mc Cracken G.H., Moore M.R., St Peter S.D., Stockwell J.A., Swanson J.T. *Clin. Infect. Dis.* – Advance Access published August 30, 2011. pp. 1–5.

9. Cheng X.W., Lu J., Wu C.L., Yi L.N., Xie X., Shi X.D., Fang S.S., Zan H., Kung H.F., He M.L. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2011. Vol. 175(1). pp. 185–187.

10. de Jong M.D., Simmons C.P., Thanh T.T., Hien V.M., Smith G.J., Chau T.N., Hoang D.M., Chau N.V., Khanh T.H., Dong V.C., Qui P.T., Cam B.V., Ha do Q, Guan Y., Peiris J.S., Chinh N.T., Hien T.T., Farrar J. *Nature Medicine*. 2006. Vol. 12. pp. 1203–1207.

11. Gao R., Bhatnagar J., Blau D.M., Greer P., Rollin D.C., Denison A.M., DeLeon-Carnes M., Shieh W.-J., Sambhara S., Tumpey T.M., Patel M., Liu L., Paddock C., Dre C.W., Shu Y., Katz J.M., Zaki S.R. *American Journal of Pathology*. 2013. Vol.183. pp. 1258–1268.

12. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2005. Vol. 6. pp. 2–8.

13. Hagau N., Slavcovici A., Gongnanou D.N., Oltean S., Dirzu D.S., Brezozski E.S., Maxim M., Ciuce C., Mlesnite M., Gavrus R.L., Laslo C., Hagau R., Petrescu M., Studnicska D.M. *Critical Care Medicine*. 2010. Vol. 14(6). pp. 203.

14. Lai C., Wang X., Yang P. *Clin. Microbiol.* 2014. Vol. 3 (147). doi:10.4172/2327-5073.1000147.

15. Sun L., Louie M.C., Vannella K.M., Wilke C.A., LeVine A.M., Moore B.B., Shanley T.P. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2011. Vol. 300. pp. 341–353.

Рецензенты:

Цыбиков Н.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита;

Щербак В.А., д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита.

Работа поступила в редакцию 12.11.2014.