Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ГРИППА A(H1N1)pdm2009 У ДЕТЕЙ

Авторы:

Кузнецова Д.А.

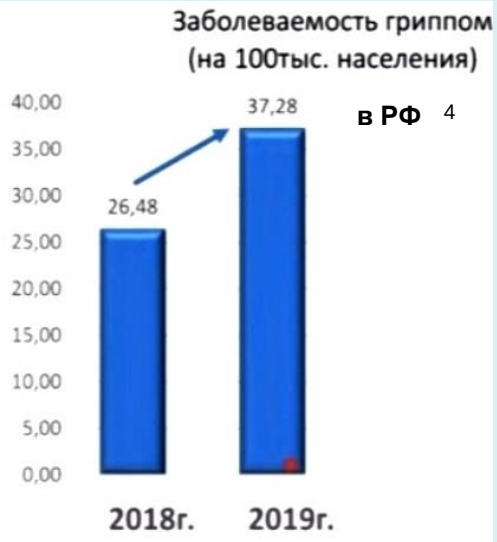
Научный руководитель:

д.м.н., профессор Симованьян Э.М.

Конкурс молодых ученых
XIX Конгресс детских инфекционистов России с международным участием

Актуальность проблемы гриппа A(H1N1)pdm09 у детей

- Грипп является одним из лидеров по заболеваемости и смертности среди инфекционных заболеваний – ежегодно в мире до 1 млрд чел. переносят это заболевание, погибают 300-650 тыс. чел.[1,2]
- Высокая заболеваемость гриппом в детской популяции – ежегодно в мире грипп регистрируют у 20-30% детей, погибают от гриппа и его осложнений 10-100 тыс. чел.[3,4]
- Вирус гриппа А (H1N1)pdm09 является тройным реассоциантом вирусов человеческого, птичьего и свиного гриппа, по свойствам близок к шифтовому варианту – поражает эпителий верхних и нижних дыхательных путей, эндотелий сосудов, эпителий ЖКТ, обладает генетической изменчивостью, иммунодепрессивной активностью[1,2,5]
- Грипп A(H1N1)pdm09 характеризуется тяжелым течением, сопровождается частым развитием ОРДС, вирусной пневмонии, СШ, ОГМ, летального исхода[6,7]
- В постпандемический период заболеваемость гриппом А (H1N1)pdm09 снизилась с периодическими сезонными вспышками, в том числе в Российской Федерации[6-9]
- В 2019 г. в России наблюдалось увеличение числа больных гриппом А (H1N1)pdm09 среди взрослых и детей на 40% и 41% [4,9]
- В сезоне 2020-2021 гг. предполагается циркуляция трех новых штаммов гриппа (А, В), что может явиться причиной роста заболеваемости[3]
- Одновременная циркуляция вирусов гриппа и SARS-CoV-2 приводит к коморбидности с инфекционными и неинфекционными заболеваниями (от 0,08 до 90%), возможно взаимное утяжеление гриппа и COVID-19[10,11,12]
- В связи с этим представляется актуальным поиск независимых предикторов формирования тяжелых форм грипп А (H1N1)pdm09 у детей

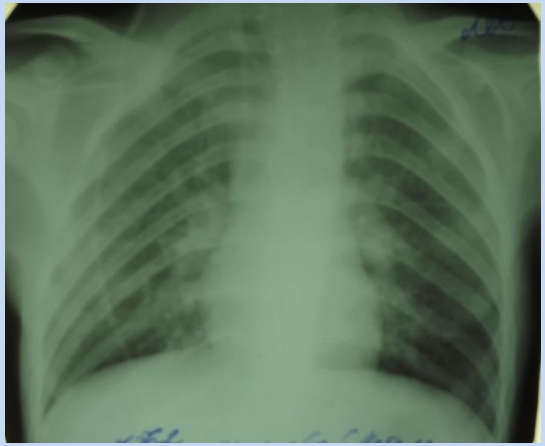


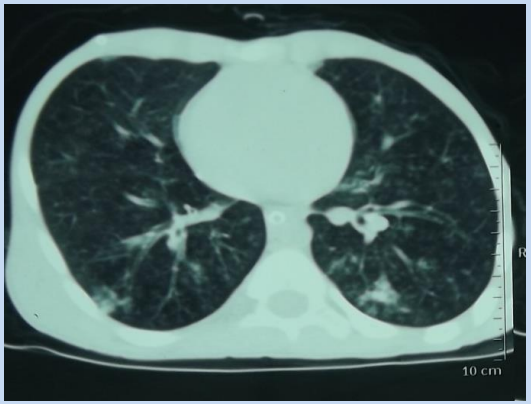
1 – О.И. Киселев (2012); 2 – А.Г. Чучалин (2019); 3 – https://www.who.; 4 – Ю.В. Лобзин (2020); 5 – В.А. Исаков (2017); 6 - – А.В. Говорин (2015); 7 – Е.А. Дондурей (2014); 8 – А. И. Одноворов (2020), 9 – http://www/influenza.spb.ru 10 – https://www.rospotrebnadzor.ru ; 11. – J. Liu (2020); 12 – Р.Ф. Хамитов (2020)

Цель

Определить независимые клинико-иммунологические предикторы прогнозирования тяжелой формы гриппа А (H1N1)pdm09 у детей

Ребенок Н, 5 лет
Диагноз: Грипп А(H1N1)pdm09,
Геморрагический синдром





Ребенок В, 6 лет
Диагноз: Грипп А(H1N1)pdm09,
тяжелая форма,
осл. двусторонней пневмонией

Обследованные пациенты

85 пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09

Критерии включения в исследование

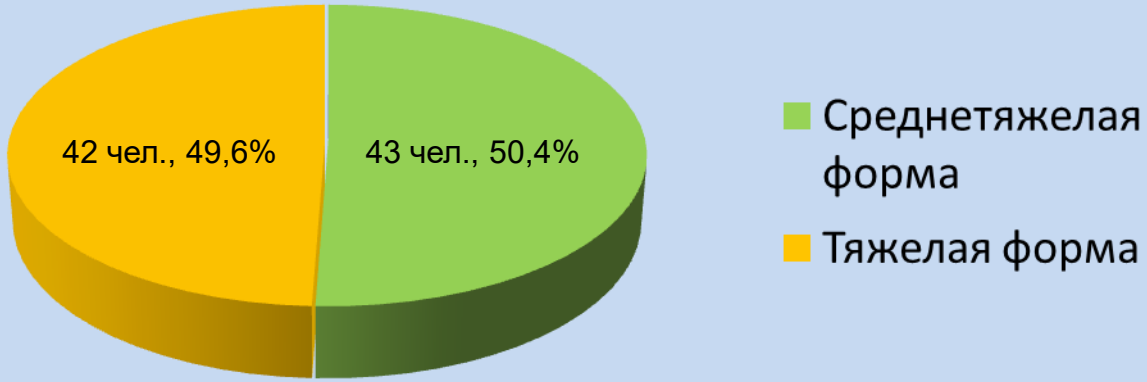
- Диагноз подтвержден методом ПЦР мазка из ротоглотки
- Возраст от 3 до 7 лет
- Информированное согласие родителей

Критерии исключения

- Проведение терапии рекомбинантными ИФНα2b, индукторами ИФН и иммуномодуляторами в течение предшествующих 6-ти мес.

Распределение на группы:

- Среднетяжелая форма – 43 чел. (50,4%)
- Тяжелая форма – 42 чел. (49,6%)



Ребенок А, 7 лет
Диагноз: Грипп A(H1N1)pdm09, тяжелая форма, геморрагический синдром

Методы исследования

•**Клинические методы** – изучение анамнеза, медицинской документации, клинический осмотр

•**Параклинические и инструментальные методы** – ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, коагулограмма, ПКТ, рентгенография легких и параназальных синусов, ЭКГ, КТ, МРТ и др.

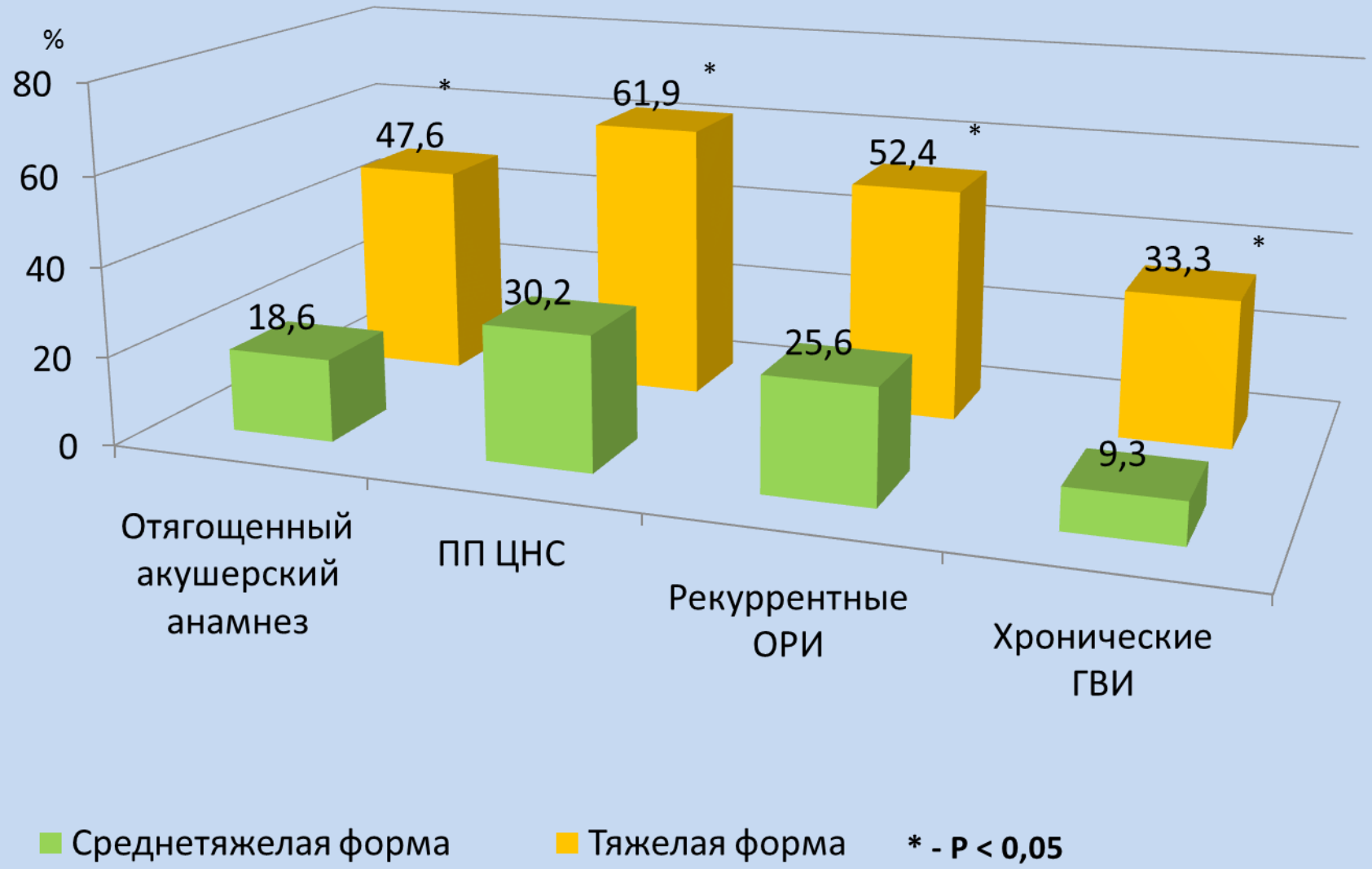
•**Молекулярно-генетические методы** – определение методом ПЦР РНК вируса гриппа А (H1N1)pdm09 в мазках из ротоглотки, ДНК ВПГ-1,2, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 в мазках из ротоглотки и крови (тест-системы «Амплисенс», Россия)

•**Серологические методы** – определение IgM и IgG к ВПГ-1, 2, ЦМВ, IgM и IgG к IEA ЦМВ, IgM к VCA-, IgG к EA-, IgG к EBNA- ВЭБ, IgG к ВГЧ-6 («Вектор-Бест», Россия)

•**Иммунолоические методы** – определение количества CD3-, CD4-, CD8-, CD20-, CD16-лимфоцитов («Beckman Coulter», Франция), содержания IgA, IgM, IgG, ЦИК, метаболической активности нейтрофилов и ее резервных возможностей (НСТ сп., НСТ ст., К ст. НСТ)

• **Статистические методы** – определение медианы (Me), интерквартильного интервала (ИКИ) для рядов абсолютных показателей, достоверности различий относительных и абсолютных показателей с помощью двусторонних непараметрических тестов Фишера и Манна-Уитни, независимых предикторов тяжелой формы гриппа А (H1N1)pdm09 с использованием математической модели многофакторной логистической регрессии (пакет статистических программ R, версия 3.6.3)

Преморбидный фон больных гриппом A(H1N1)pdm с учетом формы тяжести



Общеинфекционный синдром при гриппе A(H1N1)pdm с учетом формы тяжести

Показатели	Среднетяжелая форма (%)	Тяжелая форма (%)
Острое начало	100	100
Лихорадка	100	100
Фебрилитет	74,4	100*
Озноб	18,6	47,6*
Слабость	55,8	85,7*
Утомляемость	46,5	76,2*
Головная боль	60,5	90,5*
Снижение аппетита	74,4	100*
Миалгия	11,6	38,1*

* - $P < 0,05$

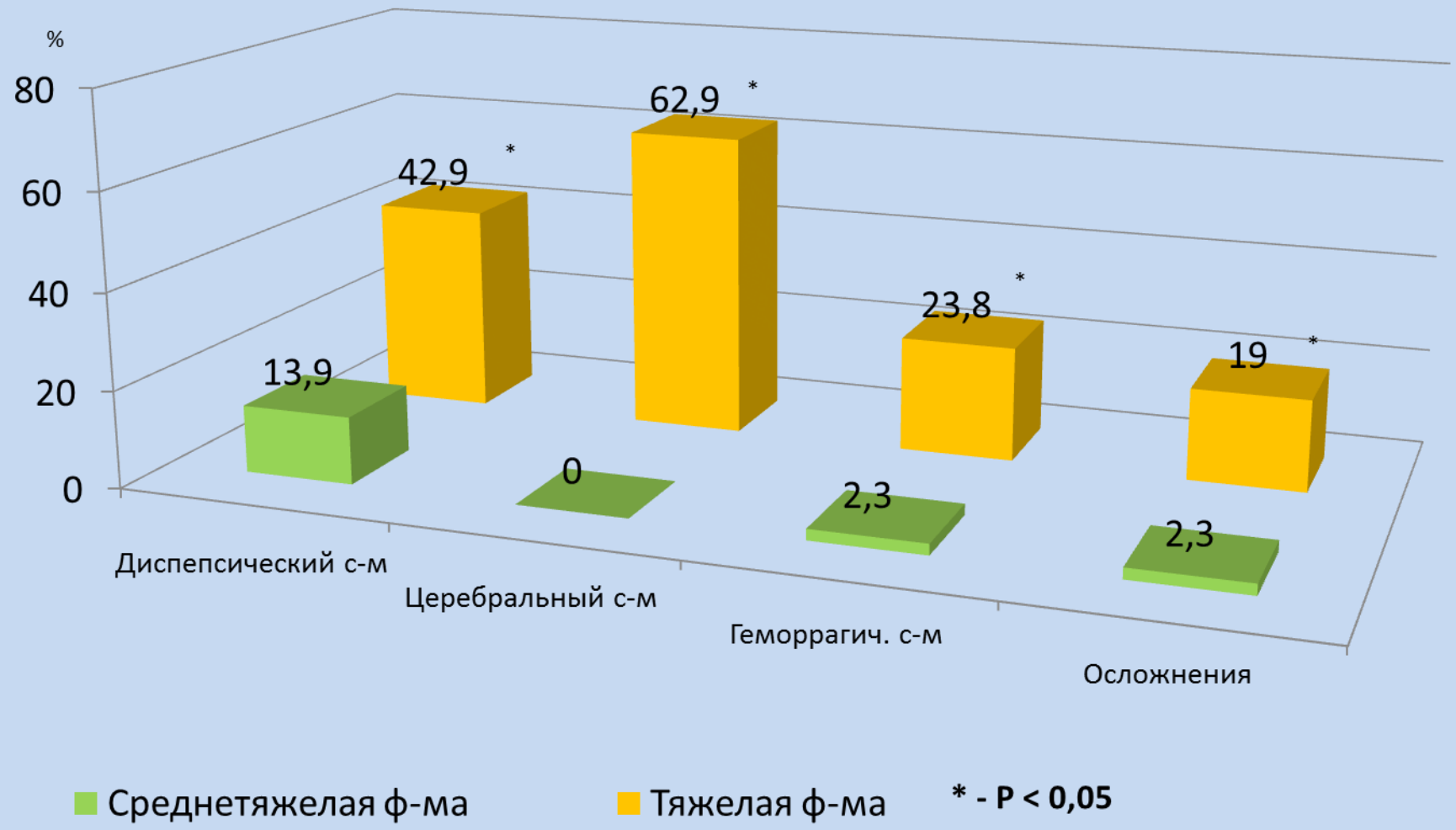
Катаральный синдром при гриппе A(H1N1)pdm с учетом формы тяжести

Показатели	Среднетяжелая форма (%)	Тяжелая форма (%)
Катаральный синдром	100	100
Ринит	100	100
Фарингит	100	100
Ларингит	6,9	28,6*
Трахеит	25,6	57,1*
Бронхит	44,2	76,2*

* - P < 0,05

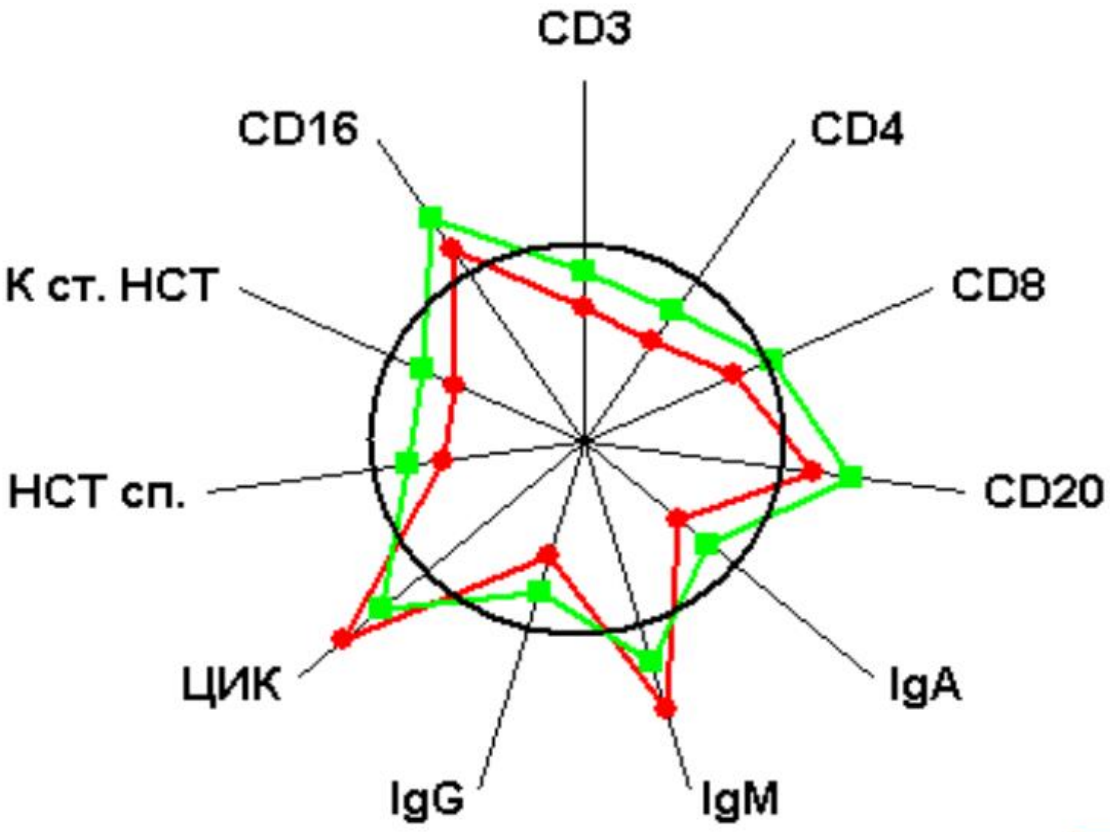
Гиперемия слизистой ротоглотки при гриппе

Частота церебрального, диспепсического, геморрагического синдромов и осложнений при гриппе A(H1N1)pdm с учетом формы тяжести



* - P < 0,05

Иммунный статус больных гриппом A(H1N1)pdm с учетом формы тяжести



При тяжелом форме гриппа A(H1N1)pdm09

- Более значительное угнетение врожденного иммунитета (CD16, НФ)
- Депрессия адаптивного иммунитета по клеточному типу (CD3, CD4, CD8)
- Угнетение адаптивного иммунитета по гуморальному типу (снижение IgA, IgG, повышение ЦИК)

- Норма

Тяжелая форма

Среднетяж. форма

Независимые предикторы прогнозирования тяжелой формы гриппа А (H1N1)pdm09 у детей

Показатели	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	P	OR	95% ДИ	P	OR	95% ДИ
Отягощенный акушерский анамнез	0,015	3,7	1,3-10,7	0,701	1,4	0,2-10,3
Перинатальное поражение ЦНС	0,049	3,4	1,1-12,7	0,821	1,1	0,1-9,4
Рекуррентные острые респираторные инфекции	0,019	11,6	1,5-91	0,855	0,8	0,3-15,9
Атопический дерматит	0,025	2,7	2,3-12,7	0,722	1,2	0,3-12,3
Активные формы хронических герпесвирусных инфекций	0,000	17,4	4,9-61,2	0,013	15,4	4-24
CD4 менее 40%	0,004	19	2,4-147,9	0,004	33,3	5-39

Чувствительность и специфичность прогнозированя тяжести гриппа А (H1N1)pdm09

Показатели	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность + специфичность
Активная форма хронической герпесвирусной инфекции	45,2%	90,6%	135,8%
CD4-лимфоцитов менее 40%	78%	79,1%	157,1%
Последовательно: Активная форма хронической герпесвирусной инфекции и CD4-лимфоцитов менее 40%	42,9%	93%	135,9%
Паралельно: Активная форма хронической герпесвирусной инфекции или CD4-лимфоцитов менее 40%	88,8%	90,7%	179,5%

Патогенез формирования тяжелой формы гриппа А (H1N1)pdm09 у детей

Активная форма хронической герпесвирусной инфекции

↓

Фоновая патология респираторного тракта и других органов

Фоновый иммунодефицит по смешанному типу

↓

Заражение вирусом гриппа А (H1N1)pdm09

↓

Поражение верхних и нижних дыхательных путей, ЦНС, ЖКТ, эндотелия сосудов

Прогрессирование иммуносупрессии, особенно клеточного звена (количество D4-лимфоцитов < 40%)

↓

<u>Формирование тяжелой формы гриппа А (H1N1)pdm09:</u>
выраженные лихорадка, интоксикация, частое поражение нижних дыхательных путей, развитие церебрального, геморрагического, диспепсического синдромов, осложнений

Выводы

- Тяжелые формы гриппа А (H1N1)pdm09 развиваются у детей с высокой частотой анамнестических групп риска, на фоне глубоких изменений в иммунной системе, прежде всего, со стороны ее клеточного звена
- Использование метода математического моделирования с использованием многофакторной логистической регрессии позволило определить независимые предикторы формирования тяжелой формы гриппа А (H1N1)pdm09 – наличие фоновой активной формы герпесвирусной инфекции (OR 15,4; 95% ДИ 4-24; P = 0,013) и количество CD4-лимфоцитов менее 40% (OR 33,3; 95% ДИ 5-39; P = 0,004)
- Полученные данные позволяют предположить участие ассоциированной инфекции герпесвирусов и вируса гриппа А (H1N1)pdm09 в формировании тяжелой формы заболевания за счет нарушения иммунного ответа по клеточному типу
- Для прогнозирования тяжелой формы гриппа А (H1N1)pdm09 предпочтительным представляется параллельное использование указанных предикторов, которое обладает наиболее высокой чувствительностью (88,8%) и специфичностью (90,7%)
- Для предупреждения тяжелой формы гриппа А (H1N1)pdm09 у детей необходима своевременная диагностика активной формы герпесвирусных инфекций, проведение комплексной этапной этиотропной, иммунокорригирующей и патогенетической терапии