Клинико-лабораторные характеристики гриппа у детей с ожирением

А.Г.Петрова, Л.В.Рычкова, А.С.Ваняркина, И.Ю.Келешева, Е.В.Москалёва, Е.А.Новикова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

Цель. Установить наиболее общие закономерности клинического и лабораторного течения сезонного гриппа у детей с ожирением в сравнении с детьми, имеющими другой статус массы тела.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный сравнительный анализ 117 медицинских стационарных карт детей, госпитализированных в 2016–2019 гг. по поводу гриппа. Основную группу составили 36 детей с ожирением, контрольную – 81 ребенок без объективных признаков ожирения. Выявление и типирование вирусов гриппа осуществляли при поступлении в стационар в смывах из носоглотки методом полимеразной цепной реакции. Проведен сравнительный анализ структуры, частоты и продолжительности основных клинических симптомов и синдромов, частоты развития осложнений, данных лабораторных общеклинических, биохимических и инструментальных методов обследования.

Результаты. У всех детей независимо от статуса веса преобладал вирус гриппа А (H1N1 sw2009). Дети с ожирением быстрее поступали из амбулаторного звена в стационар ($p < 0,005$), госпитализировались на более длительный срок ($p < 0,005$), имели более высокую частоту развития пневмонии ($p > 0,05$) и кетоацидоза ($p < 0,001$) и необходимость в инфузионной терапии ($p < 0,03$), статистически значимо большие уровни СОЭ ($p = 0,0006$) и содержания тромбоцитов ($p = 0,0032$).

Заключение. Ожирение рассматривается как неблагоприятный фактор, ухудшающий течение гриппа у детей. Более высокая вероятность развития осложнений у детей с ожирением и избыточной массой тела определяет важность разработки дополнительных подходов к терапии и профилактике острых респираторных заболеваний у детей.

Ключевые слова: грипп, дети, клинические симптомы, ожирение, ретроспективное исследование

Для цитирования: Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Ваняркина А.С., Келешева И.Ю., Москалёва Е.В., Новикова Е.А. Клинико-лабораторные характеристики гриппа у детей с ожирением. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(4): 8–14. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-8-14

Clinical laboratory features of influenza in children with obesity

A.G.Petrova, L.V.Rychkova, A.S.Vanyarkina, I.Yu.Kelesheva, E.V.Moskaleva, E.A.Novikova

Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Objective. To determine the most general patterns of the clinical and laboratory course of seasonal influenza in children with obesity compared with normal weight children.

Patients and methods. A retrospective comparative study of 117 medical records of children with influenza admitted from 2016 to 2019 to the Regional Infectious Diseases Hospital was conducted. The study included two groups of children with seasonal influenza: children with obesity (cases, $n = 36$) and children with normal weight (controls, $n = 81$). Nasopharyngeal swabs were tested for influenza and other common respiratory pathogens by PCR. A comparative analysis of structure, prevalence and duration of main clinical symptoms and syndromes, occurrence of influenza complications, data of laboratory general, biochemical and instrumental methods of examination in children with and without obesity was carried out.

Results. A prevalence of type A influenza virus (H1N1 sw2009) in all children regardless their body weight status was detected. Children with obesity were admitted to the hospital from out-patient department faster ($p < 0.005$), duration of their hospitalization were longer ($p < 0.005$). They had higher frequency of pneumonia ($p > 0.05$), ketoacidosis ($p < 0.001$). Intravenous maintenance fluid therapy was ordered more often in patients with obesity ($p < 0.03$). Hematologic factors of blood in children with obesity were defined by significantly higher level of erythrocyte sedimentation rate ($p = 0.0006$) and platelet level ($p = 0.0032$).

Conclusion. Obesity is considered as an unfavorable factor which aggravates the course of influenza in children. Higher probability of complications in children with obesity and overweight defines the importance of development of additional approaches to the therapy and prevention of acute respiratory diseases in children.

Key words: children, clinical symptoms, influenza, obesity, retrospective study

For citation: Petrova A.G., Rychkova L.V., Vanyarkina A.S., Kelesheva I.Yu., Moskaleva E.V., Novikova E.A. Clinical laboratory features of influenza in children with obesity. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2020; 15(4): 8–14. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-8-14

Для корреспонденции:

Новикова Евгения Анатольевна, младший научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Телефон: (3952) 20-7420

E-mail: europe411@mail.ru

Статья поступила 23.03.2020 г., принята к печати 28.09.2020 г.

For correspondence:

Evgeniya A. Novikova, junior research fellow in the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems

Address: 16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

Phone: (3952) 20-7420

E-mail: europe411@mail.ru

The article was received 23.03.2020, accepted for publication 28.09.2020

Несмотря на успехи в предупреждении и лечении неинфекционных и инфекционных заболеваний, грипп продолжает оставаться сложно контролируемой инфекцией, а распространенность ожирения среди детского населения достигла масштабов эпидемии во всех странах мира независимо от уровня их экономического развития [1]. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. у 340 млн детей и подростков в возрасте 5–19 лет отмечена избыточная масса тела [2]. Данные о влиянии ожирения у детей на заболеваемость, клиническое течение и патогенез гриппа крайне ограничены и порой противоречивы, что определяет необходимость дальнейшего изучения этих вопросов.

Научный интерес к данной проблеме и ее социально-экономическая значимость обусловлены риском развития серьезных осложнений [3]. Установлено, что жировая ткань обладает провоспалительной активностью и может влиять на формирование коморбидной патологии у взрослых и детей с избыточным статусом веса [4]. Помимо метаболических и кардиоваскулярных заболеваний, у пациентов с ожирением повышается риск иммунологических дисфункций. Известно, что жировая ткань в настоящее время рассматривается как эндокринный орган, который активно секретирует цитокины («адипокины»). При ожирении секреция адипокинов нарушается, что приводит к развитию хронического воспаления слабой интенсивности. Недавние исследования *in vivo* и *in vitro* подтвердили, что адипокины участвуют в развитии воспалительных и аутоиммунных нарушений, влияющих как на врожденный, так и на приобретенный иммунный ответ [5, 6]. Кроме того, определенную роль отводят белкам, которые синтезируются жировой тканью: лептину, адипонектину, грелину [7, 8]. Известно, что при ожирении уровень адипонектина снижается, в отличие от другого белка – грелина, обладающего разнообразными эффектами. Один из них – влияние на выработку провоспалительных цитокинов и формирование иммунодефицитного статуса. Другие исследования регистрировали снижение относительного содержания общих лимфоцитов, общей популяции Т-клеток, абсолютной и относительной концентрации Т-супрессоров у детей с ожирением [9]. Кроме того, одним из ведущих механизмов патогенеза ожирения у детей является активация реакций окислительного стресса с пониженной активностью антиоксидантных факторов, что может привести к осложненному течению заболеваний, ассоциированных с избыточным весом [10].

Ожирение может повышать риск восприимчивости к заболеваниям и изменять течение инфекционного процесса. Например, индекс массы тела (ИМТ) выше 30 был признан фактором риска развития тяжелого течения заболевания у взрослых во время пандемии H1N1 вируса гриппа А 2009 г. [11]. При этом избыточный вес считается одним из корректируемых факторов риска развития многих заболеваний [12].

Грипп по своей распространенности в популяции продолжает оставаться социально значимым заболеванием, для которого характерно развитие сезонного подъема с формированием эпидемий и постоянной угрозой пандемий. Дети остаются наиболее уязвимой группой пациентов по неблагоприятному исходу и течению гриппа [13, 14]. Однако влияние ожирения на заболеваемость, клиническое течение и пато-

генез гриппа у детей исследованы мало, что диктует необходимость углубленного изучения данной проблемы.

Цель исследования: установить наиболее общие закономерности клинического течения сезонного гриппа у детей с ожирением в сравнении с детьми, имеющими другой статус массы тела.

Пациенты и методы

Проведен ретроспективный сравнительный анализ 117 медицинских стационарных карт детей в возрасте от 3 мес до 14 лет с верифицированным гриппом, госпитализированных в Иркутскую областную инфекционную клиническую больницу за период с января 2016 г. по декабрь 2019 г. Для проведения клинико-эпидемиологического анализа были выделены две группы пациентов, больных гриппом: 1-я группа (основная) – дети с ожирением ($n = 36$); 2-я группа (контрольная) – дети без объективных признаков ожирения ($n = 81$). Протокол исследования, анкета и форма согласия были рассмотрены и утверждены локальным этическим комитетом Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (г. Иркутск). Статус веса детей оценивался на основании определения ИМТ с использованием программ «WHO Anthro» и «WHO Anthro Plus». В группу детей с ожирением были включены дети, имеющие SDS (standard deviation score, коэффициент стандартного отклонения) ИМТ >2 , перцентиль ИМТ >95 . Критериями включения в основную группу были: наличие гриппа; определенный статус веса; наличие информированного добровольного согласия на исследование. Показатели физического развития детей оценивались до включения в группу. Критериями исключения были: наличие морбидного ожирения, врожденных пороков развития и тяжелых соматических заболеваний; отказ родителей или законных представителей от исследования (отмечено не было). Выявление и типирование вирусов гриппа осуществляли при поступлении ребенка в стационар в смывах из носоглотки методом полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов «Реалбест» (Вектор-Бест, Россия).

Проведен сравнительный анализ структуры, частоты и продолжительности основных клинических симптомов и синдромов, частоты развития осложнений гриппа, данных лабораторных общеклинических, биохимических и инструментальных методов обследования. Оценка лабораторных показателей включала показатели общего анализа крови, общего анализа мочи с определением уровня кетонов, биохимического анализа крови (АЛАТ, АСАТ, С-реактивный белок). Из инструментальных данных всем детям проводились пульсоксиметрия, электрокардиография, по показаниям – рентгенография легких. При развитии осложнений проводились необходимые дополнительные обследования и консультации специалистов. Обследования и лечение проведены в соответствии со стандартом оказания специализированной медицинской помощи детям с гриппом. Дети наблюдались до момента выписки из стационара.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы Statistica 6.0. Подсчет 95%-го доверительного интервала (ДИ) для частот и долей производился онлайн-калькулятором на ресурсе Vassar Stats:

Таблица 1. Показатели клинического течения гриппа у детей сравниваемых групп
Table 1. Clinical parameters in children with influenza from the two groups compared

Показатели / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 36) Me (Q25–Q75)	Группа 2 / Group 2 (n = 81) Me (Q25–Q75)	p _u
Давность заболевания / Disease duration	2,5 (2,0–5,5)	4,9 (5,0–6,5)	0,0011
Продолжительность госпитализации / Duration of hospital stay	5,0 (5,0–6,0)	4,5 (4,4–4,6)	0,0238
Длительность инфузионной терапии / Duration of infusion therapy	4,0 (3,0–5,0)	4,0 (3,0–5,0)	0,6301
Длительность лихорадки / Duration of fever	4,0 (3,0–6,0)	3,0 (2,0–4,0)	0,0000
Длительность катаральных проявлений / Duration of catarrhal symptoms	3,0 (2,0–4,0)	4,0 (5,0–6,0)	0,0354
Длительность кетоацидоза / Duration of ketoacidosis	4,0 (4,0–5,0)	4,0 (4,0–5,0)	0,2432

Web Site for Statistical Computation (<http://vassarstats.net>). Качественные признаки представлены в виде абсолютных (*n*) и относительных величин (*P*), количественные признаки представлены с указанием медианы (*Me*) 25% и 75% квартилей. При анализе качественных признаков проводилась оценка относительной частоты признака (распространенность) *P* и доверительного интервала с уровнем значимости 95% (95% ДИ). Статистическая значимость межгрупповых различий по качественным признакам оценивалась с помощью критерия χ^2 : при $P_{\text{абс.}} < 10$ – с поправкой Йетса, при $P_{\text{абс.}} < 5$ – с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Статистическая значимость межгрупповых различий по количественным признакам оценивалась по критерию Манна–Уитни (*u*). Анализ относительных рисков (ОР) проводился с помощью четырехпольных таблиц сопряженности с 95% ДИ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами (*p*) принят равным 0,05. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследуемых группах детей распределение по полу и возрасту не различалось: в 1-й (основной) группе было по 50% (18/36) мальчиков и девочек; во 2-й (контрольной) группе – 48,2% (39/81) мальчиков и 51,8% (42/81) девочек. Распределение детей по возрасту также не имело статистически значимых отличий: медианы и квартили возраста детей в обеих группах составили 3,5 (2–5,0) и 2,9 (2,8–3,9) года соответственно (*p* = 0,27) (табл. 1).

Этиологическая расшифровка штаммовой структуры вирусов гриппа и других респираторных вирусов выполнена у всех заболевших детей (*n* = 117). Выявлено преобладание вируса гриппа А (H1N1 sw2009) – 67 (57,3%) случаев (95%

ДИ: 47,8–66,3). Примерно с одинаковой частотой обнаруживали вирус гриппа А (H3N2) и гриппа В – в 18 (15,4%) (95% ДИ: 9,6–23,5) и 15 (15,8%) (95% ДИ: 7,5–20,6) случаях соответственно. Грипп А (H1N1 сезонный) был выявлен у 9 (7,7%) (95% ДИ: 3,8–14,5) детей. Кроме того, были зарегистрированы случаи микст-инфекции: грипп А (H1N1 sw2009) с гриппом А (H1N1 сезонным) – 1 (0,85%) случай (95% ДИ: 0,04–5,3); грипп А (H1N1 sw2009) с респираторно-синцитиальной инфекцией – 1 (0,85%) случай (95% ДИ: 0,04–5,3).

Результаты исследования показали доминирование вируса гриппа А (H1N1 sw2009) в этиологической структуре заболевания у всех госпитализированных детей независимо от статуса их веса (рис. 1). Данный факт необходимо принять во внимание, так как именно штамм вируса гриппа А в 2009 г. вызывал тяжелые и осложненные формы заболевания, а эпидемии гриппа была присвоена 6-я степень пандемической угрозы ВОЗ. Следует вновь отметить, что во время пандемии H1N1 в 2009 г. ожирение было признано значимым фактором риска развития тяжелых полиорганных поражений и высокой летальности при пневмонии у взрослых пациентов [15–17]. Ожирение влияет на механизмы адаптивного иммунитета и нарушает формирование адекватного иммунного ответа при вакцинации. Показано, что Т-клетки взрослого человека с ожирением не активируются вакцинными штаммами гриппа А. Кроме того, в экспериментах *ex vivo* установлено, что CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки от людей с ожирением и избыточной массой тела экспрессируют низкие уровни CD69, CD28 и CD40L, а также эффекторные молекулы IFN- γ и гранзим В, что подтверждает снижение ответа на антигенную стимуляцию вирусом гриппа А. Доказано, что вакцинированные взрослые с ожирением в два раза чаще болеют гриппом и другими респираторными заболеваниями, в отличие от людей с нормальным статусом веса, несмотря на исходную хорошую напряженность поствакцинального иммунитета [18–20]. Увеличение ИМТ также коррелирует с более продолжительным выделением вируса гриппа А у инфицированных, что следует учитывать при прогнозировании эпидемиологического процесса [21].

Начало респираторного заболевания у детей 1-й группы регистрировалось за 2,5 (2,0–5,5) дня до госпитализации, лечение в стационаре продолжалось 5 (5–6) дней (*Me* (Q25–Q75)). Во 2-й группе отмечено более позднее поступление в стационар – через 4,9 (5,0–6,5) дня. Это предположительно может свидетельствовать о том, что на амбулаторном этапе у детей с ожирением заболевание протекало тяжелее и требовало более быстрой госпитализации. Быстрая манифестация симптомов гриппа и необходимость ранней госпитализации детей с нарушенным статусом веса, вероятно, связаны с тем, что вирус гриппа способен подавлять синтез

Рис. 1. Распределение по штаммам вируса гриппа у детей.

Fig. 1. Distribution of children according to influenza strains.

белков противовирусной защиты и индуцировать раннее образование провоспалительных цитокинов, что приводит к активной репликации вируса и быстрому развитию воспалительных изменений во многих органах [22]. Статистически значимым является то, что дети с ожирением госпитализировались на более длительный срок по сравнению с детьми с иным статусом веса. Продолжительность госпитализации пациентов с гриппом определяется необходимостью стационарного лечения, возможностью выписки на амбулаторное долечивание или наличием выздоровления. Длительность пребывания в инфекционном стационаре у детей основной группы составила 5,0 (5,0–6,0) койко-дней, у детей контрольной группы – 4,5 (4,4–4,6) койко-дня ($p < 0,005$).

Распространенность основных клинических синдромов у детей исследуемых групп представлена в табл. 1.

Фебрильная лихорадка – один из ведущих синдромов гриппа – продолжалась у детей с ожирением в среднем в течение 4,0 дней, ее длительность была на 1 день больше в группе детей с ожирением ($p < 0,000$). Средние значения температуры тела детей при поступлении в стационар статистически значимо не различались: в контрольной группе – $38,4^{\circ}\text{C}$ ($37,7\text{--}39^{\circ}\text{C}$), в основной группе – $38,5^{\circ}\text{C}$ ($37,6\text{--}39,2^{\circ}\text{C}$).

Первичная тропность вируса к клеткам респираторного тракта определила появление у большинства пациентов катарального синдрома, который характеризовался типичной для гриппа локализацией воспалительного процесса в верхних дыхательных путях и не имел статистически значимых отличий в группах по топике поражения. Местные респираторные проявления сохранялись относительно дольше у детей 2-й группы ($p < 0,03$). У 17% пациентов катаральные проявления отсутствовали (рис. 2).

Около трети пациентов из каждой группы имели осложненное течение гриппа: в 1-й группе – 30,5% (11/36), во 2-й группе – 32,1% (26/81). Частота развития осложнений статистически значимо не различалась, отмечены лишь некоторые отличия в их структуре.

Частота развития пневмонии на фоне гриппа в группе детей с ожирением составила 22,2% (8/36) (95% ДИ: 10,7–39,5), в группе сравнения – 13,6% (11/81) (95% ДИ: 7,3–23,3); вероятность пневмонии была выше в 1,73 раза ($\text{OR} = 1,73$; 95% ДИ: 0,71–3,70; $p = 0,26$). Развитие пневмонии было обусловлено цитопатическим, вазопатическим и иммуносупрессивным эффектами вируса гриппа, которые привели к гиперпродукции провоспалительных цитокинов с одновременной активацией свободнорадикальных процессов и подавлением функций иммунокомпетентных клеток [22, 23]. Известно также, что продукты, образующиеся на промежуточных этапах перекисного каскада, имеют более высокую термодинамическую стабильность, вследствие чего являются инициаторами многочисленных повреждающих эффектов на уровне биомембран. Кроме того, избыточное накопление токсичных продуктов липопероксидации в дальнейшем может усугубить уже имеющиеся повреждения, предшествуя появлению более серьезных сдвигов метаболизма [24].

Исследование показало, что течение гриппа сопровождалось развитием кетоацидоза у 47,2% (17/36) детей основной группы (95% ДИ: 31,9–62,9) и у 9,8% (8/81) детей группы сравнения (95% ДИ: 4,7–19,0). Выявленные метаболические

изменения сохранялись в среднем 4 дня (см. табл. 1). Риск развития кетоацидоза был существенно выше в группе детей с ожирением – в 4,78 раза ($\text{OR} = 4,78$; 95% ДИ: 2,27–10,05; $p < 0,0001$), что отражает более высокую направленность процессов катаболизма на фоне течения инфекционного процесса, когда происходит снижение утилизации глюкозы инсулинзависимыми тканями и повышается уровень контринсулярных гормонов. Частота развития бронхообструктивного синдрома статистически значимо не различалась: в 1-й группе она составила 2,7% (1/36) (95% ДИ: 0,15–16,6), во 2-й группе – 2,5% (2/81) (95% ДИ: 0,43–9,6); OR составил 0,75 (0,08–6,96) ($p = 0,64$). Нейротоксический синдром развивался у 2 пациентов группы сравнения, фебрильные судороги отмечены у 1 ребенка из основной группы и относительно реже – у детей из контрольной группы ($\text{OR} = 2,25$ (0,14–34,9)). Острый средний отит отмечен у 1 ребенка основной группы, острый бактериальный риносинусит – у 1 ребенка из контрольной группы.

Совокупность клинических симптомов гриппа обуславливает более высокую ($\text{OR} = 0,58$; 95% ДИ: 1,09–1,86; $p = 0,027$)

Рис. 2. Топический диагноз поражения верхних дыхательных путей при гриппе в обеих группах детей.

Fig. 2. Topical diagnosis of upper respiratory tract lesions in both groups of children with influenza.

Таблица 2. Показатели гемограммы при гриппе у детей сравниваемых групп
Table 2. Blood parameters in children with influenza from the two groups compared

Показатели / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 36) Me (Q25–Q75)	Группа 2 / Group 2 (n = 81) Me (Q25–Q75)	p_v
Лейкоциты / WBC	5,8 (3,65–8,25)	4,9 (4,0–6,6)	0,3417
Эритроциты / RBC	4,0 (4,0–4,5)	4,58 (2,9–5,37)	0,0001
Гемоглобин / Hemoglobin	103,53 (106,5–118,5)	119,000 (114–126)	0,0001
Гематокрит / Hematocrit	35 (34–39)	35 (34–38)	0,8542
Тромбоциты / Platelets	244 (210–480)	206 (176–244)	0,0032
СОЭ / ESR	16 (11–20)	10 (5–17)	0,0006
СРБ / CRP	4,9 (2,2–10,0)	4,9 (1,2–18)	0,8442

потребность в инфузионной терапии у пациентов основной группы – в 77,7% (28/36) случаев (95% ДИ: 60,4–89,3) против 54,3% (44/81) случаев в контрольной группе (95% ДИ: 7,3–23,3). Тем не менее при назначении инфузионной терапии продолжительность ее в группах детей статистически значимо не различалась, что объясняется единой тактикой ее проведения (табл. 1).

В целом клиническое течение гриппа у детей, имеющих ожирение, относительно детей иного статуса веса характеризуется более неблагоприятным течением: у них выше частота развития пневмонии ($p > 0,05$), кетоацидоза ($p < 0,001$), чаще требуется инфузионная терапия ($p < 0,03$). Несмотря на одинаковые подходы к критериям поступления и выписки из стационара, дети с ожирением быстрее поступают из амбулаторного звена здравоохранения ($p < 0,005$) в стационар и госпитализируются на более длительный срок ($p < 0,005$).

При сравнении показателей гемограммы (табл. 2) в эритроцитарном звене обращает на себя внимание относительно более низкий уровень эритроцитов (в 1-й группе $Me = 4,0$, во 2-й группе $Me = 4,58$ ($p < 0,0001$)) и гемоглобина (в 1-й группе $Me = 109$, во 2-й группе $Me = 119$ ($p < 0,0001$)) у детей с ожирением. Обнаруженное снижение эритроцитов можно объяснить нарушением их функционального состояния. В работах G. Feretti et al. показаны изменения липидного состава мембраны эритроцита у детей с ожирением, что характеризуется увеличением содержания холестерина и повышением соотношения холестерина к фосфолипидам. Данные нарушения могут увеличивать склонность эритроцитов к гемолизу, способствовать ухудшению оксигенации тканей и усилению окислительного стресса [25].

При лабораторном обследовании детей с гриппом выявлено, что показатели СОЭ (в 1-й группе $Me = 16$, во 2-й группе $Me = 10$; $p < 0,0006$) и тромбоцитов (в 1-й группе $Me = 244$, во 2-й группе $Me = 206$; $p < 0,0006$) имеют статистически значимое увеличение, что может в совокупности отражать более выраженную системную воспалительную реакцию и проявления васкулита за счет прямого цитопатического воздействия вируса гриппа на эндотелий кровеносных сосудов.

Известно, что С-реактивный белок (СРБ) напрямую коррелирует с уровнем резистентности к инсулину и толщиной интимы сонной артерии у детей и подростков с избыточным весом и ожирением [26]. Установлено также, что количество лейкоцитов является предиктивным показателем гипертрофии желудочка сердца у детей и подростков с ожирением [27].

Однако в нашем исследовании не обнаружено статистически значимых различий уровня лейкоцитов и СРБ у детей с разным статусом веса. Тот факт, что средний уровень лейкоцитов у детей с ожирением не превышает таковой в контрольной группе, может быть связан с высокой долей детей с лейкопеническим синдромом в обеих группах: в 1-й группе – 30,5% (95% ДИ: 16,9–48,2), во 2-й группе – 35,8% (95% ДИ: 25,6–47,2) (ОР = 1,17; 95% ДИ: 0,66–2,07; $p = 0,67$). Уровень лейкоцитов является одним из показателей, характеризующих тяжесть гриппа. По клиническим критериям во 2-й группе было 2 ребенка с тяжелым гриппом, другие дети обеих групп имели клинически среднетяжелый грипп. Все дети выписаны из стационара с выздоровлением или улучшением.

Заключение

Таким образом, клиническая картина гриппа у детей с ожирением характеризовалась наличием относительно более высокой частоты осложненного течения заболевания в виде пневмонии и кетоацидоза; им чаще назначалась инфузионная терапия. Гематологические показатели у детей с ожирением статистически значимо чаще характеризовались ускорением СОЭ и увеличением содержания тромбоцитов. Дети, имеющие ожирение, несмотря на одинаковые подходы к критериям поступления и выписки, быстрее поступали из амбулаторного звена здравоохранения в стационар и имели большую продолжительность госпитализации.

Исходя из этого, дети с ожирением и избыточной массой тела нуждаются в разработке дополнительных подходов к терапии и профилактике, в том числе специфической, острых респираторных заболеваний. По отношению к детям с ожирением при заболевании гриппом необходима относительно большая настороженность из-за более высокой вероятности развития у них вышеуказанных осложнений. Вероятно, дети с ожирением и избыточной массой тела нуждаются в разработке терапевтической тактики при развитии у них любого острого респираторного заболевания, поскольку верификация диагноза гриппа чаще происходит несколько позднее. Лечение от гриппа детей с ожирением, исходя из более длительной госпитализации, большей частоты осложнений и их терапии, обуславливает привлечение относительно больших ресурсов здравоохранения, что требует объективного фармакоэкономического анализа. Следует продолжать исследования также и с целью решения вопроса о необходимости таргетной вакцинации от гриппа детей с избыточной массой тела и ожирением и персонализированного подхода к ней.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

Литература

1. Бальжиева ВВ, Баирова ТА, Рычкова ЛВ, Аюрова ЖГ, Колесников СИ. Этногенетические аспекты ожирения у детей и подростков. Вопросы детской диетологии. 2017;15(5):29-34. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-5-29-34
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017;390(10113):2627-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
3. Павловская ЕВ, Багаева МЭ, Стародубова АВ, Сурков АГ, Каганов БС. Осложнения ожирения у детей и подростков. Вопросы практической педиатрии. 2012;7(3):50-58. DOI: 10.20953/1817-7646-2013-3-50-58
4. Rychkova LV, Pogodina AV, Grebenkina LA, Berdina ON, Ayurova ZhG, Astakhova TA. Metabolic features of adolescents with obesity. Arch Dis Child. 2019;104(S3):A360. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.852
5. Umano GR, Shabanova V, Pierpont B, Mata M, Nouws J, Trico D, et al. A low visceral fat proportion, independent of total body fat mass, protects obese adolescent girls against fatty liver and glucose dysregulation: a longitudinal study. Int J Obes. 2019;43:673-82. DOI: 10.1038/s41366-018-0227-6
6. Kelishadi R, Roufarshbaf M, Soheili S, Payghambarzadeh F, Masjedi M. Association of childhood obesity and the immune system: a systematic review of reviews. Child Obes. 2017;13:332-46. DOI: 10.1089/chi.2016.0176
7. Medoff BD, Okamoto Y, Leyton P, Weng M, Sandall BP, Raher MJ, et al. Adiponectin deficiency increases allergic airway inflammation and pulmonary vascular remodeling. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009;41(4):397-406.
8. Стародубова АВ, Сторожаков ГИ, Каганов БС, Кисляк ОА, Сергиенко ВИ, Говорун ВМ, и др. Определение содержания лептина у девушек подросткового возраста с ожирением. Вопросы практической педиатрии. 2009;4(2):7-12.
9. Гришкевич НЮ, Манчук ВТ, Савченко АА. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета у детей с различными формами ожирения. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2005;3(84):25-9.
10. Darenkaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Gavrilova OA, Kolesnikova LI. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. Free Radic Biol Med. 2017 Nov;112(Suppl 1):129-30. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195
11. Van Kerkhove MD, Vandemaale KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. PLoS Med. 2011;8(7):e1001053. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001053
12. Покровский ВИ, Гордиенко СП, Литвинова ВИ. Иммунология инфекционного процесса: руководство для врачей. М.: РАМН; 1994.
13. Шарипова ЕВ, Бабаченко ИВ, Венцловайте НД. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа сезонов 2016/17 и 2017/18 гг. Детские инфекции. 2019;18(1):6-10. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-1-6-10
14. Каннер ЕВ, Горелов АВ. Сочетанные острые респираторные инфекции у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017;3:72-7.
15. Говорин АВ, Романова ЕН, Миromanова НА, Емельянова АН, Белокриницкая ТЕ, Богомоловой ИК, и др. Клинические и патогенетические закономерности гриппа H1N1/09. Под ред. А.В.Говорина. Новосибирск: Наука; 2015.
16. Белокриницкая ТЕ, Шаповалов КГ, Трубицына АЮ, Романова ЕН, Тарбаева ДА. Клиническая характеристика гриппа А (H1N1) 09 и ассоциированной с ним пневмонии у беременных. Инфекционные болезни. 2013;11(1):33-6.
17. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). Clin Infect Dis. 2011;52:301-12. DOI: 10.1093/cid/ciq152
18. Gounder AP, Boon ACM. Influenza pathogenesis: The effect of host factors on severity of disease. J Immunol. 2019;202:341-50. DOI: 10.4049/jimmunol.1801010
19. Painter SD, Ovsyannikova IG, Poland GA. The weight of obesity on the human immune response to vaccination. Vaccine. 2015;33:4422-4429. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.101
20. Neidich SD, Green WD, Rebeles J, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Noah TL, et al. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese. Int J Obes (Lond). 2017;41:1324-30. DOI: 10.1038/ijo.2017.131
21. Maier HE, Lopez R, Sanchez N, Ng S, Gresh L, Ojeda S, et al. Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults. J Infect Dis. 2018 Nov;218(9):1378-82. DOI: 10.1093/infdis/jiy370
22. Миromanова НА, Миromanов АМ. Особенности продукции цитокинов у детей при различных вариантах течения гриппа. Фундаментальные исследования. 2014;10(6):1160-5.
23. Галкина СН, Осидак ЛВ, Волощук ЛВ, Писарева ММ, Головачева ЕГ, Бубочкин АБ, и др. Ранние поражения легких при гриппе. Детские инфекции. 2017;16(2):13-22. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-2-13-22
24. Гаврилова ОА, Рычкова ЛВ, Даренская МА, Гребенкина ЛА, Кравцова ОВ, Натяганова ЛВ. Изменение параметров системы липопероксидации – антиоксидантной защиты у подростков с ожирением и жировым гепатозом. Acta biomedica scientifica. 2019;4(1):9-13. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.1
25. Ferretti G, Dotti M, Bartolotta E, Giorgi PL, Curatola G, Bertoli E. Changes of erythrocyte membrane fluidity associated with childhood obesity: a molecular study using fluorescence spectroscopy. Biochem Med Metab Biol. 1988;40:101-8. DOI: 10.1016/0885-4505(88)90110-7
26. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Ciampani M, Marcovecchio ML, Chiarelli F, et al. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. Atherosclerosis. 2008;197:448-56. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.023
27. Di Bonito P, Pacifico L, Chiesa C, Invitti C, Miraglia del Giudice E, Baroni MG, et al. White blood cell count may identify abnormal cardiometabolic phenotype and preclinical organ damage in overweight/obese children. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016;26:502-9. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.01.013

References

1. Bal'zhieva VV, Bairova TA, Rychkova LV, Ayurova ZhG, Kolesnikov SI. Ethnogenetic aspects of obesity in children and adolescents. Vopr det dietol (Pediatric Nutrition). 2017;15(5):29-34. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2017-5-29-34
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017;390(10113):2627-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
3. Pavlovskaya EV, Bagaeva ME, Starodubova AV, Surkov AG, Kaganov BS. Complications of obesity in children and adolescents. Voprosy prakticheskoy pediatrii (Problems of practical pediatrics). 2012;7(3):50-58. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2013-3-50-58
4. Rychkova LV, Pogodina AV, Grebenkina LA, Berdina ON, Ayurova ZhG, Astakhova TA. Metabolic features of adolescents with obesity. Arch Dis Child. 2019;104(S3):A360. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.852
5. Umano GR, Shabanova V, Pierpont B, Mata M, Nouws J, Trico D, et al. A low visceral fat proportion, independent of total body fat mass, protects obese

- adolescent girls against fatty liver and glucose dysregulation: a longitudinal study. *Int J Obes*. 2019;43:673-82. DOI: 10.1038/s41366-018-0227-6
6. Kelishadi R, Roufarsbaf M, Soheili S, Payghambarzadeh F, Masjedi M. Association of childhood obesity and the immune system: a systematic review of reviews. *Child Obes*. 2017;13:332-46. DOI: 10.1089/chi.2016.0176
7. Medoff BD, Okamoto Y, Leyton P, Weng M, Sandall BP, Raher MJ, et al. Adiponectin deficiency increases allergic airway inflammation and pulmonary vascular remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;41(4):397-406.
8. Starodubova AV, Storozhakov GI, Kaganov BS, Sargaeva OA, Kislyak DS, Sergienko VI, et al. Detection of leptin levels in obese female adolescents. *Voprosy prakticheskoy pediatrii (Problems of practical pediatrics)*. 2009;4(2):7-12. (In Russian).
9. Grishkevich NYu, Manchuk VT, Savchenko AA. Osobennosti sostoyaniya kletochnogo i gumoral'nogo immuniteta u detey s razlichnymi formami ozhireniya. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2005;3(84):25-9. (In Russian).
10. Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Gavrilova OA, Kolesnikova LI. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med*. 2017 Nov;112(Suppl 1):129-30. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195
11. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011;8(7):e1001053. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001053
12. Pokrovskiy VI, Gordienko SP, Litvinova VI. Immunologiya infektsionnogo protsessa: rukovodstvo dlya vrachev. Moscow: "RAMN" Publ.; 1994. (In Russian).
13. Sharipova EV, Babachenko IV, Ventslovayte ND. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika grippa sezonov 2016/17 i 2017/18 gg. *Detskie infektsii*. 2019; 18(1):6-10. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-1-6-10 (In Russian).
14. Kanner EV, Gorelov AV. Sochetannyye ostryye respiratornyye infektsii u detey. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2017;3:72-7. (In Russian).
15. Govorin AV, Romanova EN, Miromanova NA, Emelyanova AN, Belokrinitskaya TE, Bogomolovoy IK, et al. Klinicheskie i patogeneticheskie zakonomernosti grippa H1N1/09. Govorin AV (ed.). Novosibirsk: "Nauka" Publ.; 2015. (In Russian).
16. Belokrinitskaya TE, Shapovalov KG, Trubitsyna AY, Romanova EN, Tarbaeva DA. Klinicheskaya kharakteristika grippa A (H1N1) 09 i assotsirovannoy s nim pnevmonii u beremennykh. *Infektsionnyye bolezni*. 2013;11(1):33-6. (In Russian).
17. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis*. 2011;52:301-12. DOI: 10.1093/cid/ciq152
18. Gounder AP, Boon ACM. Influenza pathogenesis: The effect of host factors on severity of disease. *J Immunol*. 2019;202:341-50. DOI: 10.4049/jimmunol.1801010
19. Painter SD, Ovsyannikova IG, Poland GA. The weight of obesity on the human immune response to vaccination. *Vaccine*. 2015;33:4422-4429. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.101
20. Neidich SD, Green WD, Rebeles J, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Noah TL, et al. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41:1324-30. DOI: 10.1038/ijo.2017.131
21. Maier HE, Lopez R, Sanchez N, Ng S, Gresh L, Ojeda S, et al. Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults. *J Infect Dis*. 2018 Nov; 218(9):1378-82. DOI: 10.1093/infdis/jiy370
22. Miromanova NA, Miromanov AM. Osobennosti produktsii tsitokinov u detey pri razlichnykh variantakh techeniya grippa. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 10(6):1160-5. (In Russian).
23. Galkina SN, Osidak LV, Voloshchuk LV, Pisareva MM, Golovacheva EG, Bubochkin AB, et al. Rannie porazheniya legkikh pri grippe. *Detskie infektsii*. 2017;16(2):13-22. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-2-13-22 (In Russian).
24. Gavrilova OA, Rychkova LV, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Kravtsova OV, Natyaganova LV. Izmeneniye parametrov sistemy lipoperoxidsdatsii – antioksidantnoy zashchity u podrostkov s ozhireniem i zhirovym gepatozom. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(1):9-13. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.1 (In Russian).
25. Ferretti G, Dotti M, Bartolotta E, Giorgi PL, Curatola G, Bertoli E. Changes of erythrocyte membrane fluidity associated with childhood obesity: a molecular study using fluorescence spectroscopy. *Biochem Med Metab Biol*. 1988;40:101-8. DOI: 10.1016/0885-4505(88)90110-7
26. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Ciampini M, Marcovecchio ML, Chiarelli F, et al. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis*. 2008;197:448-56. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.023
27. Di Bonito P, Pacifico L, Chiesa C, Invitti C, Miraglia del Giudice E, Baroni MG, et al. White blood cell count may identify abnormal cardiometabolic phenotype and preclinical organ damage in overweight/obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26:502-9. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.01.013

Информация о соавторах:

Петрова Алла Германовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16
Телефон: (3952) 20-7420
E-mail: rudial75@gmail.com

Рычкова Любовь Владимировна, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор РАН, директор Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16
Телефон: (3952) 20-7636
E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Ваняркина Анастасия Сергеевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16
Телефон: (3952) 20-7420
E-mail: avanyarkina@yahoo.com

Келешева Ирина Юрьевна, аспирант Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16
Телефон: (3952) 20-7420
E-mail: iraacc5@gmail.com

Москалёва Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16
Телефон: (3952) 20-7420
E-mail: mkatena@mail.ru

Information about co-authors:

Alla G. Petrova, MD, PhD, DSc, Professor, principal research fellow, head of the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems
Address: 16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russian Federation
Phone: (3952) 20-7420
E-mail: rudial75@gmail.com

Lyubov V. Rychkova, MD, PhD, DSc, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, director of the Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems
Address: 16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russian Federation
Phone: (3952) 20-7636
E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Anastasiya S. Vanyarkina, MD, PhD, research fellow in the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems
Address: 16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russian Federation
Phone: (3952) 20-7420
E-mail: avanyarkina@yahoo.com

Irina Yu. Kelesheva, PhD student in the Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems
Address: 16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russian Federation
Phone: (3952) 20-7420
E-mail: iraacc5@gmail.com

Ekaterina V. Moskal'yova, MD, PhD, research fellow in the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems
Address: 16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russian Federation
Phone: (3952) 20-7420
E-mail: mkatena@mail.ru

АРБИДОЛ®

ЛЕЧЕНИЕ ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- Доказанное прямое противовирусное действие
- Снижает риск заражения при постконтактной профилактики до 7 раз¹
- Снижает риск развития осложнений^{2*}

*При приеме Арбидола в первые 48 часов после начала заболевания с отсутствием противовирусной терапии, у взрослых пациентов.

1. Ленева И.А., Гуськова Т.А. Арбидол-эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ: обзор результатов клинических исследований//РМЖ. 2008. №29, С.1972.

2. Булгакова В.А. и соав. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в группах риска. Терапевтический архив. - 2017. - №1. - с. 62-71.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ