

На правах рукописи

ТУРАПОВА АЛЕКСАНДРА НИКОЛАЕВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ
РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

3.1.22 - инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный руководитель

Доктор медицинских наук **ПОНЕЖЕВА Жанна Бетовна**

Официальные оппоненты:

Петров Владимир Александрович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий Научно-образовательным отделом МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России, заведующий кафедрой инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения ИАТЭ НИЯУ МИФИ.

Бургасова Ольга Александровна - доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2022 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.114.01. в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru

Автореферат разослан «__» _____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) лидируют в структуре инфекционной патологии. Ущерб от острых респираторных инфекций в 2018 году составил более 518 млрд. рублей, а в 2020 году более 607 млрд. рублей. Средне-многолетняя заболеваемость ОРВИ за период 2011–2019 гг. составила 20813 на 100 тыс. населения, а в 2020 году отмечен подъем численности ОРВИ – 22710,99 на 100 тыс. населения. Благодаря прививочной кампании увеличен охват населения профилактическими прививками против гриппа, и в преддверии эпидемического сезона 2020–2021 гг. против гриппа было привито около 85,59 млн. человек (59% от численности населения страны). Заболеваемость гриппом в 2020 г. составила 35,07 на 100 тыс. населения, что ниже среднего многолетнего показателя 2010-2019гг. (52,55 на 100 тысяч населения) [Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018-2020 годах»].

ОРВИ обычно регистрируются в виде единичных случаев заболевания, вспышек, эпидемий и пандемий, характеризуются неспецифичностью клинической симптоматики [Ющук Н.Д., 2013; Львов Д.К., 2014г.; Селькова Е.П., 2015].

В воинских коллективах, отличающихся высоким эпидемиологическим риском развития респираторных инфекций, вопросы профилактики ОРВИ стоят особенно остро. Специфическая иммунопрофилактика разработана только для гриппа и COVID-19. Эпидемиологическая эффективность неспецифической иммунопрофилактики ОРВИ при применении топической формы рекомбинантного ИФН- α -2b в организованных воинских коллективах подтверждена в различных исследованиях [Малиновская В.В., 2020].

Выбор препаратов для настоящего исследования был основан на их доказанной способности переключать баланс преобладающего иммунного ответа с T2 на T1-тип. Рекомбинантный ИФН- α -2b с антиоксидантами в топической и ректальной формах привлек внимание как важный фактор врожденного противовирусного иммунитета, потенцирующий выработку ИФН- γ - ключевого медиатора T1-иммунных реакций [Селькова Е.П., Калюжин О.В. 2015; Понежева Ж.Б., 2020]. Однако нет исследований по сравнительному анализу клинической и иммунологической эффективности имеющихся в арсенале противовирусных препаратов, применяемых для лечения ОРВИ и гриппа; не изучено влияние на показатели выработки и рецепции ИФН I и III типов широко используемых препаратов с иммуноопосредованным и противовирусным действием, зарегистрированных на территории РФ.

В условиях формирования организованных коллективов и определенной скученности контингента передача вирусной инфекции воздушно-капельным и контактно-бытовым путем многократно повышает эпидемический порог заболеваемости. Кроме того, высокий уровень стресса и нагрузок нарушает механизмы адаптации и вызывает дисбаланс иммунного регулирования гомеостаза организма.

Изучение иммунореактивности организма, определение группы риска и критериев дезадаптации иммунного ответа, а также оптимизация профилактики и лечения ОРВИ в группах с высоким эпидемическим потенциалом, приобретает важное медико-социальное, а в организованных воинских коллективах — и стратегическое значение.

Степень разработанности темы исследования

Клинические и эпидемиологические особенности гриппа и осложненных форм ОРВИ подробно описаны в многочисленных работах [Мазуник Н.Н., 2007; Нагоев Б.С., 2011; Околышева Н.В., 2015; Шипилов М.В., 2016]. Было установлено, что каждый представитель из группы ОРВИ имеет свои клинико-иммунологические особенности взаимодействия вируса с иммунной системой человека. Отличительной особенностью аденовирусной инфекции (АДВИ) является повышенная концентрация ИЛ-8 в разгаре заболевания по сравнению с ОРВИ другой этиологии. Также установлено, что маркером благоприятного исхода неосложненных форм ОРВИ является повышенная концентрация ИЛ-17 в течение всего периода заболевания [Шипилов М.В., 2016].

В ранее проведенных исследованиях доказано некоторое снижение иммунной реактивности у лиц в организованных коллективах [Марьин Г.Г., 2014]. Выявлено, что применение рекомбинантного ИФН- α -2b в качестве неспецифической иммунопрофилактики в организованных коллективах, позволяет снизить уровень заболеваемости ОРВИ [Акимкин В.Г., 2011; Малиновская В.В., 2014]. В исследованиях показано, что в структуре общей заболеваемости среди военнослужащих респираторные инфекции составляют до 50%, а тяжелые формы или осложнения наблюдаются в 5-11% случаев [Львов Д.К., 2014; Львов Н.И., 2014; Шипилов М.В., 2016].

Основные механизмы действия интерферонов в зависимости от его вида изучены. Установлено, что ИФН I и III типов играют главную регулирующую роль в противовирусном иммунном ответе [García-Sastre A., 2011; Schoggins J.W., 2011; Калюжин О.В., 2015; Хаитов Р.М., 2018]. Однако отсутствует комплексная оценка клинико-лабораторных данных с анализом состояния местного и системного иммунитета у больных ОРВИ в организованных воинских коллективах в зависимости от методов лечения. Необходимо уточнить клинические и некоторые иммунологические параметры

при ОРВИ для снижения экономических затрат за счет уменьшения удельного веса осложнений и сокращения численности больных респираторными инфекциями, а также для усовершенствования лечебной тактики и профилактических мероприятий в эпидемический сезон у пациентов с ОРВИ.

Таким образом, вышеперечисленные данные послужили основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

оптимизация терапии острых респираторных вирусных инфекций на основании изучения клинико-иммунологических особенностей и сравнительной оценки терапевтической эффективности различных противовирусных препаратов.

Задачи исследования

1. Изучить этиологическую структуру и клинико-лабораторные особенности острых респираторных вирусных инфекций в организованных воинских коллективах.
2. Определить состояние иммунного статуса и интерфероновой системы при неосложненном течении ОРВИ у лиц в организованных воинских коллективах и установить критерии дезадаптации иммунного ответа.
3. Провести сравнительный анализ клинической и иммуномодулирующей эффективности различных схем терапии ОРВИ и выявить закономерности иммунного реагирования.
4. Разработать и научно обосновать алгоритм тактики ведения больных ОРВИ в эпидемический сезон в организованных коллективах.

Научная новизна исследования

На основании использования комплекса современных молекулярно-генетических методов показана частота и этиологическая структура ОРВИ в организованных воинских коллективах.

Расширены представления об особенностях клинического течения вирусной респираторной инфекции в зависимости от этиологии в отдельных возрастных группах, формирующих временные организованные воинские коллективы.

В ходе комплексного обследования представлены ранее неизвестные данные о состоянии локального и системного иммунитета у условно здоровых лиц в организованных воинских коллективах, характеризующиеся недостаточностью иммунного ответа, выраженность которой нарастает у больных ОРВИ.

Впервые определены критерии дезадаптации иммунного ответа у лиц, формирующих временные организованные воинские коллективы, позволившие определить оптимальную тактику терапии.

Впервые на основании проведенного сравнительного анализа клинической и иммуномодулирующей эффективности различных схем терапии препаратами с иммуноопосредованным противовирусным действием, определена динамика показателей интерферонового статуса при неосложненных формах ОРВИ.

Подтверждена гипотеза разнонаправленного иммуномодулирующего эффекта комбинации ректальной и интраназальной форм рекомбинантного ИФН- α -2b при терапии ОРВИ в зависимости от исходного состояния интерфероновой системы: либо восполняет недостаточность интерферонового ответа, либо подавляет избыточную продукцию интерферонов.

Научно обоснованы алгоритм лечения ОРВИ и тактика проведения неспецифической профилактики контактных в организованных коллективах в эпидемический сезон.

Теоретическая и практическая значимость

Внедрение комплексного подхода к диагностике ОРВИ с применением современных молекулярно-генетических методов в рутинную клиническую практику медицинских организаций значительно повысит эффективность своевременной этиологической верификации и адекватной этиотропной терапии.

Полученные новые сведения дополняют знания об иммунном ответе и о роли интерфероновой системы при острых вирусных инфекциях респираторного тракта у больных из организованных коллективов.

На основании комплексной оценки клинических, иммунологических параметров в зависимости от схем терапии разработан и предложен алгоритм тактики ведения ОРВИ, что позволит оптимизировать лечебные и профилактические мероприятия в организованных коллективах в эпидемический сезон.

Методология и методы исследования

Учитывая поставленную цель исследования, методология написания диссертационной работы основана на системном подходе и включает следующие методы исследования: наблюдение, описание, измерение в сочетании с теоретическим анализом, обобщение. В рандомизированном открытом сравнительном в параллельных группах исследовании участники были распределены путем случайной выборки. Дизайн

исследования предусматривал использование клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов. Использованы методы описательной, сравнительной непараметрической и многофакторной статистики с определением выраженности взаимосвязей изучаемых факторов. Полученные данные обобщены, проанализированы, систематизированы и изложены в главах собственных исследований. По результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Этиология ОРВИ у госпитализированных пациентов из организованных воинских коллективов верифицирована в 62,1% случаев, в этиологической структуре расшифрованных ОРВИ доля гриппа составила 39,3%, аденовирусов – 35,6%, а риновирусов – 14,3%. Степень выраженности основных клинических симптомов (лихорадки, головной боли, заложенности носа, сухого кашля) зависит от этиологии вирусной инфекции респираторного тракта.
2. В группе условно здоровых лиц в первые 3 месяца формирования организованных воинских коллективов выявлены дезадаптационные нарушения в иммунном статусе в 34% случаев, а угнетение интерфероновой системы - в 100% случаев.
3. У всех больных ОРВИ определяются иммунологические нарушения: повышение уровней CD16+, CD118+, CD119+ на фоне снижения количества CD3+, CD4+, CD19+, что соответствует компенсаторному механизму восстановления недостаточности противовирусного иммунного ответа путем повышения функциональной активности естественных киллеров и увеличения количества Т-хелперов, экспрессирующих рецепторы к ИФН- α , - γ .
4. Длительность клинических проявлений ОРВИ коррелирует с исходным состоянием интерфероновой системы и зависит от схемы лечения. У всех больных ОРВИ выявлено угнетение интерферонового статуса различной степени выраженности и показана значимость исходного уровня индуцированного ИФН- α , что определяет иммуномодулирующий эффект терапии.
5. Интерферонмодулирующий эффект комбинированной схемы терапии рекомбинантным ИФН- α -2b сопровождается разнонаправленными изменениями выработки индуцированного ИФН- α в зависимости от исходного состояния интерферонового статуса пациента в остром периоде болезни и выражается в стимуляции недостаточности или снижении избыточной продукции индуцированного ИФН- α в периоде ранней реконвалесценции.

6. Научно обоснована терапевтическая и иммуномодулирующая эффективность комбинированной схемы лечения ОРВИ рекомбинантным ИФН- α -2b (интраназальный гель + суппозитории). Предложен алгоритм терапии больных ОРВИ и профилактики контактных лиц в организованных коллективах в эпидемический сезон.

Личное участие автора в получении результатов

На всех этапах исследования участие автора выражалось в создании дизайна исследования, проведения анкетирования, определении групп наблюдения с учетом всех критериев включения и невключения. Автором лично осуществлены курация пациентов с ОРВИ за весь период наблюдения, сбор материалов для лабораторного исследования, создание базы данных. Проведены статистический анализ и оценка полученных результатов, определены научная и клиническая значимость результатов диссертационного исследования, оформлена работа, проведён анализ и интерпретация данных, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования используются в практической работе клинического отдела инфекционной патологии, а также внедрены в программу образовательного центра для обучения клинических ординаторов, аспирантов и врачей ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Степень достоверности и апробация результатов

Сформулированные автором в диссертационной работе научные положения и практические рекомендации основаны на исследовании достаточного объёма клинико-лабораторного материала. В работе использованы современные методы исследования, которые соответствуют поставленным цели и задачам. Выводы обоснованы и сформулированы по итогам диссертации. Результаты исследования используются в научно-практической деятельности клинического отдела инфекционной патологии, а также в практике врачей-инфекционистов в НККДЦ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора и в учебном процессе для подготовки клинических ординаторов, аспирантов и врачей клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Материалы диссертации представлены на различных конгрессах и научно-практических конференциях: научно-практическая конференция «Трудный больной в практике аллерголога-иммунолога, долгосрочная профилактика и эффективная терапия»

(30 марта 2021), XIII Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы» (24-26 мая 2021 года); а также представлены в материалах и сборниках научно-практических конференций в Российской Федерации: VIII – XIV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням (Москва, 2017-2022 гг.), «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика»: сборник тезисов Онлайн-конгресса с международным участием (28-29 апреля 2021 г., Москва).

Диссертация апробирована на собрании клинического отдела инфекционной патологии 05.04.2022 г. и на заседании апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт Эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 12 апреля 2022 года, протокол № 45.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности: 3.1.22 – «Инфекционные болезни» как области клинической медицины, изучающей этиологию, клинко-иммунологические особенности, а также подходы к диагностике, лечению и прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, острых респираторных вирусных инфекций.

Публикации

Научные положения и основные результаты по теме диссертации опубликованы в 22 печатных работах, в том числе 10 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа представлена в виде рукописи, изложена на 129 страницах машинописного текста, содержит 37 таблиц, 22 рисунка. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы с результатами собственных исследований, а также заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит 133 источника, в том числе 83 отечественных и 40 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа была выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. Протокол работы согласован и одобрен в локальном этическом комитете госпиталя, согласован в МУ Министерством Обороны РФ. Все участники исследования добровольно подписали информированное согласие. Клиническое исследование состояло из нескольких этапов.

На первом этапе был проведен анализ 322 анкет условно здоровых и 476 анкет больных неосложненными формами ОРВИ, госпитализированных по эпидемиологическим показаниям в 1-2 сутки заболевания в инфекционные отделения ФГКУ «1586 Военный Клинический Госпиталь» Министерства Обороны РФ. Сформирована основная группа наблюдения согласно критериям включения в исследование: больные неосложненными формами ОРВИ в возрасте от 18 до 25 лет, наличие добровольно подписанного информированного согласия на участие в исследовании, начало лечения не позднее 48 часов от появления первых симптомов болезни, отсутствие хронических заболеваний, требующих постоянного приема лекарственных препаратов.

Критерии не включения: возраст старше 25 лет, наличие осложнений ОРВИ на момент скрининга, прием противовирусных или иммуномодулирующих препаратов менее чем за 30 дней до госпитализации, использование препаратов крови, цитокинов, иммуноглобулинов за 3 месяца до начала исследования, повышенная чувствительность к компонентам препаратов. Критерии исключения из исследования: проявившаяся в ходе исследования аллергическая реакция на препараты, несоблюдение кратности и схемы приема препарата, осложнения ОРВИ в ходе наблюдения, отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

На втором этапе госпитализированные пациенты из основной группы наблюдения (n=90) были рандомизированы в 3 сопоставимые группы по 30 человек методом случайной выборки и проведена оценка клинической эффективности различных схем терапии. В группе 1 (n=30) пациенты в составе комплексного лечения получали комбинацию рекомбинантного ИФН- α -2b в виде суппозиторий (ректально) по 1млн. МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней и гель (интраназально) полоска не более 0,5 см на поверхность слизистой оболочки носа 3 раза в день в течение 5 дней. Группа 2 (n=30) получала рекомбинантный ИФН- α -2b только в суппозиториях (ректально) по 1млн. МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней. Пациентам в группе 3 (n=30) назначали умифеновир по 200

мг 4 раза в сутки в течение 5 дней. Помимо противовирусной терапии больные ОРВИ получали десенсибилизирующую и дезинтоксикационную терапию по показаниям.

В течение 3 месяцев после выписки проводился сбор информации по количеству повторно госпитализированных в инфекционные отделения с диагнозом ОРВИ.

Описание методов исследования

Всем пациентам с ОРВИ проведено комплексное обследование, включающее сбор анамнеза заболевания, объективный осмотр, лабораторные исследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, верификация возбудителя методом ПЦР-анализа, исследование иммунного статуса и интерфероновой системы), инструментальные методы исследований (флюорография органов грудной клетки, рентгенография придаточных пазух носа, ЭКГ). Методы и объем проведенных лабораторных исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1. Методы и объем проведенных исследований

Направление исследования	Методы исследования	Объем работ
Работа с медицинской документацией	Анкетирование и заполнение опросника	798 человек
	История болезни (форма 003/у)	90
	Индивидуальная карта больного	90
Общие лабораторные исследования	Клинический анализ крови и в динамике	120/190 чел./проб
	Клинический анализ мочи в динамике	90/160 чел./проб
Идентификация возбудителя	ПЦР на определение РНК/ДНК возбудителей ОРВИ и SARS-CoV-2 (соскоб из носоглотки)	300/590 чел./проб
Иммунный статус	Определение содержания сывороточного ИЛ-8, пг/мл	116/182 чел./проб 30 здоровых
	Исследование интерферонового статуса (сывороточный, индуцированный, спонтанный ИФН-α, сывороточный, индуцированный, спонтанный ИФН-γ, пг/мл)	119/208 чел./проб 30 здоровых
	Определение субпопуляций Т и В-лимфоцитов: CD3+, CD4+, CD8+, CD4/CD8, CD16+, CD56+, CD19+, CD118 ⁺ , CD119 ⁺	75/101 чел./проб
	IgA, IgM, IgG, г/л	60/129 чел./проб
Местный иммунитет	Исследование секреторного ИЛ-8, пг/мл	116/202 чел./проб
	Исследование секреторного Ig A, пг/мл	99/168 чел./проб
Статистическая обработка материала	Математическая обработка методами описательной, параметрической и непараметрической статистики с использованием программы MSExcel и коэффициента непараметрической корреляции Спирмена.	Все показатели

Исследования клинических анализов крови и мочи проводили на базе клинической лаборатории ФГКУ «1586 ВКГ» МО РФ.

Молекулярно-генетический метод – полимеразная цепная реакция (ПЦР) для идентификации возбудителей респираторной инфекции – проводился с помощью тест-системы «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия).

Исследование популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитофлюориметрии на цитофлюориметре EPICS XL («Beckman Coulter», США). Исследование иммунного статуса проводилось в ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов А, М, G проводили на полуавтоматическом анализаторе, предназначенном для иммунотурбидиметрического анализа и оснащённого проточной кюветой («Rayto Life and Analytical Sciences Co., Ltd.», КНР), а концентрации секреторных ИЛ-8, IgA и сывороточного ИЛ-8 определялись в биологических средах методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи НПО «Протеиновый контур».

Анализ спонтанного, сывороточного, индуцированного ИФН- α и - γ и степень угнетения ИФН-статуса в пробах цельной крови (ИФН-подобную активность сыворотки крови и надосадочной жидкости культур клеток крови, инкубированных в среде с добавлением фитогемагглютинина (ФГА) или вируса болезни Ньюкасла (ВБН), а также без индукции), концентрации ИФН- α и - γ в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли на базе лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России.

Статистический анализ результатов проводился в программе Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft). Для оценки динамики параметров (физикальные данные пациентов, результаты параклинических исследований) использовали критерий Уилкоксона, а множественные межгрупповые сравнения - с использованием критерия Крускала-Уоллиса; при обнаружении различия нескольких выборок дополнительно применяли критерий Данна. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистический анализ проводили в соответствии с методиками, применяемыми в медико-биологической статистике [Гржибовский, А.М. 2016].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-лабораторная характеристика основной группы наблюдения

Основная группа наблюдения составила 90 пациентов в возрасте от 18 до 25 лет, средний возраст $20,5 \pm 0,3$ лет. Все пациенты были госпитализированы по эпидемиологическим показаниям в первые 48 часов от начала заболевания, с легкими и средними формами ОРВИ. Общая продолжительность госпитализации составила в среднем 5-6 дней ($5,6 \pm 0,3$).

Этиология ОРВИ была расшифрована у 56 человек (62,1%), а у 34 (37,9%) больных возбудитель не идентифицирован. Лидирующую позицию среди идентифицированных занимали грипп – 22 чел. (24,4%) и аденовирусная инфекция – 20 (22,2%). Вакцинопрофилактика в преддверии эпидемического сезона была выполнена 31 (34,4%) больному ОРВИ, из них грипп выявлен у 8 (25,8%) человек. За период наблюдения осложненного течения гриппа не зарегистрировано. Подробная этиологическая структура ОРВИ у госпитализированных больных представлена на рисунке 1.



Рисунок 1. Этиологическая структура ОРВИ

При сравнении клинической картины пациентов из основной группы наблюдения отмечено, что течение гриппа и аденовирусной инфекции схожи, однако выявлены достоверные различия по клиническим симптомам. Так, у пациентов с гриппом чаще регистрировались осиплость голоса и повышение температуры тела более $38,5^{\circ}\text{C}$, при аденовирусной инфекции чаще наблюдался субфебрилитет. Анализ лабораторных особенностей показал, что у больных неосложненными формами ОРВИ отсутствовали специфические отклонения в клиническом анализе крови, а у пациентов с гриппом выявлено значимое повышение уровня моноцитов ($12,57 \pm 4,96$). Сравнительный анализ цитокинового статуса выявил тенденцию к повышению уровня сывороточного ИФН- α у больных с гриппом по сравнению с пациентами с АДВИ и ОРВИ неуточненной этиологии.

Корреляционный анализ выявил статистически значимые корреляции интерферонового статуса с лихорадкой, катаральным синдромом, интоксикацией. При этом установлены достоверные разнонаправленные корреляционные взаимосвязи клинических проявлений с показателями иммунного статуса. Так, цитотоксические лимфоциты имеют выраженную обратную корреляцию с повышением температуры тела $<38^{\circ}\text{C}$ ($r = -0,6$) и миалгией ($r = -0,62$); NK - выраженную корреляцию с систолическим давлением ($r = 0,5$), а NK-Т-клетки – прямую корреляцию с показателем ЧСС ($r = 0,57$) и обратную корреляцию с температурой ($r = -0,53$), заложенностью носа ($r = -0,53$), першением в горле ($r = -0,66$), с наличием зуда и отека в носу ($r = -0,75$).

Состояние иммунного статуса и интерфероновой системы у условно здоровых лиц, формирующих организованные коллективы

Учитывая ранее полученные данные о снижении адаптивного иммунитета в первые 6 месяцев воинской службы [Львов Д.К., 2014; Del Valle Mendoza, 2015; Николенко Е.Е., 2015], нами была сформирована группа условно здоровых ($n=30$) для корректного анализа исследуемых иммунологических параметров.

По результатам расширенного иммунологического исследования у условно здоровых, формирующих временные организованные коллективы, выявлено угнетение продукции индуцированного ИФН- α I степени выраженности, снижение уровней секреторного IgA, естественных киллеров и Т-хелперов при отсутствии жалоб и клинических проявлений ОРВИ. Средние показатели индуцированного ИФН- α у группы условно здоровых были ниже общепринятых референсных значений и составили 200 пг/мл.

По результатам обследований в группе условно здоровых определены референсные значения показателей иммунного и интерферонового статусов для адекватной оценки динамики исследуемых параметров у больных ОРВИ из организованных воинских коллективов.

Оценка клинической и иммуномодулирующей эффективности различных схем лечения ОРВИ

В зависимости от вида противовирусной терапии пациенты были случайным образом распределены в 3 группы. Во всех группах выраженность клинической картины ОРВИ до начала лечения не имела достоверных различий. Проведена оценка клинической и иммуномодулирующей эффективности назначенных схем терапии ОРВИ в зависимости от исходного уровня индуцированного ИФН- α .

При сравнительном анализе длительности симптомов ОРВИ в подгруппе с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- α выявлено значимое сокращение длительности кашля в группе 1 по отношению к группе 2 ($p<0,05$) на фоне более длительно сохраняющихся симптомов интоксикации (слабости, снижение аппетита, головной боли) по сравнению с группами 2 и 3 ($p<0,05$). У пациентов с исходной депрессией индуцированного ИФН- α в группе 2 дольше сохранялась заложенность носа ($p<0,05$) и наблюдалась тенденция к более длительному сохранению кашля по отношению к другим группам сравнения. В группе с комбинированной терапией рекомбинантным ИФН- α -2b отмечалось сокращение длительности охриплости, особенно по сравнению с больными, получавшими умифеновир ($p<0,05$).

При сравнительной оценке выявлена иммуномодулирующая эффективность комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- α -2b, что подтверждается стабилизацией интерферонового статуса в подгруппе с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- α (его уровень до лечения $404,2\pm30,6$ пг/мл и после – $214,0\pm21,1$ пг/мл) либо тенденцией к нормализации количества индуцированного ИФН- α в подгруппе с исходно низким его уровнем (до лечения $105,6\pm12,8$ пг/мл, после терапии – $169,8\pm22,8$ пг/мл) при нарастании концентрации секреторного ИЛ-8 до $64,9\pm10,7$ пг/мл и секреторного Ig A до $5,0\pm1,5$ пг/мл в подгруппе с исходно низким уровнем индуцированного ИФН- α менее 200 пг/мл (Рисунок 2).

В группе 2 с применением рекомбинантного ИФН- α -2b только в суппозиториях наблюдалось большее количество пациентов с аденовирусной инфекцией (36,7%). Показатели интерферонового статуса по исходному уровню индуцированного ИФН- γ были несколько ниже, чем в группах сравнения. Отмечена иммуномодулирующая эффективность терапии рекомбинантным ИФН- α -2b в виде ректальных суппозиториях, сопровождающаяся стабилизацией интерферонового статуса в подгруппе с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- α (уровень до лечения $347,6\pm22,7$ пг/мл, а после лечения – $229,4\pm24,8$ пг/мл) и достоверным снижением сывороточного ИФН- α до условной нормы ($1,8\pm0,5$ пг/мл). (Рисунок 3).

Иммуномодулирующий эффект терапии ИФН I типа (Рисунок 3) подтверждается тенденцией к нормализации концентрации индуцированного ИФН- α в подгруппе с исходно низким его уровнем (до лечения $115,2\pm7,9$ пг/мл, а после – $141,9\pm19,1$ пг/мл), что сочеталось с нарастанием концентрации секреторного ИЛ-8 до $56,6\pm8,2$ пг/мл и секреторного Ig A до $3,1\pm1,1$ пг/мл в период ранней реконвалесценции (показатели остаются выше условной нормы).

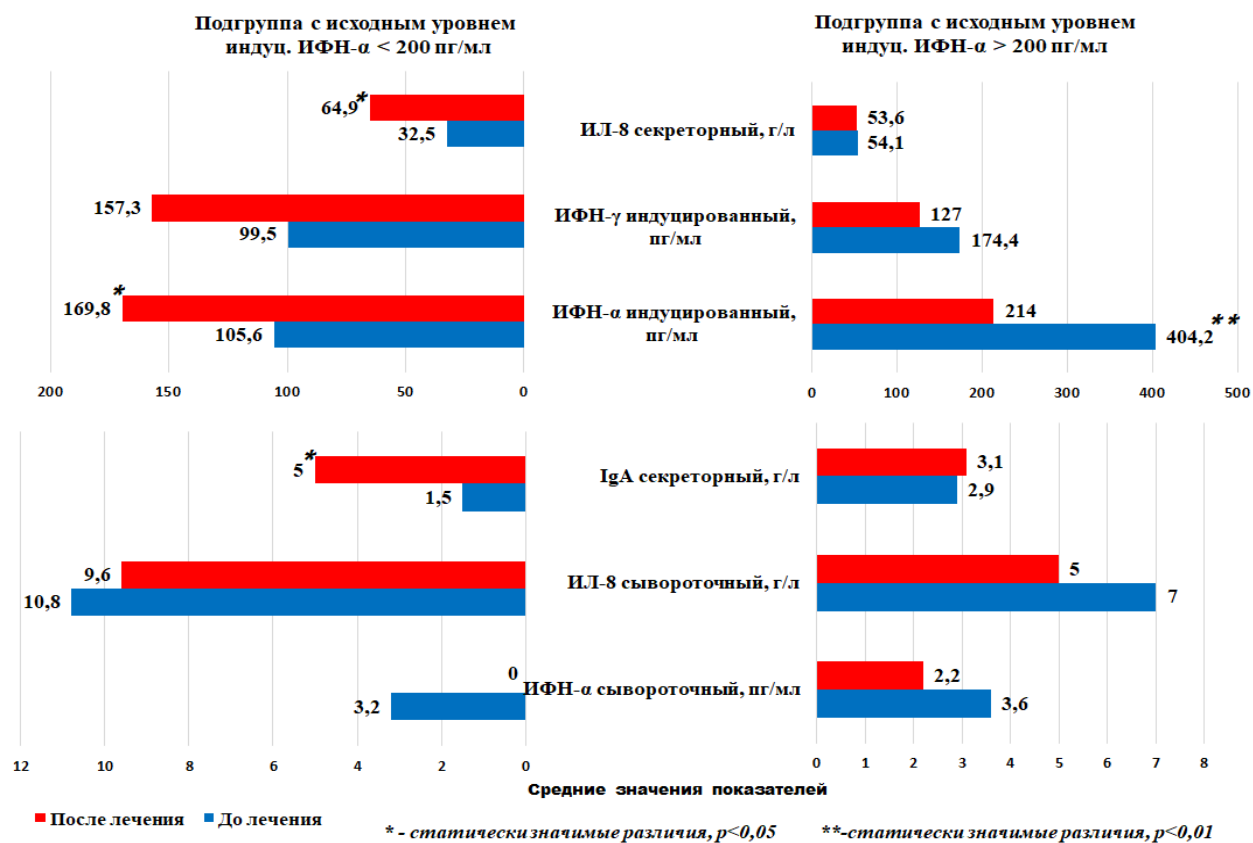


Рисунок 2. Динамика значимых иммунологических параметров в группе 1

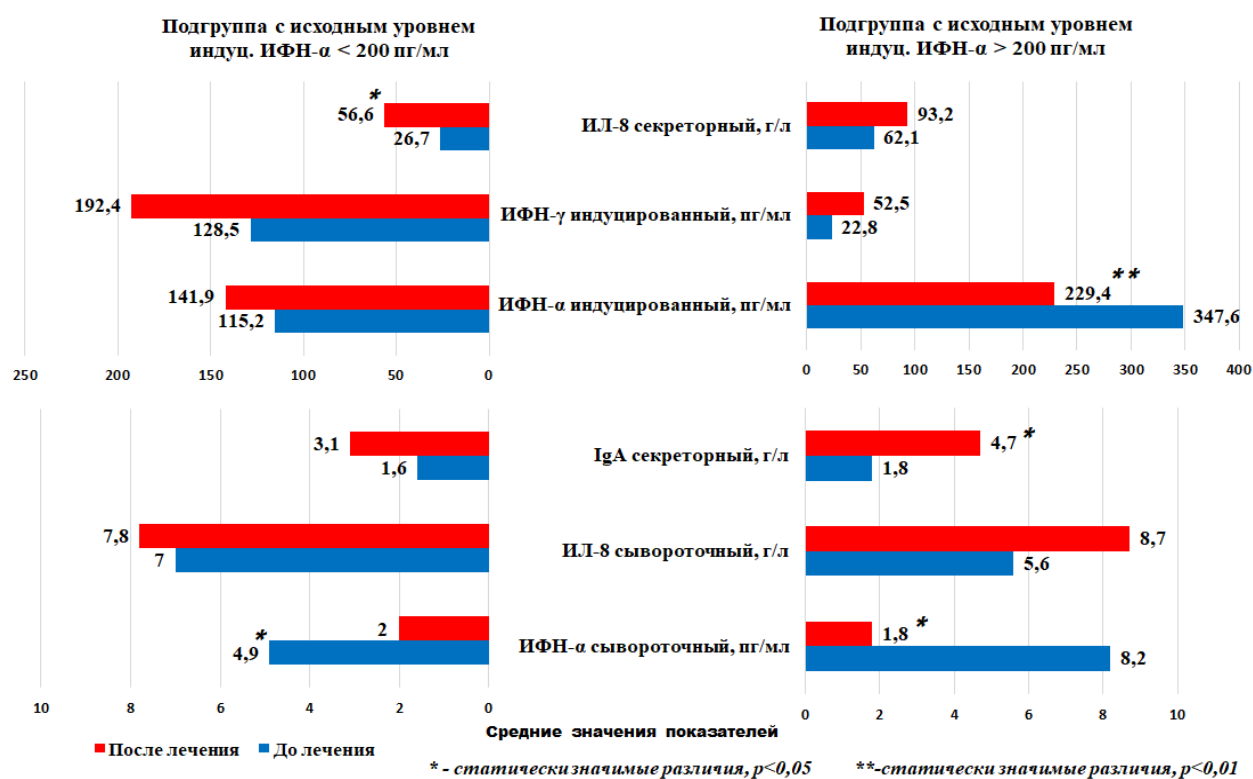


Рисунок 3. Динамика значимых иммунологических параметров в группе 2

В группе больных, принимавших умифеновир, в подгруппе с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- α отмечено значимое снижение его выработки (до лечения $394,2 \pm 17,8$ пг/мл и после – $147,1 \pm 17,8$ пг/мл), уменьшение уровня сывороточного ИФН- α до условной нормы ($1,4 \pm 0,4$ пг/мл) и увеличение концентрации секреторного Ig A до $5,7 \pm 1,8$ г/мл. В подгруппе с исходно низким уровнем индуцированного ИФН- α наблюдалась тенденция к незначительному нарастанию его концентрации в периоде ранней реконвалесценции (уровень до лечения $102,3 \pm 10,0$ пг/мл, а после – $147,1 \pm 17,8$ пг/мл) и значимое повышение количества секреторного ИЛ-8 ($78,3 \pm 20,4$ г/л) (Рисунок 4). Показан низкий интерферонмодулирующий эффект умифеновира по сравнению с другими схемами терапии ОРВИ.

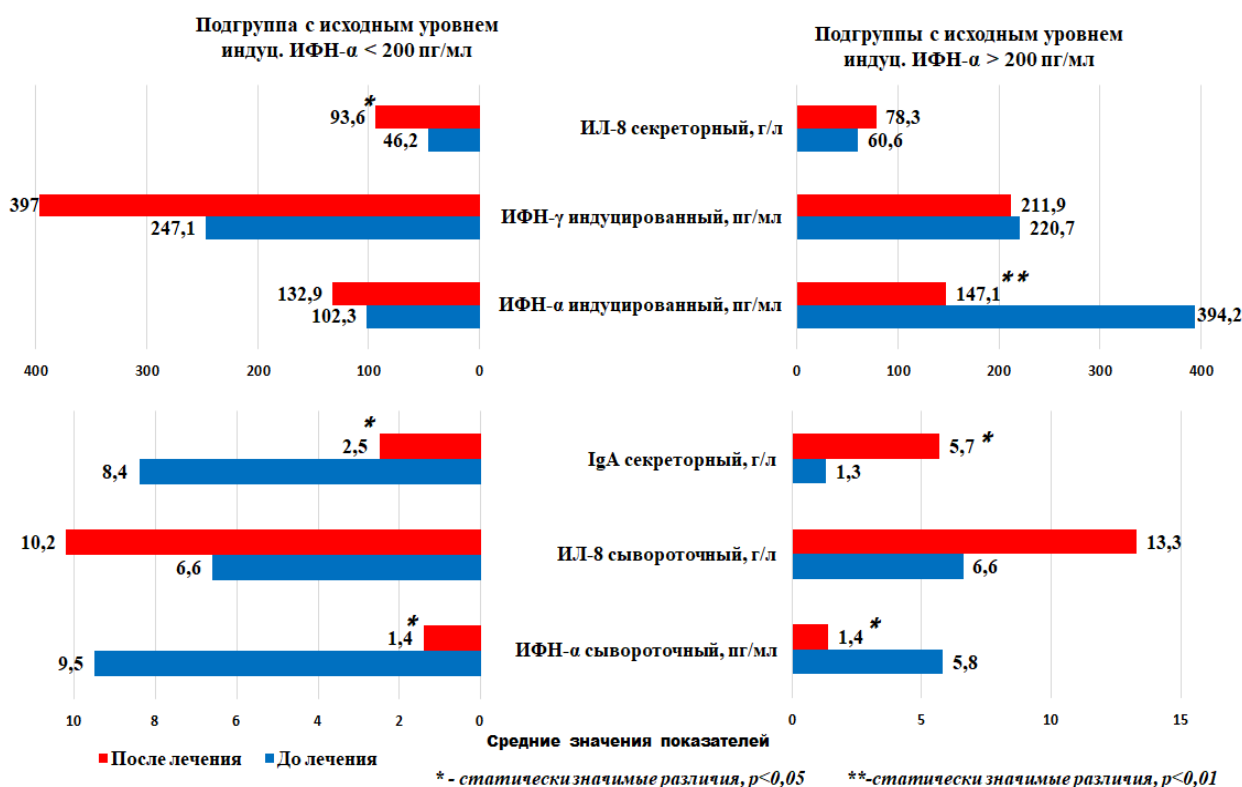


Рисунок 4. Динамика значимых иммунологических параметров в группе 3

Все пациенты хорошо перенесли лечение. Ни одного случая нежелательных явлений не установлено. Выбывших/исключенных из исследования пациентов не было. В период ранней реконвалесценции в группе 1 элиминация вирусов наблюдалась в 90% случаях (27 человек), в группе 2 - 70% (21 пациент), в группе 3 - 83,3% (25 человек).

По данным катамнеза у пациентов, получавших рекомбинантный ИФН- α -2b, независимо от схемы приема, в течение 3 месяцев не было зарегистрировано случаев вторичного инфицирования, в группе приема умифеновира зарегистрирован только 1

случай повторной госпитализации пациента с аденовирусной инфекцией через 8 дней после выписки.

Динамика показателей иммунного статуса у больных ОРВИ

У больных ОРВИ проведен сравнительный анализ параметров иммунного статуса в динамике (Рисунок 5). В основной группе наблюдения по сравнению с условно здоровыми выявлены достоверное снижение уровня CD3+, CD4+, CD19+ и значимое повышение уровня CD16+, CD118+, CD119+. Увеличение уровня субпопуляций лимфоцитов у больных ОРВИ указывает на избыточную функциональную активность Т-хелперов, нормальных киллеров при снижении уровня В-лимфоцитов. Респираторные инфекции, независимо от этиологии, запускают усиление продукции интерферонов I и III типов и повышение количества Т-лимфоцитов, несущих рецепторы к CD118+, CD119+.

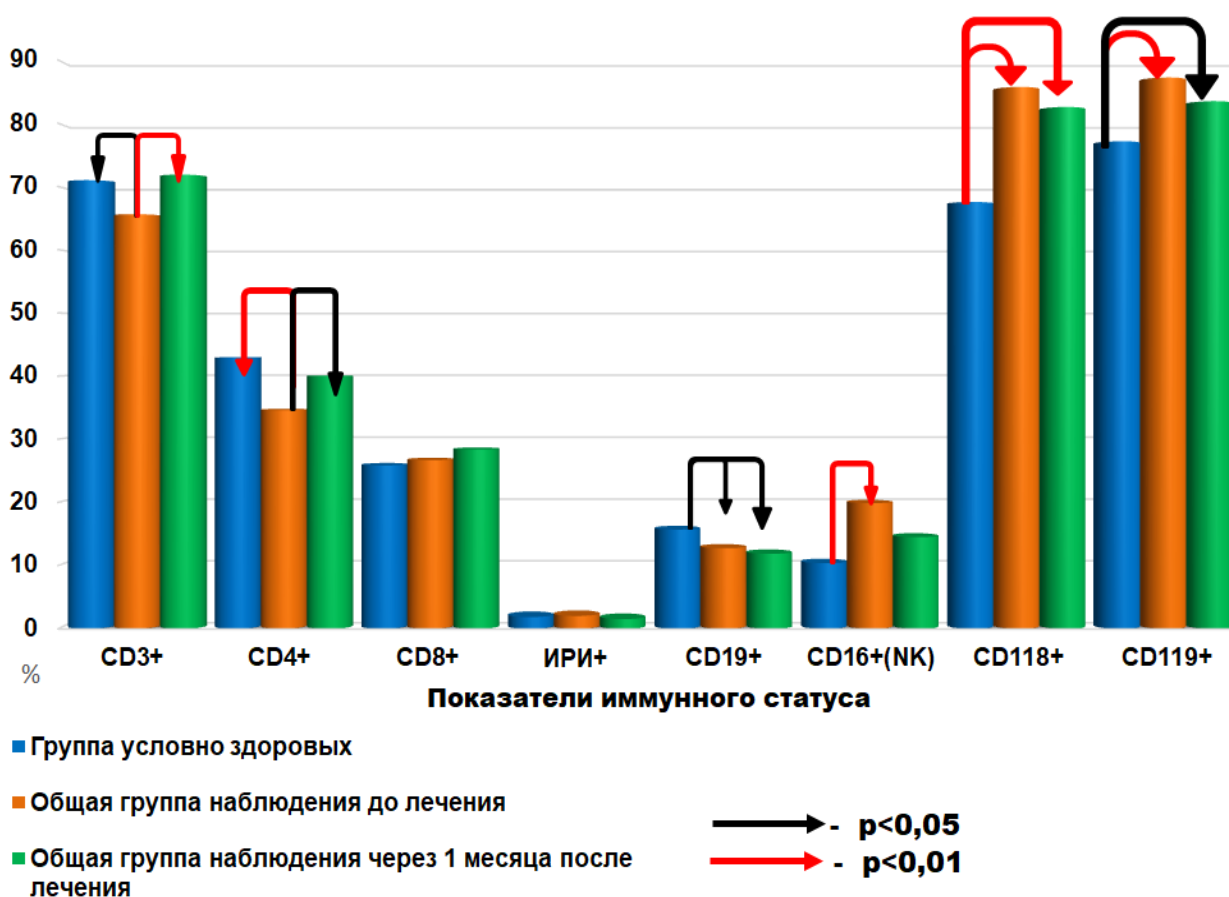


Рисунок 5. Показатели иммунного статуса

При анализе динамики параметров иммунного статуса через 1 месяц после выписки отмечено достоверное повышение уровней Т-лимфоцитов (CD3+ до $71,88 \pm 5,25$), Т-хелперов (CD4+ до $40,00 \pm 6,35$), с тенденцией к нормализации Т-лимфоцитов, несущих рецепторы к ИФН- α и - γ (CD118+ = $82,58 \pm 4,83$; CD119+ = $83,50 \pm 5,70$) при сохранении достоверно сниженного количества В-лимфоцитов (CD19+ = $11,87 \pm 2,98$).

Разработка алгоритма тактики ведения ОРВИ в организованных коллективах

Полученные данные в ходе настоящего исследования позволили предложить алгоритм ведения пациентов с ОРВИ и тактики неспецифической профилактики контактных в эпидемический сезон в организованных коллективах (Рисунок 6).

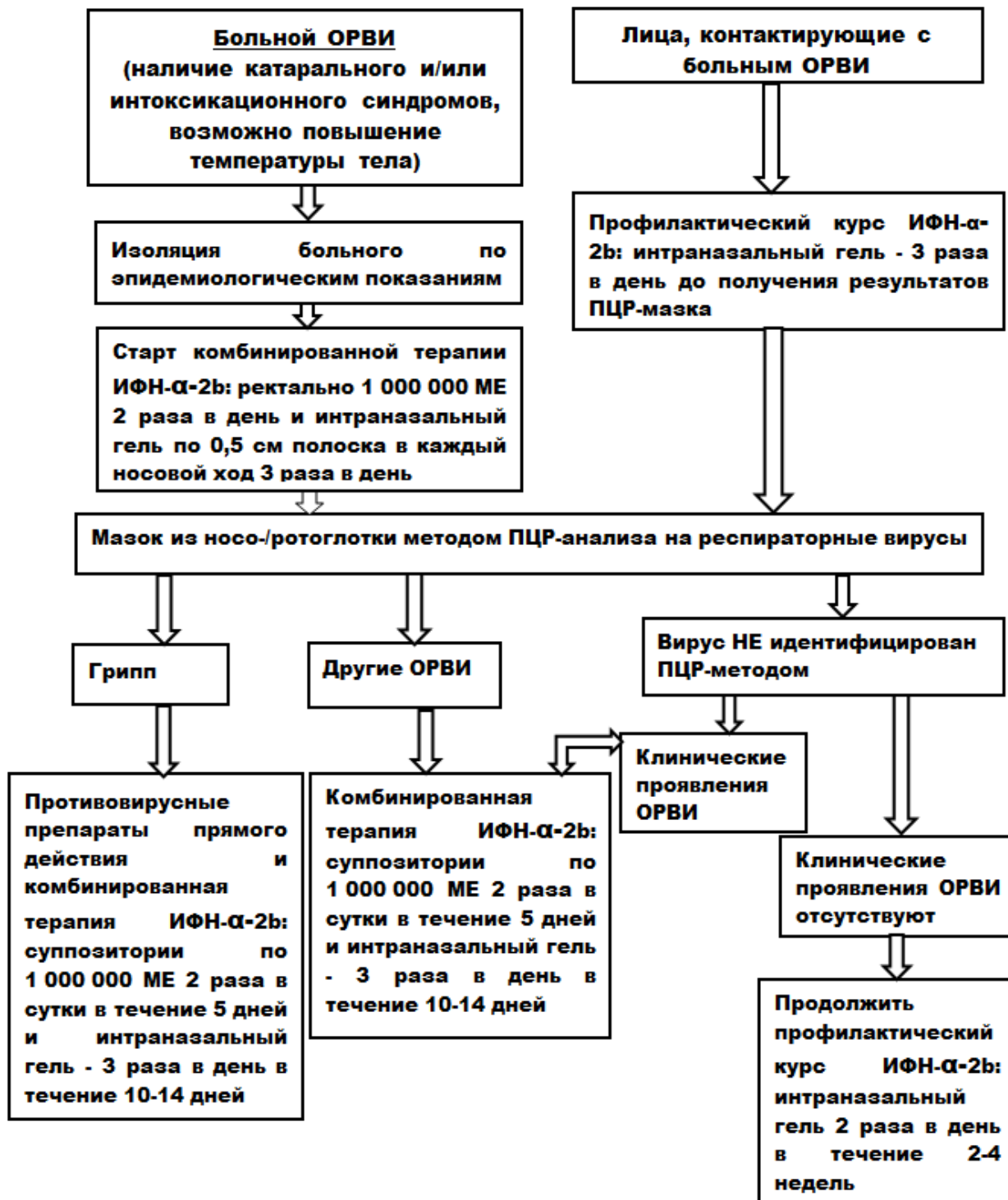


Рисунок 6. Алгоритм тактики ведения больных ОРВИ и контактных лиц в условиях организованного коллектива в эпидемический сезон.

При выявлении больного с симптомами ОРВИ в условиях закрытого организованного коллектива в первую очередь необходимо изолировать его, взять мазок из носо- и ротоглотки методом ПЦР с целью идентификации возбудителя респираторной инфекции, начать прием комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- α -2b (Виферон) по схеме: суппозитории 1 000 000 МЕ 2 раза и интраназальный гель – полоска не более 0,5 см на поверхность слизистой оболочки носа 3 раза в день.

При выявлении гриппа на фоне начатой комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- α -2b (гель + суппозитории) обязательно назначение этиотропного лечения препаратами ингибиторов нейраминидазы или ингибиторов эндонуклеазы.

Пациентам с другой этиологией ОРВИ назначается комбинация ректальной и назальной форм рекомбинантного ИФН- α -2b (Виферон) по схеме: ректально суппозитории по 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней и интраназально гель – полоска не более 0,5 см на поверхность слизистой оболочки носа 3 раза в день в течение 10-14 дней.

Всем контактирующим лицам необходимо проведение исследования мазка из носо- и ротоглотки методом ПЦР и назначение профилактического курса топической формой рекомбинантного ИФН- α -2b (Виферон) в виде геля – полоской не более 0,5 см на поверхность слизистой оболочки носа 2 раза в день в течение 2-4 недель.

Полученные результаты исследования позволили сформулировать выводы и практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. Этиология заболевания в структуре ОРВИ в основной группе наблюдения идентифицирована в 62,1% случаев, при этом чаще зарегистрированы грипп (39,3%) и аденовирусная инфекция (35,6%); вакцинированы от гриппа были 34,4% больных, что указывает на недостаточный охват вакцинацией лиц призывного возраста; не удалось идентифицировать возбудитель в 37,9% случаев. ОРВИ у данной когорты пациентов протекает с характерными клиническими особенностями, свойственными определенному этиологическому возбудителю.
2. У трети условно здоровых лиц, формирующих временные организованные коллективы, в первые 3 месяца выявлена дезадаптация иммунного ответа, лабораторными критериями которого являются: угнетение интерферонового статуса I степени со значимо сниженной продукцией индуцированного ИФН- α до 200 пг/мл, снижение уровней CD4+, CD16+, CD118+ и CD119+.

3. У всех больных с неосложненными формами ОРВИ установлено нарушение интерфероногенеза: угнетение интерферонового статуса различной степени выраженности, увеличение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к ИФН- α , - γ (CD118+, CD119+), Т-хелперов, несущих рецептор к ИФН- γ (CD4+CD119+), а также повышение уровня сывороточного и спонтанного ИФН - γ при значимом снижении его индуцированного количества.
4. У больных ОРВИ в организованных воинских коллективах выявлено значимое нарушение как мукозального, так и системного иммунитета с увеличением количества секреторного и сывороточного ИЛ-8, секреторного Ig A, повышением уровней CD16+, CD118+, CD119+ при достоверном снижении уровней CD3+, CD4+, CD19+.
5. Показана одинаковая клиническая эффективность применяемых схем лечения ОРВИ. Выявлен интерферонмодулирующий эффект комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- α -2b (интраназальный гель + суппозитории), который характеризуется, независимо от этиологии болезни, повышением количества индуцированного ИФН- α при его исходной депрессии и снижением – при исходной гиперпродукции.
6. Научно обоснована терапевтическая и профилактическая эффективность комбинированной схемы терапии рекомбинантным ИФН- α -2b (интраназальный гель + суппозитории), что позволило разработать алгоритм тактики ведения больных ОРВИ в организованных коллективах в эпидемический сезон.

Практические рекомендации

В рутинной практике для диагностики острых респираторных инфекций в организованных коллективах целесообразно использовать высокочувствительные методы идентификации возбудителей (ПЦР).

На фоне обязательной вакцинации от гриппа рекомендуется в эпидемический сезон использовать в организованных коллективах разработанный и научно обоснованный алгоритм лечения больных ОРВИ и тактику неспецифической постконтактной профилактики.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации

Полученные результаты исследований в работе позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- необходимы исследования для изучения клинико-иммуногенетических аспектов респираторных вирусных инфекций, особенно сочетанной этиологии;

- рекомендуется динамический мониторинг состояния иммунного статуса, включая интерфероновую систему, у лиц из организованных коллективов с учетом возраста, сезонности респираторных инфекций и климатических условий;

- с целью совершенствования профилактических мероприятий и терапевтических подходов в условиях организованного коллектива целесообразно провести подбор оптимальных доз препаратов с противовирусным и патогенетическим механизмом действия и разработать различные схемы лечения ОРВИ.

Список публикаций по теме диссертации работ

1. Понежева Л.О. Особенности течения острых респираторных заболеваний у больных с атопиями. / Л.О. Понежева, Ж.Б. Понежева, **А.Н. Купченко** // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 6 (26). – С. 57-62. *
2. Понежева Ж.Б. Респираторные вирусные инфекции в группе часто и длительно болеющих людей с атопиями. / Понежева Ж.Б., **Купченко А.Н.**, Понежева Л.О. // В книге: Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2015. – С. 273.
3. **Купченко А.Н.** Клиническая эффективность стандартных противовирусных препаратов в лечении больных острыми респираторными вирусными инфекциями с осложнениями. / А.Н. Купченко, Ж.Б. Понежева, В.Б. Ромейко // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 6. – С. 48-51. *
4. **Купченко А.Н.** Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ. / А.Н. Купченко, Ж.Б. Понежева // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т. 6. – № 1 (27). – С. 6-12. *
5. **Купченко А.Н.** Влияние противовирусных и иммуномодулирующих препаратов на продукцию интерфероноподобных факторов in vivo и ex vivo у больных ОРВИ с бактериальными осложнениями. / А.Н. Купченко, Ж.Б. Понежева, С.Б. Яцышина, В.В. Малеев, С.В. Краснова, Т.И. Попова, А.Ю. Нуртазина, О.В. Калюжин // Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14. – № 3. – С. 75-81. *
6. Понежева Ж.Б. Грипп и иммунопрофилактика. / Ж.Б. Понежева, **А.Н. Купченко** // Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14. – № 4. – С. 71-79. *
7. Понежева Ж.Б. Клинико-иммунологические особенности у пациентов с рецидивирующими респираторными заболеваниями. / Ж.Б. Понежева, **А.Н. Купченко** // Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14. – № 1. – С. 233-234. *
8. **Купченко А.Н.** Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ. / А.Н. Купченко, Ж.Б. Понежева // Журнал международной медицины. – 2016. – Т. 2. – № 19. – С. 51.
9. **Купченко А.Н.** Оценка эффективности различных схем терапии у больных ОРВИ. / А.Н. Купченко, Ж.Б. Понежева // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15. – № 1. – С. 150-151. *
10. Понежева Ж.Б. Клиническая эффективность умифеновира при острых респираторных вирусных инфекциях. / Ж.Б. Понежева, Л.О. Понежева, **А.Н. Купченко**, М.М. Гультеяев. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 5. – С. 28-33. *
11. Калюжин О.В. Клиническая и интерферон-модулирующая эффективность комбинации ректальной и топической форм интерферона-α2b при острых

- респираторных инфекциях. / О.В. Калюжин, Ж.Б. Понежева, **А.Н. Купченко**, А.Н. Шувалов, Т.С. Гусева, О.В. Паршина, В.В. Малиновская, В.Г. Акимкин // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 11. – С. 48-54. *
12. Понежева Ж.Б. Интерфероны и противовирусный иммунитет. / Ж.Б. Понежева, **А.Н.Купченко**, И.В. Маннанова, А.В. Горелов // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 14. – С. 14-21.
13. Понежева Ж.Б. Клинико-иммунологическая эффективность комбинации ректальной и интраназальной форм рекомбинантного интерферона альфа-2b в терапии острых респираторных вирусных инфекций. / Ж.Б. Понежева, **А.Н. Купченко**, Л.О. Понежева, Т.С. Гусева, О.В. Паршина, В.В. Малиновская, А.В. Караулов // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2. – № 8–2. – С. 62-66. *
14. Понежева Ж.Б. Интерфероны и противовирусный ответ: эффективная фармакотерапия. / Ж.Б. Понежева, **А.Н. Купченко**, И.В. Маннанова, А.В. Горелов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – № 1. – С. 14.
15. **Купченко А.Н.** Комбинация различных форм рекомбинантного интерферона-альфа-2b в терапии ОРВИ. / А.Н. Купченко, Ж.Б. Понежева // В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Материалы X Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2018. – С. 118.
16. **Купченко А.Н.** Применение рекомбинантного интерферона-альфа-2b в терапии ОРВИ. / А.Н. Купченко, Ж.Б. Понежева, С.В. Шабалина // В сборнике: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Материалы XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2019. С. 107.
17. **Купченко А.Н.** Особенности течения ОРВИ у невакцинированных больных. / А.Н. Купченко, Ж.Б. Понежева // В книге: Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема – вчера, сегодня, завтра. Материалы X Всероссийской научно-практической конференции под ред. В.И. Покровского. – 2019. – С. 15.
18. **Купченко А.Н.** Клинико-лабораторные особенности неосложненных форм ОРВИ. / А.Н. Купченко, Ж.Б. Понежева // В книге: Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы. Материалы конференции. – 2019. – С. 23.
19. **Купченко А.Н.** Комбинация различных форм рекомбинантного интерферона альфа-2b в терапии ОРВИ. / А.Н. Купченко, А.А. Гришаева, Ж.Б. Понежева // В книге: Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы. Материалы конференции. – 2019. – С. 24.
20. **Купченко А.Н.** Эффективность различных схем противовирусной терапии ОРВИ. / А.Н. Купченко // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2019. – С. 106.
21. **Купченко А.Н.** Оценка эффективности применения рекомбинантных интерферонов в лечении ОРВИ. /А.Н. Купченко, Ж.Б. Понежева // В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Под ред. В.И. Покровского. // Москва, – 2020. – С. 119.

22. Турапова А.Н. Состояние интерферонового статуса у больных ОРВИ в зависимости от схем терапии. / А.Н. Турапова, Ж.Б. Понежева, С.В. Николаева, О.С. Астрина // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. – 2022. – С. 164.

* поименованы в перечне ВАК

Список сокращений

АДВИ	-	аденовирусная инфекция
ИЛ-8	-	интерлейкин-8
ИРИ	-	иммунорегуляторный индекс
ИФА	-	иммуноферментный анализ
ИФН	-	интерферон
ИФН- $\alpha 2b$	-	интерферон-альфа-2b
ОРВИ	-	острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
РФ	-	Российская Федерация
ЧСС	-	частота сердечных сокращений
CD3+	-	Т-лимфоциты
CD4+	-	Т-хелперы
CD8+	-	цитотоксические лимфоциты
CD16+ (NK-клетки)	-	естественные киллеры
CD19+	-	В-лимфоциты
CD 56+ (NK-Т-клетки)	-	Т-лимфоциты, несущие маркеры NK- клеток
CD118+	-	Т-лимфоциты несущие рецепторы к ИФН- α
CD119+	-	Т-лимфоциты несущие рецепторы к ИФН- γ
IgA	-	иммуноглобулин А
IgM	-	иммуноглобулин М
IgG	-	иммуноглобулин G
sIgA	-	секреторный иммуноглобулин А