

Кружкова Ирина Сергеевна

**ГРИПП А(H1N1)pdm 09: КЛИНИКО-ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА В
ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ СЕЗОНЫ 2009-2020 гг., СТРАТЕГИИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ
ТЕРАПИИ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел вирусных гепатитов и клинической вирусологии, лаборатория респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств

Научный руководитель: Колобухина Людмила Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела вирусных гепатитов и клинической вирусологии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Авдеева Марина Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиопульмонологии «Кубанского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Нагибина Маргарита Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии л/ф ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зайцев Андрей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, главный пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России

Защита диссертации состоится 16мая 2024г в 16.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.010 в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства образования Российской Федерации по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6)

Объявление о защите и автореферат диссертации размещены на сайтах

<https://www.rudn.ru/science/dissovet>

<http://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «__» апреля 2024г.

Ученый секретарь диссертационного совета ПДС 0300.010
кандидат медицинских наук, доцент

Подопригора Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Грипп, вызванный вирусом гриппа А, в полной мере относится к новым и возвращающимся вирусным инфекциям, которые по образному определению академика РАН Д.К. Львова сравнимы с «дремлющим вулканом». Современные методы молекулярно-генетического анализа пандемических штаммов позволили установить антигенно-родственные связи с вирусом гриппа птиц и млекопитающих [Д.К. Львов, 1974; Д.К. Львов, 1986; Покровский В.И., 2003]. Вирус гриппа А(H1N1)pdm09, вызвавший пандемию 2009-2010 гг., является реассортантом вируса гриппа свиней американской и евроазиатской генетических линий. По официальным данным, в Российской Федерации в 2009 г. был отмечен наиболее высокий коэффициент заболеваемости (419,9 на 100 тыс. населения) и абсолютный показатель смертности (941 случай). Второй пик заболеваемости наблюдался в эпидемическом сезоне 2015-2016 гг., когда были зарегистрированы 852 летальных исхода, потери экономики в 2016 г. составили 700 млрд рублей [Р.Р. Хасанова, 2020]. Риск тяжелого течения гриппа и летальности многократно возрастал у беременных, детей раннего возраста и лиц с ожирением [Fisman D.N., 2009; Al Hajj S., 2010; Д.К. Львов, 2010]. Наиболее высокая смертность (1,8 на 100 тыс. населения) наблюдалась у детей от 0 до 12 месяцев [Р.Р. Хасанова, 2020]. В Российской Федерации в конце 2009 г. значительно увеличилась частота госпитализаций с тяжелым течением гриппа, особенно среди беременных и лиц до 30 лет, при этом предельно острой проблемой явилось развитие вирусной пневмонии с высоким риском смерти [Чучалин А.Г. 2009; Авдеев С.Н., 2010]. В настоящее время вопрос о безопасном и эффективном лечении гриппозной инфекции стоит достаточно остро, учитывая сложную эпидемическую ситуацию с обширными эпизоотиями гриппа А птиц (H5N1, H7N9, H5N6) в птицеводческих хозяйствах и выявление случаев заражения людей. Для лечения гриппа в мире применяются высоко эффективные препараты с нейраминидазой активностью. Однако, перечень этиотропных препаратов, влияющих на ранние стадии взаимодействия вируса гриппа с эпителиальными клетками, очень ограничен. Кроме этого, узкое терапевтическое окно и риск формирования резистентности существенно ограничивают возможность эффективного лечения гриппа. Актуальной задачей является разработка новых подходов к комплексному лечению гриппа. Применение препаратов с разным механизмом действия позволит получить максимальный лечебный эффект, а также уменьшить риск формирования резистентности.

В связи с этим, изучение клинических особенностей гриппа А(H1N1)pdm09, определение факторов риска тяжелого течения заболевания и летальности в пандемический период для оптимизации терапии гриппа и его бактериальных осложнений является актуальным направлением исследований.

Степень разработанности темы

Основанием для проведения диссертационной работы стала развернувшаяся в мире в 2009 г. пандемия гриппа, этиологически связанная с вирусом гриппа А(H1N1)pdm09, обладающим двойной рецепторной специфичностью. Анализ научной литературы показал, что такие вопросы как правильная оценка тяжести состояния пациентов и выработка тактики оказания медицинской

помощи, начиная с амбулаторного этапа, разработка диагностического алгоритма, оценка предикторов тяжести заболевания в первые дни инфекции с рациональной терапией на разных стадиях заболевания были недостаточно освещены.

В работах отечественных и зарубежных исследователей — А.Г. Чучалина (2010 г.), Л.В. Колобухиной (2012 г.), Е.И. Бурцевой (2010 г.), С.Н. Авдеева (2010 г.), А.А. Зайцева (2010 г.), Puzelli S. (2010 г.), Rello J. (2009 г.), Zimmer S.M. (2009 г.) — показаны особенности клинической картины гриппа в период пандемии 2009-2010 гг., освещены вопросы диагностики, лечения и разработан алгоритм оказания медицинской помощи при осложненном течении гриппа. Особое значение имеют результаты изучения молекулярно-генетических свойств пандемического вируса и взаимосвязи выявленных изменений с тяжестью гриппозной инфекции, полученных отечественными учеными [Д.К. Львов, 2011; М.Ю. Щелканов, 2012; А.Г. Прилипов, 2015; С.В. Альховский, 2016]. Необходимо отметить, что в научной литературе сравнительная клиническая оценка гриппа A(H1N1)pdm09 в период пандемии и следующих эпидемических сезонов представлена в единичных сообщениях. Недостаточно освещены вопросы взаимосвязи тяжелых форм заболевания с мутациями вируса и с отсутствием ранней противовирусной терапии. Кроме этого, в настоящее время нет единого мнения о возможности применения препаратов с непрямым механизмом действия в лечении гриппа. В связи с вышеизложенным вопросы диагностики, разработки новых подходов в лечении гриппа и его осложнений сохраняют свою актуальность.

Цель исследования

Изучить особенности клинической картины гриппозной инфекции, вызванной новым пандемическим вирусом A(H1N1)pdm09, в период 2009-2020 гг., оптимизировать противовирусную терапию и лечение бактериальных осложнений.

Задачи исследования

1. Сравнительная характеристика клинической картины гриппа A(H1N1)pdm09 у госпитальных пациентов в период пандемии и в последующих эпидемических сезонах с 2011 по 2020 гг.
2. Оценка факторов риска тяжелого течения и летальности пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09.
3. Изучение рецепторной специфичности изолированных штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09 и проведение анализа взаимосвязи с клинической формой заболевания.
4. Оценка терапевтической эффективности препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты у взрослых пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 среднетяжелой формы заболевания.
5. Оценка эффективности препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты в комплексной терапии гриппа A(H1N1)pdm09, осложненного бактериальной инфекцией (внебольничной пневмонией).

Научная новизна

Представлена клинико-патогенетическая характеристика гриппа (среднетяжелая форма, неосложненное течение), вызванного вирусом A(H1N1)pdm09 в период с 2009 по 2020 гг. Установлено, что в пандемическом периоде в возрастной структуре госпитальных пациентов преобладали лица до 30 лет и клиническая картина заболевания характеризовалась интоксикацией, поражением дыхательных путей и диареей.

Показано, что основной причиной летальных исходов в пандемический период явилась вирус-индуцированная пневмония, острая дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

С помощью секвенирования вирус-специфической РНК у штамма вируса гриппа A(H1N1)pdm09, выделенного из секционного материала умершего пациента, идентифицированы аминокислотные замены (D/G) 222 и (R/Q) 223, способствующие увеличению пневмотропности вируса гриппа вследствие преобладания α 2-3 специфичности.

Выявлено статистически значимое увеличение риска тяжелого течения и летальности у пациентов с ожирением, независимо от возраста, и хроническим алкоголизмом у лиц старше 40 лет. Также установлено влияние на течение и исход гриппа таких факторов, как поздние сроки госпитализации и отсутствие противовирусной терапии в ранние сроки болезни.

Показана терапевтическая эффективность препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты в комплексной терапии среднетяжелой формы гриппа A(H1N1)pdm09, осложненного пневмонией. Критерием эффективности считали сокращение периода лихорадки, уменьшение симптомов интоксикации, снижение риска развития осложнений. Снижение вирусной нагрузки и сокращение сроков элиминации вирусов в динамике лечения свидетельствовали о противовирусном эффекте препарата.

Доказана целесообразность включения препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты в комплексную терапию гриппа, осложненного бактериальной инфекцией. Полученные данные позволяют рекомендовать имидазолилэтанамид пентадиовой кислоты пациентам с гриппом, включая грипп, осложненный пневмонией.

Разработан алгоритм обследования и лечения пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09, учитывающий эпидемиологический анализ, этиологическую роль вируса в текущем эпидемическом сезоне, коморбидный фон и факторы риска, включающий оценку клиническо-лабораторных данных с оценкой дыхательной недостаточности и назначение терапии в зависимости от риска развития осложненного и неосложненного течения.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные новые данные о клинико-патогенетической характеристике гриппа, вызванного вирусом A(H1N1)pdm09, дополняют знания о особенностях течения тяжелой формы гриппа, характеризующейся развитием первичной (вирусной) пневмонии.

На современном методическом уровне представлена характеристика, частота и структура осложнений гриппа и установлена связь риска тяжелого течения и летального исхода с отсутствием противовирусной терапии в ранние сроки болезни, поздними сроками госпитализации и сопутствующей патологией.

Разработанный алгоритм обследования и лечения пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 как неосложненным, так и при развитии бактериальных осложнений, с учетом персонифицированного подхода, позволяет в оптимально короткие сроки провести диагностику и своевременно обеспечить экстренное оказание медицинской помощи категории пациентов с прогностически высокими факторами риска тяжелого течения и летального исхода.

В Государственную коллекцию вирусов (ГКВ) Института вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ депонированы штаммы вирусов гриппа A/IV-Moscow/115-T2013, A/IV-Moscow/115-B2013 и A/IV-Moscow/115-L2013, содержащие аминокислотные замены, нуклеотидные последовательности штаммов аннотированы в GenBank 26 апреля 2013 г. Депонированные штаммы могут быть использованы для разработки вакцин, тест-систем, а также для научно-исследовательских целей.

Назначение препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты в суточной дозе 90 мг (1 раз в сутки) в первые 24-36 часов болезни пациентам с гриппом A(H1N1)pdm09 среднетяжелой формы и не имеющих факторов риска тяжелого течения позволяет сократить период лихорадки, уменьшить симптомы интоксикации, профилактировать развитие осложнений. Терапевтический эффект подтвержден уменьшением уровня вирусной нагрузки и сокращением сроков элиминации вируса.

Полученные результаты послужили основой разработанных методических рекомендаций: №52 «Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным», утвержденных Департаментом здравоохранения Москвы в 2017 г., и № 64 «Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: принципы выбора препаратов для лечения (доказательная медицина) и схемы назначения, алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Специфическая профилактика гриппа», утвержденных Департаментом здравоохранения Москвы в 2019 г. и введены в лечебную практику отделений респираторных инфекций ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ».

Результаты исследования внедрены в практику учебной и научной работы ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ (акт о внедрении от 04.12.2023 г.) и в работу ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» (справка о внедрении от 11.12.2023г.)

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы соответствует поставленной цели исследования. Исследование особенностей клинического течения гриппа A(H1N1)pdm09 выполнено по типу скрининга. Дизайн клинических исследований простой сравнительный с использованием клинических, лабораторных и статистических методов исследования. Диссертационное исследование по теме «Грипп A(H1N1)pdm 09: клиническо-вирусологическая характеристика в эпидемические сезоны 2009-2020 гг., стратегии противовирусной терапии» одобрено этической экспертизой Комитета по этике ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» (протокол № 6 от 16 декабря 2013 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническая картина гриппа A(H1N1)pdm09 (среднетяжелая форма, неосложненное течение) характеризовалась интоксикацией, поражением дыхательных путей и диареей. Сравнительная оценка частоты симптомов гриппа в периоды 2009-2011 гг. и последующие эпидемические сезоны не выявила существенных различий. В возрастной структуре госпитальных пациентов в период с 2009 по 2011 г. преобладали лица молодого (62,9%) и среднего возраста (34,1%). В эпидемических сезонах в период с 2012 по 2020 гг. увеличилось число госпитализированных пациентов старше 51 года ($p < 0,001$).
2. Вирус-индуцированное поражение легких являлось наиболее частой причиной летальных исходов в пандемический период (2009-2011 гг.). В возрастной структуре умерших пациентов лица в возрасте до 50 лет составили 75%, из них до 30 лет – 41,7%. Увеличение летальности у пациентов старше 50 лет отмечено в эпидемическом сезоне 2015-2016 гг. (55,6%).
3. Применение препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты в первые 24-36 часов гриппозной инфекции позволяет сократить продолжительность интоксикации, катаральных явлений, минимизировать осложнения и сократить длительность заболевания. Терапевтическая эффективность препарата коррелировала со снижением вирусной нагрузки и сокращением сроков элиминации вирусов в динамике лечения.
4. Доказана эффективность препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты в комплексной терапии пневмонии, осложнившей среднетяжелую форму гриппа A(H1N1)pdm09.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность результатов подтверждается большим количеством объектов исследования, объемом клинико-лабораторных методов диагностики, современными молекулярно-генетическими методами исследования, методами статистического анализа, соответствующих цели и поставленным задачам диссертационной работы.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, подразделение «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского»: «Оценка рисков современного эпидемического процесса при гриппе и ОРВИ с разработкой ответных мер» № ААА-А18-118051490140-2.

Апробация работы

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Ученого совета ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России 31 марта 2014 года, протокол № 1.

Результаты исследования представлены в статьях, лекциях, научных конференциях и конгрессах с международным участием, доложены и обсуждены на ежегодных Научно-практических конференциях «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, 2009 г., 2010 г., 2011 г., 2012 г., 2013 г., 2014 г., 2016 г., 2017 г.), на XXXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013 г.), на IV Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики», посвященной памяти Н. Р. Иванова (Саратов, 2013 г.), II

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2015 г.), на Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2016 г.), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и паразитологии» (Узбекистан, Бухара, 2022 г.; Ургенч, 2023 г.), XV Ежегодном Всероссийском конгрессе «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2023 г.), Международной научно-практической конференции «Инфекционные болезни — междисциплинарные вопросы гастроэнтерологии, пульмонологии» (Узбекистан, Фергана, 2023 г.).

Материалы диссертационного исследования были доложены и представлены к апробации в отделе вирусных гепатитов и клинической вирусологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Работа рекомендована к защите (Протокол заседания отдела вирусных гепатитов и клинической вирусологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России от 14 декабря 2023 г. № 5).

Личный вклад автора

Автором осуществлена организация научных исследований по всем разделам диссертационной работы: отбор пациентов, лечение, динамическое наблюдение в течение госпитального периода, забор биологического материала, оценка клинических, лабораторных данных и результатов лечения. Автором проведен сравнительный анализ особенностей течения гриппа A(H1N1)pdm09 у госпитальных пациентов, проанализированы риски тяжелых форм гриппа. На основании полученных результатов автором проведен статистический анализ, сформулированы основные научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Молекулярно-генетические исследования проведены совместно с отделом экологии вирусов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, подразделение Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского (руководитель – академик РАН Д.К. Львов) и сотрудниками отдела: д.б.н., проф. Щелкановым М.Ю. (лаборатория экологии вирусов), д.б.н. Прилиповым А.Г. (лаборатория молекулярной генетики), член-корр. РАН Альховским С.В. (лаборатория биотехнологии), д.м.н., проф. Бурцевой Е.И. (лаборатория этиологии и эпидемиологии гриппа).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Согласно Приказу Минобрнауки России от 24.02.2021 № 118 "Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, и внесении изменения в Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденное приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 10 ноября 2017 г. № 1093" (Зарегистрировано в Минюсте России 06.04.2021 № 62998), диссертационное исследование соответствует формуле специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни, пункты 1.2.3.4.

Внедрение результатов исследования в практику

Данные, полученные в ходе исследования, внедрены в практику работы отделений респираторных инфекций ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ». Основные результаты диссертационного

исследования поэтапно доложены на научно-практических конференциях, предложен разработанный алгоритм обследования и лечения пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 как неосложненным, так и при развитии бактериальных осложнений.

Публикации по теме диссертации

Основные научные результаты по теме диссертации опубликованы в 9 работах, в том числе 3 статьи, опубликованы в журналах из перечня международной базы цитирования (Scopus/WOS/Pub Med), 2 статьи в журналах RSCI, 1 статья в рекомендованном ВАК Российской Федерации и РUDN.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 195 страницах, включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследования», 4 главы собственных исследований, заключения, выводы и практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список использованной литературы, который содержит 294 литературных источников (144 отечественных и 150 зарубежных). Работа иллюстрирована 39 таблицами, 42 рисунками и 8 клиническими примерами.

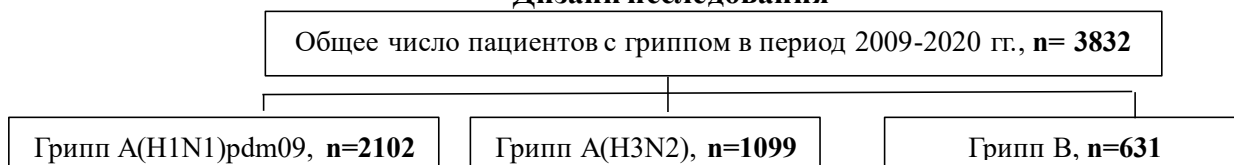
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в 2009 – 2020 гг. в «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» (директор – академик РАН, проф. Д.К. Львов), ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (директор – академик РАН, проф. А.Л. Гинцбург), на базе ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» (главный врач – к.м.н. И.Н. Тюрин).

Обследованы 8720 пациентов в возрасте старше 18 лет, госпитализированных в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» в 11 эпидемических сезонах с 2009 г. по 2020 г. За весь период наблюдения диагноз гриппа был верифицирован у 3832 (43,9%) пациентов, из них A(H1N1)pdm09 – у 2102 (54,8%), A(H3N2) – у 1099 (28,7%), В – у 631 (16,5%) пациента. В соответствии с поставленной целью и задачами работы в исследование включили 979 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет. Пациентов распределили на 2 группы: в I группу включили 573 пациента с гриппом A(H1N1)pdm09; во II группу – 406 с гриппом A(H3N2). Пациенты первой группы были распределены на две подгруппы. Критерием включения в первую подгруппу (500 пациентов) явилось среднетяжелая форма гриппа A(H1N1)pdm09, из них 233 пациента были включены в исследование по оценке эффективности препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты при неосложненном гриппе A(H1N1)pdm09 (n=156), при осложненном течении гриппа/ОРВИ пневмонией (n=77). В процессе исследования ретроспективно были проанализированы 73 истории болезни пациентов ОРИТ, а так же проведен сравнительный анализ клинической картины гриппа A(H1N1)pdm09 и грипп A(H3N2) (рисунок 1).

Дизайн исследования



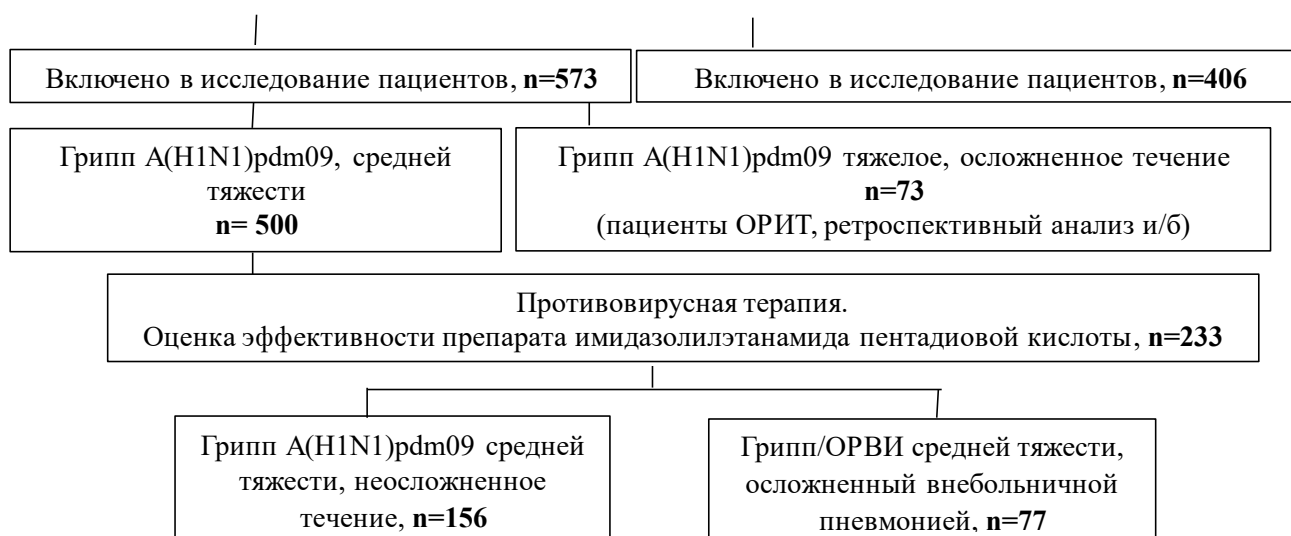


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Методы исследования. Клинические методы исследования включали ежедневный осмотр пациентов с контролем жалоб и жизненно-важных показателей – АД, ЧСС, ЧДД, SpO₂; инструментальные методы исследования – электрокардиография, рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки; лабораторные методы включали общий и биохимический анализ крови; вирусологические методы – ОТ-ПЦР («АплиСенс influenza virus A1H1-swine-FL» Интерлабсервис, Россия) и изоляцию эпидемических штаммов в культуре клеток MDCK и куриных эмбрионах с последующим типированием в реакции торможения гемагглютинации проводили в лабораториях этиологии и эпидемиологии гриппа (заведующий – д.м.н. Бурцева Е.И. и экологии вирусов (заведующий – д.б.н. М.Ю. Щелканов); полногеномное секвенирование методом Сэнгера на автоматическом секвенаторе ABI Prism 3130 Avent («Applied Biosystems», США), в лаборатории молекулярной генетики (заведующий – д.б.н. А.Г. Прилипов). Терапевтическую эффективность нового отечественного противовирусного препарата – имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты при гриппе A(H1N1)pdm09 и его осложнениях (внебольничная пневмония) изучали в открытом сравнительном исследовании. Препаратом сравнения при лечении неосложненного гриппа являлся Осельтамивир.

Статистическая обработка данных

Результаты исследования обрабатывали методом статистики с использованием IBM SPSS Statistics version 26 (USA); параметрические методы: вычисление t-критерия Стьюдента. Для проверки достоверности гипотез использовались непараметрические критерии Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия между параметрами считались достоверными при $p < 0,05$. Сравнение частотных характеристик проводили с использованием переменной χ^2 с поправкой Йетса. Различия считали статистически значимыми при вероятности $>95\%$ ($p < 0,05$). Оценку комплексного влияния факторов на риск смерти у пациентов с помощью метода регрессии Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБУЖДЕНИЕ

Для достижения поставленной цели и решения задач наблюдали 979 пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом A(H1N1)pdm09, госпитализированных в инфекционный

стационар с гриппоподобными симптомами. После пандемического периода наибольшая доля пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 была отмечена в эпидемических сезонах 2012-2013 гг., 2015-2016 гг. и 2019-2020 гг. с активной циркуляцией штамма, вызвавшего пандемию (рисунок 2).

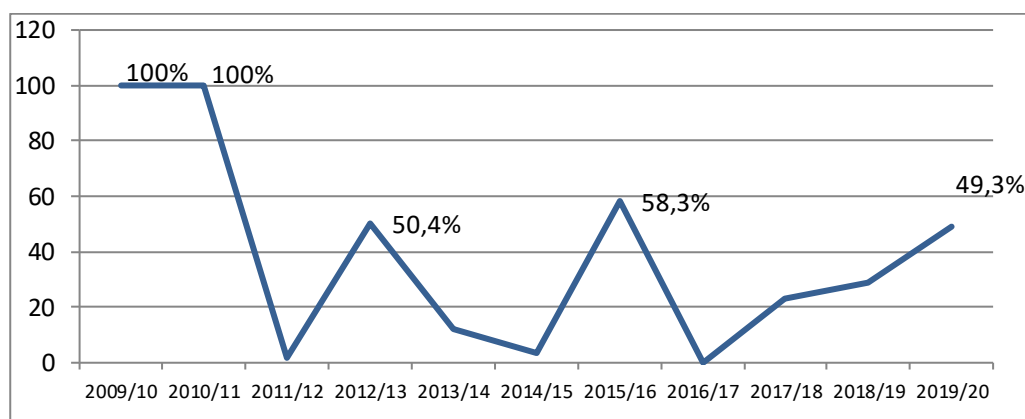


Рисунок 2 – Частота вируса гриппа A(H1N1)pdm09 в структуре диагностированного гриппа у госпитализированных пациентов в эпидемических сезонах 2009-2020 гг.

В период 2009-2011 гг. среди госпитализированных преобладали пациенты молодого возраста: от 18 до 30 лет – 62,9%, от 31 до 50 лет – 34,1%, старше 50 лет – 3,0%. Статистический анализ показал, что доля пациентов 18-20 лет преобладала в 2009-2010 гг. ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,017$, $p = 0,004$ в сравнении с остальными годами). Доля пациентов в возрасте 21-30 лет в 2009-2010 гг. и 2010-2011 гг. была выше, чем в сезонах 2015-2016 гг. и 2019-2020 гг. ($p < 0,001$ для всех сравнений). Число пациентов в возрасте 31-40 лет в 2010-2011 гг. также было большим, чем в сезоне 2015-2016 гг. ($p = 0,002$) и 2019-2020 гг. ($p = 0,026$). В эпидемическом сезоне 2009-2010 гг. 2010-2011 гг. доля пациентов в возрасте 51-60 лет была ниже, чем в 2015-2016 гг. и 2019-2020 гг. ($p < 0,001$ во всех сравнениях). В то же время следует подчеркнуть, что доля пациентов в данной возрастной группе в сезон 2012-2013 гг. была выше, чем в 2010-2011 гг. ($p < 0,001$). Доля пациентов в старших возрастных группах (61-70 лет) в пандемическом периоде была ниже, чем в последующие эпидемические сезоны ($p < 0,001$ для всех сравнений). Пациенты старше 71 года среди госпитализированных преобладали в период эпидемического сезона 2019-2020 гг., в сравнении с периодом 2009-2010 гг. и 2010-2011 гг. ($p < 0,001$, $p = 0,004$ соответственно). Распределение пациентов по возрастным категориям (18-30; 31-50; 51 и старше) показало, что в эпидемических сезонах 2012-2013 гг., 2015-2016 гг. и 2019-2020 гг. увеличилось число госпитализированных в возрасте старше 51 года ($p < 0,001$) (рисунок 3).

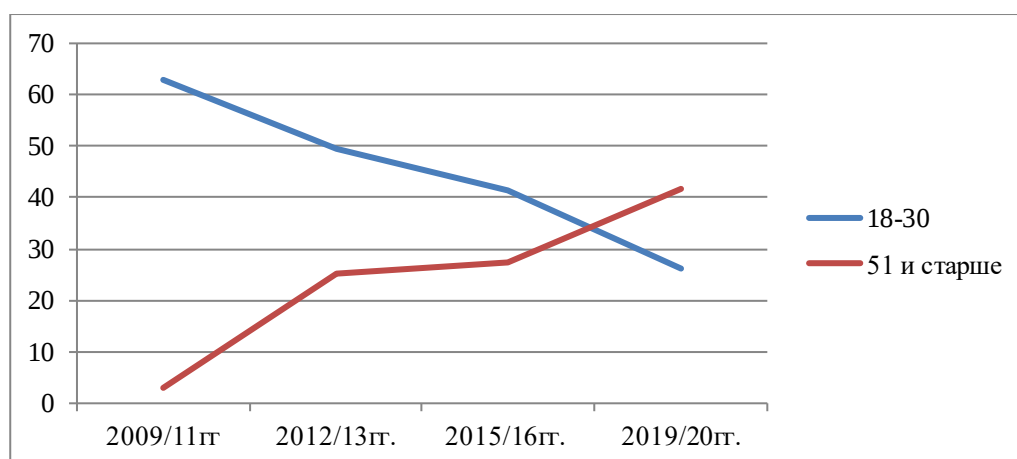


Рисунок 3 – Возрастная структура госпитализированных пациентов в эпидемических сезонах 2009-2011 гг. – 2019-2020 гг.

Анализ гендерной принадлежности не выявил различий между мужчинами (47,4%) и женщинами (52,6%).

В период с 2009 г. по 2020 г. в ИКБ №1 зарегистрировано 42 летальных исходов пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 с подавляющим числом случаев – 22 (52,4%) в 2009-2011 гг. В эпидемическом сезоне 2015-2016 гг., характеризующемся ростом тяжелых форм гриппа, количество летальных исходов (n=9), в сравнении с сезоном 2012-2013 гг. (n=4), увеличилось более чем в 2 раза (таблица 1).

Таблица 1 – Летальные исходы от гриппа в возрастных группах в эпидемических сезонах с преимущественной циркуляцией вируса гриппа A(H1N1)pdm09 (2009-2016 гг.)

Возраст	Эпидемические сезоны		
	2009/11 гг. n= 22	2012/13 гг. n=4	2015/16 гг. n=9
18-30 лет	6 (27,2%)	2 (50,0%)	0
31-50 лет	8 (36,4%)	0	4 (44,4%)
51 и старше	8 (36,4%)	2 (50,0%)	5 (55,6%)
Средний возраст	53±0 (21-76)	49,5±34,6 (25-74)	49,7±6,4 (32-68)

Вместе с тем, в 5-ти других эпидемических сезонах с преобладающей долей циркулирующего вируса гриппа A(H3N2) (2011-2012 гг., 2013-2014 гг., 2014-2015 гг., 2017-2018 гг. и 2018-2019 гг.) и сохраняющейся активностью вируса гриппа A(H1N1)pdm09 зарегистрированы 6 летальных исходов пациентов во всех случаях с лабораторно подтвержденным гриппом A(H1N1)pdm09. В сезоне 2019-2020 гг. летальности не было.

В пандемический период 2009-2010 гг. и 2010-2011 гг. грипп A(H1N1)pdm09 лабораторно подтвержден у 1702 пациентов, госпитализированных в ИКБ №1, их возрастная характеристика представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение по возрасту пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 в 2009-2011 гг.

Возраст	Эпидемические сезоны				Всего		p
	2009-2010 гг. А(Н1N1)		2010-2011 гг. А(Н1N1)				
	п	%	п	%	п	%	
18-20 лет	136	32,2	46	3,6	182	10,7	<0,001* критерий хи-квадрат p _{18-20лет} <0,001* p _{21-30лет} =1,000 p _{31-40лет} <0,001* p _{41-50лет} =0,806 p _{51-60лет} =0,007* p _{61-70лет} =1,000 p _{71 и старше} =0,252
21-30 лет	227	53,8	661	51,6	888	52,2	
31-40 лет	19	4,5	490	38,3	509	29,9	
41-50 лет	24	5,7	48	3,8	72	4,2	
51-60 лет	16	3,8	15	1,2	31	1,8	
61-70 лет	-	-	3	0,2	3	0,2	
71 и старше	-	-	17	1,3	17	1,0	
Мужчины	262	62,1	545	42,6	807	47,4	<0,001* критерий хи-квадрат
Женщины	160	37,9	735	57,4	895	52,6	
Итого	422	100	1280	100	1702	100	

Лица до 40 лет составили 92,8%, из них 62,9% были в возрасте до 30 лет, в то время как в возрастной группе старше 41 года – 7,2% (p < 0,001). Клиническое наблюдение пациентов (n=282) осуществляли с момента госпитализации до выписки. У всех пациентов верифицирован диагноз грипп A(H1N1)pdm09 среднетяжелая форма, неосложненное течение [https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-gripp-u-vzroslykh-utv-minzdravom/prilozhenie-g6/tablitca-1/]. Клиническая картина характеризовалась синдромами интоксикации и поражения респираторного тракта, а также диареей (рисунок 4).



Рисунок 4 – Частота клинических симптомов у пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 в 2009-2011 гг. (n=282)

Таким образом, в ходе клинического анализа было отмечено, что наиболее частыми симптомами являлись слабость (98,9%), головная боль (82,3%), боли в мышцах (80,8%) и кашель (95,4%). Температура достигала максимальных значений в первые 12-24 часа болезни. Длительность периода лихорадки составила $75,9 \pm 6,3$ часа. Кроме этого, в первые часы заболевания пациенты отмечали появление сухого кашля, который к концу первых – началу вторых суток приобретал приступообразный характер и сопровождался симптомами трахеита (60,6%), у большинства из них (50,7%) сочетался с охриплостью голоса. У абсолютного большинства пациентов (92,2%) на слизистой оболочке мягкого неба, на фоне разлитой гиперемии с цианотичным оттенком, определялись мелкоочечные геморрагические элементы. Диарея (9,2%) – отличительная особенность пандемического гриппа, возникала на вторые-третьи сутки заболевания и носила кратковременный характер.

При госпитализации у подавляющего большинства пациентов (75,0%) количество лейкоцитов было нормальным, у 8,3% выявлялась лейкопения (до $2,4 \times 10^9/\text{л}$), у 16,7% количество лейкоцитов было повышенным. Тромбоцитопения имела место у 12,8% пациентов. Лимфопения была выявлена у 48,7% пациентов и в ряде случаев (6,7%) сочеталась с лейкопенией. Повторный анализ периферической крови на 6-7-й день лечения показал, что у 8 из 13 (61,5%) пациентов с исходной лейкопенией количество лейкоцитов оставалось ниже нормальных значений. У 65 из 76 (85,5%) количество лимфоцитов на 6-й день болезни соответствовало нормальным показателям, у 11 (14,5%) лимфопения сменилась лимфоцитозом.

Таким образом, неосложненный грипп A(H1N1)pdm09 соответствовал классической клинической картине гриппа, но отличался от сезонного гриппа некоторыми особенностями катарального синдрома и умеренными проявлениями диареи.

В ходе настоящей работы проанализирована 71 история болезни пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09, умерших в период 2009-2011 гг. в лечебных учреждениях ДЗМ, патологоанатомическое исследование которых проводилось в ГБУЗ «ИКБ 1 ДЗМ». Показатели, включенные в анализ, оценивали на основании данных, представленных в истории болезни: пол, возраст, сроки госпитализации, сопутствующие заболевания. Показано, что 63,5% ($n=45$) были в возрасте от 18 до 50 лет. Сроки госпитализации были поздними у 74,6% пациентов – с 4 по 8 день от начала заболевания. Анализ коморбидной патологии показал наиболее частую встречаемость ожирения (57,7%), сердечно-сосудистых заболеваний (32,4%) и хронического алкоголизма (39,4%). Во всех случаях в 1-й госпитальный день у пациентов была диагностирована двусторонняя пневмония. Пациенты поступали в отделение реанимации в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, обусловленном острой дыхательной недостаточностью. Респираторную поддержку оказывали с помощью ИВЛ во всех случаях.

Основной причиной летальных исходов в период 2009-2011 гг. являлось вирус-индуцированное поражение легких. В возрастной структуре умерших пациентов 75,0% составили лица до 50 лет, из них 41,7% - до 30 лет. У всех умерших пациентов выявлялись изменения в легких, внелегочные осложнения зарегистрированы в 74,6% случаев, самым частым (35,2%) из которых являлся геморрагический панкреатит (таблица 3).

Таблица 3 – Осложнения гриппа A(H1N1)pdm09 у умерших пациентов в эпидсезонах 2009-2010 гг. и 2010-2011 гг.

Осложнения	Число пациентов	
	n=71	%
Легочные осложнения		
Вирусная пневмония	4	5,6
Вирусно-бактериальная пневмония, в т.ч. с тромбоэмболией легочной артерии	65	91,5
Деструктивная пневмония, гнойный плеврит	3	4,5
Деструктивная пневмония, гнойный плеврит	2	2,8
Другие осложнения		
Острая почечная недостаточность	3	4,2
Сепсис	3	4,2
Субарахноидальное кровоизлияние	3	4,2
Инфаркт головного мозга	2	2,8
Геморрагический панкреатит	25	35,2
Миокардит/перикардит	3	4,2
Геморрагический синдром (всего):	4	5,6
кровоизлияние в дно IV желудочка	1	1,4
геморрагический энтероколит	1	1,4
кровоизлияние в кожу и слизистые	2	2,8
Острый инфаркт миокарда	1	1,4
Разрыв стенки левого желудочка, гемотампонада перикарда	3	4,2
Синдром аритмогенной дисплазии правого желудочка с липоматозом стромы	1	1,4
Разрыв стенки правого желудочка, гемотампонада перикарда	1	1,4

На аутопсии характерным являлся геморрагический трахеобронхит с десквамацией, метаплазией и некрозом эпителия слизистой оболочки и часто с вовлечением в патологический процесс подслизистого слоя. Выявляли геморрагический трахеобронхит, десквамацию и метаплазию эпителиальных клеток трахеи и бронхов. Микроскопическая картина легких характеризовалась полнокровием сосудов с очаговыми геморрагиями, развитием диффузного альвеолярного повреждения, возникновением микротромбов в сосудах. Активность бактериальной флоры по данным бактериологического исследования подтверждена в 4,5% случаев.

Таким образом, в эпидемические периоды 2009-2010 гг. и 2010-2011 гг. вирус A(H1N1)pdm09 являлся этиологическим фактором гриппа у 100% госпитализированных пациентов. Из них лица до 40 лет составили 92,8%. В период с мая по август 2009 г. пандемический грипп в целом характеризовался среднетяжелым и неосложненным течением. В ноябре-декабре отмечался рост количества госпитализированных пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 и пневмонией: 2009-2010 гг. доля пневмоний составила 24,7%, из них 8,5% летальных; в 2010-2011 гг. – 17,4%, из них летальных – 7,6%. В группе умерших пациентов в ИКБ №1 (n=22) в период 2009-2011 гг. разницы между мужчинами (54,5%) и женщинами (45,5%) не было, лица до 50 лет составили 63,6%, из них до 40 лет – 85,7% (21-30 лет – 50%; 31-40 лет – 50%). Доля пациентов, госпитализированных после 7 дня от начала заболевания составила 45,5%, противовирусные препараты до госпитализации никто не получал. Причиной смерти пациентов

с тяжелой формой гриппа являлась острая дыхательная недостаточность, инфекционно-токсический шок и внелегочная полиорганная недостаточность.

Эпидемические сезоны (постпандемический период) с преимущественной циркуляцией вируса гриппа A(H1N1)pdm09

В ходе проведенного анализа клинических особенностей течения гриппа A(H1N1)pdm09 в сезоне 2012-2013 гг. не выявили существенных различий в частоте встречаемости симптомов в сравнении с периодом 2009-2011 гг. В возрастной структуре преобладали лица от 21 до 30 лет (43,6%), вместе с тем впервые отмечено увеличение частоты госпитализаций пациентов старше 50 лет ($p < 0,001$).

Эпидемический сезон 2015-2016 гг. в Российской Федерации характеризовался преобладающей активностью вируса A(H1N1)pdm09 (97,8%) и ростом числа осложненного течения гриппа и летальностью [Львов Д.К., 2016].

Из 187 пациентов с гриппом этиологическая роль вируса гриппа A(H1N1)pdm09 установлена в 58,3%, A(H3N2) – 9,6% и В – 32,1% случаев.

Сравнительный анализ частоты клинических симптомов у пациентов с неосложненным гриппом в пандемический период 2009-2010 гг. и в сезоне 2015-2016 гг. не выявил существенных различий. Динамика частоты пневмоний и летальных исходов при осложненном гриппе у госпитальных пациентов в эпидемических сезонах с доминирующей заболеваемостью гриппом A(H1N1)pdm09 показана на рисунке 5.



Рисунок 5 – Частота пневмоний и летальных исходов при гриппе в эпидемические сезоны с 2009 г. по 2020 г. (%)

Согласно данным, представленным на рисунке 5, увеличение госпитализированных пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09, осложненным пневмонией в сезоне 2015-2016 гг. не сопровождался ростом летальности.

Молекулярно-генетические исследования

Для определения молекулярно-генетических характеристик штаммов вируса гриппа, обнаруженных в секционном материале, проведено секвенирование рецептор-связывающего домена гемагглютинина (HA1). При исследовании штаммов из секционного материала

(фрагменты ткани трахеи, бронхов и легких) от 14 умерших пациентов в эпидемических сезонах 2010-2011 гг., 2012-2013 гг. и 2015-2016 гг. в 35,7% случаях выявлены аминокислотные замены аспарагиновой кислоты (D) на аспарагин и глицин (G) в позиции 222 рецептор-связывающего сайта HA1 гемагглютиниона и позиции 223 – глутамина (Q) на аргинин (R). В ходе анализа штамма из секционного материала, полученном при патологоанатомическом исследовании пациента, умершего на 7 день болезни, в 222 позиции HA1 гемагглютиниона обнаружена замена D222G, в бронхах – смесь штаммов 222D+G, Q223R. Из тканей трахеи на модели развивающихся куриных эмбрионов (РЭК) изолирован штамм A/IV-Moscow/115-T/2013 (депонирован в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ) Института вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ под номером ГКВ 2712), содержащий G222, Q223 (ИРС=1.654); из бронхов – A/IV-Moscow/115-B/2013 (ГКВ 2713), содержащий D[B2]/G222, R/Q223 (ИРС=1.553); из левого лёгкого – A/IV Moscow/115-L/2013 (ГКВ 2715), содержащий G222 Q223 (ИРС=1.625). ИРС – индекс рецепторной специфичности, отражающий соотношение $\alpha 2$ -3 и $\alpha 2$ -6, разработан в отделе экологии вирусов. Взаимосвязь между уровнем рецепторной специфичности к $\alpha 2$ -3/ $\alpha 2$ -6-сиалозидам и тяжестью заболевания оценивали по безразмерному параметру W3/6 [Львов Д.К., 2012]. Сравнительный анализ клинической формы гриппа с коэффициентом рецепторной специфичности выявил положительную корреляцию между тяжелым/осложненным гриппом и величиной W3/6: из 14 штаммов от пациентов с тяжелой формой гриппа первичная пневмония была диагностирована в 71,4% случаев (n=10), из них 8 летальных, для которых W3/6 >1,5. Во всех летальных случаях выявлены поздние сроки госпитализации и начала противовирусной терапии.

Особый интерес представляют результаты молекулярно-генетического исследования, включающего секвенирование соответствующего фрагмента генома (сайт связывания рецептора) и определение рецепторной специфичности штамма-мутанта вируса гриппа A(H1N1)pdm09, изолированного из БАЛ при жизни (10 день болезни) пациента. Была выявлена мутация D222G в рецептор-связывающем сайте HA1 гемагглютиниона. Прижизненная изоляция вируса мутанта из БАЛ у пациента, не получившего противовирусные препараты, может свидетельствовать о возможности мутации вируса гриппа A(H1N1)pdm09 в организме на фоне отсутствия противовирусной терапии в ранние сроки заболевания [Львов Д.К., 2011]. Вопрос способности вируса быстро накапливать мутации является до настоящего времени недостаточно изученным, поскольку во всех случаях исследуются образцы тканей легких у пациентов с летальным исходом, а для понимания и анализа полиморфизма D222N/G необходим биоматериал, полученный на разных стадиях развития пневмонии. Сохраняющийся длительное время полиморфный вариант D222N и D222G является важным фактором патогенности [Kolosova N.P., 2024].

Таким образом, в эпидемических сезонах 2010-2011 гг., 2012-2013 гг., 2015-2016 гг. и 2019-2020 гг. этиологическая роль вируса A(H1N1)pdm09 у госпитализированных пациентов была подтверждена соответственно в 100%, 50,4%, 58,3% и 49,3% случаев. Причиной летальных исходов являлось вирус-индуцированное поражение легких. В возрастной структуре умерших в

период 2009-2011 гг. лица до 30 лет составили 41,7%, в эпидемическом сезоне 2015-2016 гг. увеличилась летальность в возрастной группе старше 50 лет (55,6%). Выявленные мутации в позициях 222 и 223 рецептор-связывающего сайта HA1 гемагглютинаина увеличивали сродство к α 2-3 рецепторам нижних дыхательных путей, связанное с повышением пневмотропности вируса и риском развития первичной пневмонии. На исход осложненного гриппа влияли поздние сроки госпитализации, а также отсутствие противовирусной терапии на амбулаторном этапе: 62,8% умерших были госпитализированы после 7 дня болезни (0,021, критерий χ^2).

Грипп А(H1N1)pdm09, тяжелая форма, осложненный пневмонией, у пациентов в период 2009-2016 гг. Оценка факторов риска

Одним из фрагментов нашей работы явилась оценка факторов риска тяжелого течения и летальности. Исследование проведено на основании ретроспективного анализа истории болезни 73 пациентов, госпитализированных в ИКБ №1 в период с 2009 по 2016 гг. Средний возраст составил $53,0 \pm 18,4$ года (19-76 лет), преобладали лица старше 40 лет (56,2%), от 19 до 40 лет – 43,8%. При оценке сроков госпитализации показано, что 45,2% пациентов госпитализированы позже 7 дня от начала болезни, в среднем на $9,0 \pm 1,4$ день (1-14 дней). В лечении в условиях ОРИТ нуждались 83,6% (n=61). Анализ коморбидной патологии показал, что 84,9% (n=62) пациентов имели хронические сопутствующие заболевания, в структуре которых преобладающим являлось ожирение (54,8%), в том числе в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями (22,5%), с сахарным диабетом (7,5%), с хроническим алкоголизмом (5,0%).

С целью оценки влияния факторов риска на течение и исход заболевания у 73 пациентов ОРИТ была проведена сравнительная клиническая характеристика в группе выживших – 52,1% (n=38) и умерших – 47,9% (n=35). Сравнительный анализ по возрасту и гендерной принадлежности не выявил статистических различий между выжившими и умершими пациентами, в обеих группах преобладали лица старше 41 года – 57,9% и 54,2% соответственно. В группе умерших в сравнении с выжившими доля госпитализированных в поздние сроки болезни (≥ 7 дн.) была достоверно больше ($p=0,021$). Сопутствующие заболевания имели 73,7% выживших пациентов, в группе умерших – 97,2% ($p=0,013$, критерий χ^2). Достоверно чаще у умерших пациентов отмечали ожирение ($p=0,003$) и хронический алкоголизм ($p=0,001$). При сравнении структуры сопутствующих заболеваний у пациентов до 40 лет грипп протекал на фоне хронической алкогольной интоксикации (13,3%) и ожирения (40,0%).

Сравнительный анализ клинического течения гриппа в сравниваемых группах показал, что при госпитализации пациентов отмечены достоверно большие значения температуры ($39,0 - 40,0$ °C) в группе умерших – 82,9%, чем в группе выживших – 18,4% ($p < 0,001$). Одышка определялась у 100,0% умерших и у 76,9% выживших пациентов ($p < 0,001$, точный тест Фишера). Пневмония осложнила течение гриппа у всех умерших пациентов, что было достоверно чаще в сравнении с выжившими ($p=0,011$, точный тест Фишера), из них чаще двусторонняя ($p=0,008$, точный тест Фишера). Изменения показателей крови – лейкопения и высокий уровень креатинфосфокиназы – с равной частотой встречались в обеих группах. В респираторной поддержке (ИВЛ) в обеих

группах нуждался 51 (69,8%) пациент, из них в группе умерших – 100,0%, выживших – 61,5% ($p < 0,001$).

Таким образом, высокий риск летального исхода имели пациенты с гриппом A(H1N1)pdm09, не получившие противовирусную терапию в ранние сроки болезни, а так же лица старше 40 лет с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, часто сочетающимися с ожирением и с алкогольной болезнью.

Анализ результатов лечения препаратом имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты госпитальных пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09

С целью оценки терапевтической эффективности препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты были сформированы следующие группы: в 1-ю группу включили 88 человек, получавших имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты 90 мг 1 раз в сут. в течение 5 дней; во 2-ю – 38 человек, получавших осельтамивир 75 мг внутрь 2 раза в сут. 5 дней; 3-ю группу (контрольную) составили 30 пациентов со среднетяжелой формой гриппа A(H1N1)pdm09, которые госпитализированы после 48 ч. от начала заболевания и на амбулаторном этапе не получили противовирусную терапию. Группы были сопоставимы по возрасту, этиологии и течению заболевания. Средняя продолжительность лихорадочного периода при лечении имидазолилэтанамидом пентадиовой кислоты составила $30,8 \pm 3,1$ ч., осельтамивир – $25,9 \pm 2,4$ ч. ($p < 0,16$), у пациентов, не получавших противовирусную терапию, – $75,9 \pm 6,3$ ч. ($p < 0,05$). Продолжительность слабости и кашля была достоверна больше у пациентов, не получивших противовирусную терапию (рисунок 6).

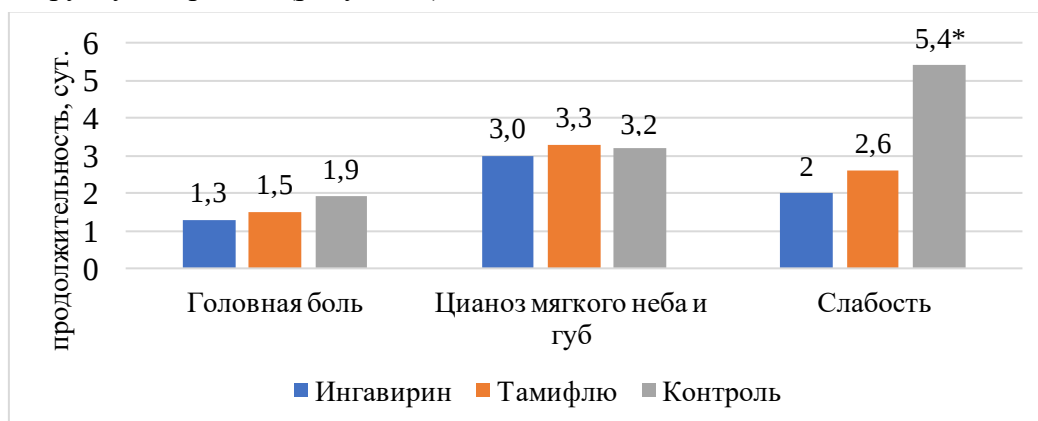


Рисунок 6 – Продолжительность основных симптомов интоксикации у пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 на фоне различных видов терапии ($p < 0,05$)

У пациентов, получавших противовирусные препараты, вирус элиминировал в течение первых двух дней, на 3-й день лечения элиминация была полной (100,0%).

В ходе оценки эффективности препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты в комплексной терапии пневмонии, осложнившей ОРВЗ, включая грипп, были сформированы две группы по виду лечения: в I-ой – пациенты получали имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты и антибиотики; во II-ой – только антибиотики. Анализ показал, что продолжительность лихорадочного периода при лечении антибактериальными средствами в комплексе с имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты составила $26,5 \pm 3,34$ ч., в группе, получавших только

антибактериальную терапию – $35,0 \pm 4,39$ ($p < 0,05$). При комплексной терапии сроки исчезновения кашля так же были короче ($p < 0,05$) (рисунок 7).

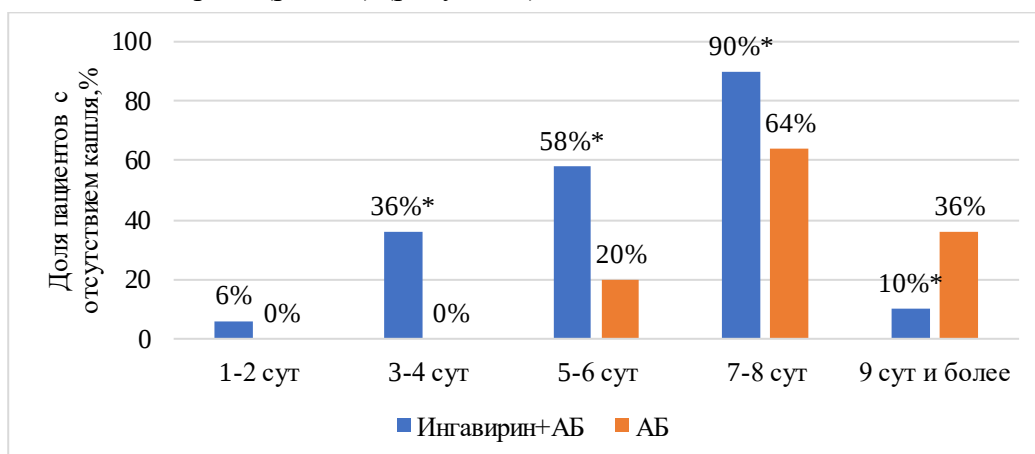


Рисунок 7 – Сроки исчезновения кашля у пациентов в сравниваемых группах ($p < 0,05$)

Нормализация концентрации маркеров воспаления (ПКТ и СРБ) после лечения соответствовали нормальным значениям у пациентов обеих групп. Пневмония разрешилась до 10 дня у 82,7% при комплексной терапии и у 40,0% - при лечении только антибиотиками, на 15 день и более у 17,7% и 24,0% соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что назначение противовирусных препаратов в первые 24-36 ч. позволяет не только уменьшить интенсивность и продолжительность гриппозной инфекции, а также профилактировать развитие осложнений. Включение имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты в комплексную терапию гриппа среднетяжелой формы, осложненного пневмонией, повышает эффективность антибактериальной терапии и позволяет сократить продолжительность заболевания.

Выводы

1. Клиническая картина гриппа A(H1N1)pdm09 характеризовалась интоксикацией, симптомами поражения дыхательных путей и диарей. В возрастной структуре госпитализированных пациентов (2009-2011 гг.) преобладали лица до 30 лет (62,9%). В эпидемических сезонах 2012-2013 гг., 2015-2016 гг. и 2019-2020 гг. увеличилось число госпитализированных пациентов в возрасте старше 51 года ($p < 0,001$). Сравнительный анализ частоты клинических симптомов неосложненного гриппа A(H1N1)pdm09 в эпидемических сезонах 2009-2020 гг. не выявил достоверных отличий в клинической картине.
2. Основной причиной неблагоприятных исходов при гриппе A(H1N1)pdm09 явилось вирус-индуцированное поражение легких с развитием дыхательной недостаточности. С 2009 по 2020 гг. число летальных случаев составило 42 с максимальными показателями (52,4%, $n=22$) в период 2009-2011 гг., когда среди умерших преобладали лица в возрасте до 50 лет (75,0%), из них до 30 лет – 41,7%. В эпидемическом сезоне 2015-2016 гг. отмечено достоверное увеличение летальных исходов в возрастной группе старше 51 года (55,6%).

3. В летальных случаях в биопробах из трахеи, бронхов и легких выявлены замены (D/G)222 и (Q/R)223 в HA1 вируса A(H1N1)hdm09, имеющие повышенное сродство к α 2-3 рецепторам нижних дыхательных путей, увеличивающие пневмотропность вируса. Мутации были выявлены в эпидемических сезонах 2010-2011 гг., 2012-2013 гг., 2014-2015 гг. и 2015-2016 гг.
4. Установлено статистически значимое увеличение риска смерти у пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 при наличии в их коморбидном статусе ожирения в 3,17 (95,0% CI 1,386–7,251) раза ($p=0,006$) и при алкогольной болезни в 4,36 (95% CI 1,674–11,352) раза ($p=0,003$).
5. Доказана терапевтическая эффективность имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты при гриппе A(H1N1)pdm09 среднетяжелой формы: сокращение периода лихорадки, уменьшение выраженности интоксикационного и катарального синдромов; снижение риска развития осложнений. Противовирусный эффект имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты подтвержден снижением уровня вирусной нагрузки и сокращением сроков элиминации вируса в динамике лечения. Инициация противовирусной терапии при гриппе в первые 24-36 часов болезни позволяет профилактировать развитие осложнений, сократить сроки пребывания пациентов в стационаре и выздоровления.
6. Изучена и показана эффективность имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты в комплексной терапии среднетяжелого течения гриппа A(H1N1)pdm09, осложнившегося развитием пневмонией. Применение имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты позволило сократить сроки купирования симптомов интоксикации, продолжительность регрессии воспалительных изменений в легких, снизить уровень белков острой фазы и сократить продолжительность заболевания.

Практические рекомендации

С целью эффективности диагностики и лечения гриппа у госпитальных пациентов рекомендовано:

1. учитывать факторы риска в оценке тяжести заболевания, включающие возраст, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет 2 типа, наличие ожирения и хронической алкогольной интоксикации;
2. включать в алгоритм диагностики анализ эпидемической ситуации, этиологическую роль вируса в текущем сезоне с оценкой клинических и лабораторных данных: показателей числа лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов в общем анализе крови;
3. оценка дыхательной недостаточности – по данным насыщения крови кислородом методом пульсоксиметрии, ЧДД, оценка гемодинамических нарушений и лабораторных показателей СРБ, ПКТ, КФК, ЛДГ, мочевины и коагулограммы;
4. пациентам, имеющим факторы риска тяжелого течения, стартовую терапию противовирусными препаратами с прямым механизмом действия (ингибиторы нейраминидазы) начинать в первые 12-24 часа от начала болезни;

5. пациентам без факторов риска при неосложненном гриппе A(H1N1)pdm09 рекомендовать препарат имидазолилэтанамид пентадиовой кислоты;
6. пациентам, включая амбулаторных, не имеющих клинических и коморбидных факторов риска, в лечебный алгоритм бактериальных осложнений гриппа и других ОРВИ включать препарат имидазолилэтанамид пентадиовой кислоты.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Изучение эпидемической ситуации и особенностей гриппозной инфекции, вызванной циркулирующими вирусами, а также проведение эпидемиологического мониторинга сезонного гриппа с целью оптимизации мер профилактики и лечения.

Изучение молекулярно-генетических особенностей циркулирующих вирусов гриппа и мониторинг полиморфизма D222N/G, как важного фактора эпидемиологического надзора за гриппом.

Изучение клинико-патогенетических особенностей гриппозной инфекции, этиологически связанной с новыми антигенными свойствами вирусами гриппа с целью оптимизации оказания медицинской помощи.

Разработка диагностического и лечебного алгоритма на амбулаторном этапе с целью профилактики осложнений.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Baselga-Moreno V. Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2016-2017 season in the global influenza hospital surveillance network (GIHSN). / V. Baselga-Moreno, J. Puig-Barberà, J. Díez-Domingo, S. Trushakova, E. Burtseva, S. McNeil, A. Sominina, M.C. Nunes, A. Draganescu, S. Unal, P. Koul, J. Kyncl, T. Zhang, A. Kuatbayeva, A. Ben-Salah, B. Escribano-López, S.G. Esteban, B. Guglieri-López, M. Martín-Navarro, A. Mira-Iglesias, L. Kisteneva, L. Kolobukhina, K. Krasnoslododtsev, **I. Kruzhkova**, L. Merkulova et al. // BMC public health. – 2019. – Т.19. – №1. – С.487
2. Львов Д.К. Особенности циркуляции и свойств вирусов гриппа в эпидемическом сезоне 2018-2019гг. в России и странах северного полушария. / Д.К. Львов, Е.И. Бурцева, Е.А. Мукашева, Л.В. Колобухина, В.С. Богданова, Н.В. Бовин, Е.Л. Феодоритова, С.В. Трушакова, Н.В. Бреслав, И.М. Кириллов, Л.Н. Меркулова, И.Т. Федякина, К.Г. Краснослободцев, О.Л. Воронина, Е.И. Аксенова, М.С. Кунда, Н.Н. Рыжова, С.В. Альховский, Р.В. Вартанян, Л.Б. Кистенева, А.Г. Росаткевич, **И.С. Кружкова**, М.В. Базарова, С.В. Сметанина // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – № 3. – С.66-74.
3. Никифоров В.В. Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: принципы выбора препаратов для лечения (доказательная медицина) и схемы назначения, алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Специфическая профилактика гриппа. / В.В.Никифоров, Л.В. Колобухина, С.В. Сметанина, Т.Г. Суранова, Е.В. Кардонова, Н.А. Антипая, М.В. Базарова, Ю.Н. Томилин, Я.Д. Янковская, М.А. Серова, **И.С. Кружкова** // Методические рекомендации № 64. – 2019. – М. – Спецкнига.

4. Львов Д.К. Активность вирусов гриппа в сезон 2017-2018 гг. в России и странах северного полушария: конфликт по В-вирусному компоненту вакцин. / Д.К. Львов, Е.И. Бурцева, Е.А. Мукашева, Л.В. Колобухина, С.В. Трушакова, Н.В. Бреслав, Е.Л. Феодоритова, Л.Н. Меркулова, К.Г. Краснослободцев, Е.О. Морозова, И.Т. Федякина, В.А. Аристова, Р.В. Вартанян, Л.Б. Кистенева, А.Г. Прилипов, С.В. Альховский, А.Г. Росаткевич, **И.С. Кружкова**, А.Л. Беляев, Э.В. Аксельрод, М.В. Базарова, С.В. Сметанина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – Т.8. – №3. – С.13-21.
5. Львов Д.К. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. в отдельных регионах России. / Д.К. Львов, Е.И. Бурцева, Л.В. Колобухина, И.Т. Федякина, Н.В. Бовин, А.В. Игнатьева, К.Г. Краснослободцев, Е.Л. Феодоритова, С.В. Трушакова, Н.В. Бреслав, Л.Н. Меркулова, Е.А. Мукашева, И.Н. Хлопова, О.Л. Воронина, Е.И. Аксёнова, М.С. Кунда, Н.Н. Рыжова, Р.В. Вартанян, Л.Б. Кистенёва, И.М. Кириллов, Е.С. Прошина, А.Г. Росаткевич, **И.С. Кружкова**, А.Л. Заплатников, М.В. Базарова, С.В. Сметанина, М.В. Харламов, Н.Л. Карпов, А.В. Шихин // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65. – № 6. – С.335-349
6. Бурцева Е.И. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018–2021 годы. / Е.И. Бурцева, Л. В. Колобухина, О.Л. Воронина, А.В. Игнатьева, Е.А. Мукашева, А.Д. Панова, Е.Л. Феодоритова, К.Г. Краснослободцев, С.В. Трушакова, Л.Н. Меркулова, И.Н. Хлопова, Н.В. Бреслав, Н.Н. Рыжова, М.С. Кунда, Е.И. Аксёнова, Р.В. Вартанян, Л.Б. Кистенева, О.А. Бургасова, А.Г. Росаткевич, **И.С. Кружкова**, М.В. Базарова, С.В. Сметанина, Н.А. Цветкова, Ю.С. Левочкина, М.В. Козлова, Д.О. Коростин, Е.И. Боцманов // Эпидемиология и вакцина профилактика. – 2022. – Т.21. – №4. – С.16-25
7. Бурцева Е.И. Эпидемический сезон 2021–2022 годов. Частота ко-инфекции респираторными вирусными патогенами. / Е.И. Бурцева, А.Д. Панова, Л.В. Колобухина, А.И. Игнатьева, Е.С. Кириллова, Н.В. Бреслав, С.В. Трушакова, Е.А. Мукашева, Е.Л. Феодоритова, К.Г. Краснослободцев, Л.Н. Меркулова, И.Н. Хлопова, Л.Б. Кистенева, И.С. **Кружкова**, Ю.С. Левочкина, А.С. Крепкая, А.Г. Росаткевич, А.Б. Комиссаров, С.Б. Яцышина, А.А. Почтовый, Д.Д. Кустова, В.А. Гуцин, М.В. Базарова, С.В. Сметанина, Н.А. Цветкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2023. – Т. 28. – № 2. – С.66-77.
8. Стучинская М.Д. Маркеры прогностической диагностики тяжелого течения гриппа. / М.Д. Стучинская, А.В. Дедова, Е.А. Мукашева, К.Г. Краснослободцев, С.В. Трушакова, В.В. Дьяченко, Г.В. Сапронов, Н.Г. Шевченко, В.В. Куприянов, И.Н. Хлопова, **И.С. Кружкова**, Л.Н. Меркулова, Л.Б. Кистенева, И.Н. Тюрин, Л.И. Николаева, Е.И. Бурцева // Сб. тезисов международной конференции «Молекулярная диагностика и безопасность – 2023», 27-28 апреля 2023г, г. Москва. С.162-163.
9. Трушакова С.В. Госпитальный надзор за гриппом в 2012-2020 гг. / С.В. Трушакова, К.Г. Краснослободцев, **И.С. Кружкова**, Е.А. Мукашева, Л.Б. Кистенева, Ю.С. Лавочкина, Л.Л. Меркулова, Е.О. Морозова, Р.В. Вартанян, М.В. Базарова, Л.В. Колобухина, Н.А. Цветкова,

Е.И. Бурцева // Сб.тезисов международной конференции «Молекулярная диагностика и безопасность – 2023», 27-28 апреля 2023г, г. Москва. С.170-171.

Аннотация диссертации

Кружковой Ирины Сергеевны

«Грипп A(H1N1)pdm 09: клинико-вирусологическая характеристика в эпидемические сезоны 2009-2020гг., стратегии противовирусной терапии»

Пандемия гриппа 2009-2010 гг., вызванная вирусом гриппа A(H1N1)pdm09, быстро распространилась по многим странам, поставив задачи оказания медицинской помощи населению. Особо острыми были вопросы разработки подходов в диагностике и лечении осложненного гриппа, профилактики тяжелых форм и осложнений, оказания экстренной помощи пациентам, включая реанимационные мероприятия.

Установлено, что в период 2009-2011 гг. преобладали лица молодого (62,9%) и среднего возраста (34,1%). В эпидемических сезонах с 2012 по 2020 гг. увеличилось число госпитализированных старше 50 лет ($p < 0,001$). Наиболее частой причиной летальных исходов являлась вирус-индуцированное поражение легких, в возрастной структуре умерших пациентов, лица в возрасте до 50 лет составили 75,0%, из них до 30 лет – 41,7%. Увеличение летальности в возрастной группе старше 50 лет отмечено в эпидемическом сезоне 2015-2016гг. (55,6%).

В результате молекулярно-генетических исследований секционного материала (сиквенс вирус-индуцированной РНК, изоляция штаммов вируса гриппа на РЭК) в 35,7% случаев выявлены аминокислотные замены аспарагиновой кислоты (D) на аспарагин и глицин (G) в позиции 222 рецептор-сайта HA1 и в позиции 223 – глутамин (Q) на аргинин (R), увеличивающие пневмотропность вируса.

Установлена связь риска тяжелого течения и летальности с отсутствием противовирусной терапии в первые 36 часов болезни, а также поздними сроками госпитализации и сопутствующей патологией.

Показана целесообразность комплексной терапии (антибактериальной и противовирусной) осложненного гриппа A(H1N1)pdm09 на примере внебольничной пневмонии.

Результаты исследования подчеркивают важность персонализированного подхода в алгоритме лечения, направленного на профилактику осложнений гриппозной инфекции.

Summary

of the dissertation "Influenza A(H1N1)pdm 09: clinical and virological characteristics in epidemic seasons 2009-2020, strategies of antiviral therapy"

The 2009-2010 influenza pandemic caused by the influenza A(H1N1)pdm09 virus spread rapidly across many countries, setting goals for providing medical care to the population. The issues of developing approaches to the diagnosis and treatment of complicated influenza, the prevention of severe forms and complications, and the provision of emergency care to patients, including intensive care measures, were particularly acute.

It was found that in the period 2009-2011, young (62.9%) and middle-aged (34.1%) people prevailed. In the epidemic seasons from 2012 to 2020, the number of hospitalized people over the age

of 50 increased ($p < 0.001$). The most common cause of death was virus-induced lung damage, in the age structure of deceased patients, persons under the age of 50 years accounted for 75.0%, of whom 41.7% were under 30 years old. An increase in mortality in the age group over 50 years was noted in the epidemic season 2015-2016 (55.6%).

As a result of molecular genetic studies of sectional material (virus-induced RNA sequencing, isolation of influenza virus strains on REC), amino acid substitutions of aspartic acid (D) for asparagine and glycine (G) in position 222 of the HA1 receptor site and in position 223 of glutamine (Q) for arginine were detected in 35.7% of cases (R), which increase the pneumotropicity of the virus.

The association of the risk of severe course and mortality with the absence of antiviral therapy in the first 36 hours of the disease, as well as late hospitalization and concomitant pathology has been established.

The expediency of complex therapy (antibacterial and antiviral) of complicated influenza A(H1N1)pdm09 on the example of community-acquired pneumonia is shown.

The results of the study emphasize the importance of a personalized approach in the treatment algorithm aimed at preventing complications of influenza infection.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ГКВ – Государственная Коллекция вирусов Российской Федерации

ИВЛ – инвазивная вентиляция легких

ИРС – индекс рецепторной специфичности

КФК – креатинфосфокиназа

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОТ-ПЦР – обратная транскрипция с последующей полимеразной цепной реакцией

ПКТ - прокальцитонин

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

РЭК – развивающиеся куриные эмбрионы

СРБ - С-реактивный белок

D – аспарагиновая кислота

G – глицин

MDCK – перевиваемая клеточная культура почки

Q – глютамин

R – аргинин