

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ, ПАРАЗИТОЛОГИЯ
И ТРОПИЧЕСКА МЕДИЦИНА

Д-р Иван Росенов Иванов

Въздушно капкови (респираторни)
инфекциозни болести

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане

на научна и образователна степен

“доктор по медицина”

Научна специалност 03.01.33 - Инфекциозни болести

Научен ръководител

Проф. д-р Татяна Петрова Червениякова, дмн

Официални рецензенти

Проф. д-р Цеца Георгиева Дойчинова, дм

Доц. д-р Атанас Христов Мангърров, дм

2019

София

Дисертационният труд е съдържа 116 машинописни страници и е илюстриран с 32 таблици и 12 фигури. Книгописът включва 247 литературни източника, от които 40 на кирилица и 207 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина при Медицински университет – София на 29 ноември 2018 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 10.04.2019 г. от 14.00 часа в аудитория на СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“, пред научно жури в състав:

Проф. д-р Цеца Георгиева Дойчинова, дм

Доц. д-р Атанас Христов Мангъров, дм

Доц. Ивайло Иванов Еленков, дм

Доц. Олиана Борисова Бойкинова, дм

Доц. Андрей Иванов Петров, дм

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ – София и са на разположение на интересуващите се в СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“, гр. София.

СЪДЪРЖАНИЕ

1.ВЪВЕДЕНИЕ	7
2.ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	9
3.МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	10
4.РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ	14
4.1 Пациенти с доказани грипни вируси	14
4.1.1 Разпределение на пациентите по пол и възраст	14
4.1.2 Клинични симптоми и усложнения при различните подтипове грипни вируси	15
4.1.3 Сравнителен анализ на клиничните симптоми при различните подтипове грипни вируси	17
4.1.4 Сравнителен анализ на усложненията при различните подтипове грипни вируси	18
4.1.5 Етиологично лечение с невраминидазни инхибитори при пациентите с грип – клинични симптоми и усложнения	19
4.1.6 Микробиологична диагностика	23
4.1.7 Среден болничен престой	23
4.2 Пациенти с респираторни вирусни заболявания, различни от грип	23
4.2.1 Етиологични данни, разпределение по пол и възраст	24
4.2.2 Клинични симптоми и усложнения	26
4.2.3 Микробиологично изследване на гърлен секрет, болничен престой	28
4.2.4 RS вирусни инфекции – разпределение по пол, възраст, клинични симптоми	29
4.3 Отрицателни за изследваните респираторни вируси пациенти	31
4.3.1 Разпределение на пациентите по пол и възраст	31
4.3.2 Клинични симптоми и усложнения	32
4.3.3 Данни от микробиологично изследване	34
4.3.4 Среден болничен престой	34

4.4	Сравнителен анализ на изследваните групи	34
4.4.1	Пол и възраст	34
4.4.2	Клинични симптоми	36
4.4.3	Усложнения	38
4.4.4	Болничен престой	40
5.	ОБСЪЖДАНЕ	42
6.	ИЗВОДИ	48
7.	ПРИНОСИ	49
8.	ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	50

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

АКР	алкално – киселинно равновесие
ВНР	вируснеутрализираща реакция
ВСМ	вродени сърдечни малформации
ГДП	горни дихателни пътища
ГИТ	гастроинтестинален тракт
ДДП	долни дихателни пътища
ДНК	дезоксирибонуклеинова киселина
ЕЕГ	електроенцефалограма
ЕКГ	електрокардиограма
КАТ	компютърна аксиална томография
КМИ	клетъчно – медиран имунитет
НИ	невраминидазен инхибитор
НФС	назофарингеален смив
ОРВЗ	остри респираторни вирусни заболявания
ОРЗ	остри респираторни заболявания
ПКК	пълна кръвна картина
РЕС	ретикуло-ендотелна система
РЗХ	реакция задръжка на хемаглутинация
РНК	рибонуклеинова киселина
РСК	реакция свързване на комплемента
САЩ	съединени американски щати
СБАЛИПБ	специализирана болница за активно лечение на инфекциозни и паразитни болести
СБАЛДБ	специализирана болница за активно лечение на детски болести
СЗО	световна здравна организация
СМРД	синдром на менинго-радикулерно дразнене
СНР	сухожилни надкостни рефлекс
СПИН	синдром на придобита имунна недостатъчност
ССС	сърдечно-съдова система
СУЕ	скорост на утаяване на еритроцитите
ТПРИ	тежко протичащи респираторни инфекции
УНГ	уши – нос – гърло

ХИВ	човешки вирус на имунен дефицит
ЦНС	централна нервна система
ЯМР	ядреномагнитен резонанс
ADEM	остър демиелинизиращ енцефаломиелит/енцефалопатия
AdV	аденовирус
ANE	остра некротизираща енцефалопатия
CDC	център за контрол и превенция на заболяванията
CoV	коронавирус
СРК	креатин фосфокиназа
СТ	компютърен томограф
ELISA	ензимно свързан имуносорбентен тест
GCS	скала на комата на Glasgow
HA	хемаглютинин
HMPV	човешки метапневмовирус
HN	хемаглютинин-невраминидаза
ICM	имунохроматографски метод
IFA	имунофлуоресцентна методика на изследване
LP	лумбална пункция
MERS	респираторен синдром на близкия изток
MRI	ядреномагнитен резонанс
NA	невраминидаза
NAI	невраминидазен инхибитор
PCR	полимеразно-верижна реакция
PIV	парагрипен вирус
Real Time RT-PCR	полимеразно-верижна реакция в реално време с използване на ензим обратна транскриптаза
RNP	рибонуклеопротеин
RSV	респираторно-синцитиален вирус
RT-PCR	полимеразно-верижна реакция в реално време
RV	риновирус
SARS	тежък остър респираторен синдром
USA	съединени американски щати
WHO	световна здравна организация

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Грипът е познат на човечестото от хилядолетия. Причинявайки епидемии и пандемии грипният вирус, заедно със съпътстващите го респираторни вируси, циркулират в човешката популация и водят до развитие на остри заболявания с различна тежест, които са съществен проблем на съвременната медицина. Освен влошеното здравословното състояние те дават отражение (върху популацията) и като причина за значителни социално-икономически проблеми за населението.

Относително малък брой автори в световната литература правят сравнение в клиничното протичане и усложненията при грип и другите респираторни вируси. Още по-рядко са описани сходствата и различията в хода на заболяване и наличието на усложнения при различните щамове грипни вируси.

Съвременните молекулярно-биологични техники за вирусологично изследване (Real Time RT-PCR) намират все по-широко приложение в клиничната практика. Те дават възможност за относително бързо поставяне на етиологична диагноза чрез използването на метод с висока чувствителност и специфичност. Това от своя страна е предпоставка за прецизиране на провежданата терапия и редуциране прекомерната употреба на антибактериални медикаменти, водеща до все по-нарастваща резистентност сред бактериалните етиологични агенти.

Съвременната медицина разполага с ефективни противовирусни медикаменти за лечение на грип, водещи до намаляване тежестта и продължителността на клиничните симптоми и скъсяване на болничния престой. Поради възникваща, макар и ниска резистентност науката е ангажирана в разработването на нови препарати за етиологична терапия на вирусните заболявания. Голямото разнообразие от антигенно различни респираторни вируси и непрекъснатата им изменчивост затруднява усилията за производство на ефективни средства за ваксинопрофилактика. Съществена е необходимостта от разработка на противогрипни ваксини преди всеки сезон и на моноклонални антитела срещу RSV, HMPV за профилактика на рискови групи.

Всичко това е в основата на нашето проучване, при което се проследява активно циркулацията на нововъзникнал пандемичен щам грипен вирус в постпандемичен период при хоспитализирани пациенти. Направена е оценка и сравнение в протичането, усложненията, болничния престой и ефекта от проведено лечение в

зависимост от етиологичната диагноза в период, през който пандемичният щам е съпътстван от други два щама грипни и редица други респираторни вируси. Акцент се поставя и върху респираторно-синцитиалния вирус като причинител на заболяване и хоспитализация в кърмаческа и ранна детска възраст.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1 Цел

Да се оцени клиничното протичане на грип и придружаващите го респираторни заболявания

2.2 Задачи

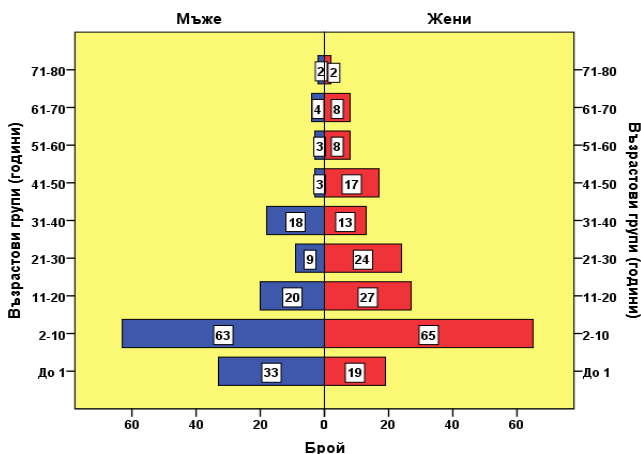
1. Етиологично потвърждаване на основните щамове грипни вируси по време на сезонна заболяемост при хоспитализирани пациенти.
2. Етиологично потвърждаване на други вирусни причинители на остри респираторни заболявания по време на сезонна заболяемост от грип.
3. Сравнителен анализ в клиничното протичане и усложненията при различните типове и подтипове грипни вируси.
4. Оценка на провежданата специфична противовирусна терапия при случаите с доказан грипен вирус.
5. Сравнителен анализ на клиничното протичане на етиологично доказаните остри респираторни вирусни заболявания и етиологично недоказаните при хоспитализирани пациенти.
6. Оценка протичането на RSV инфекция в кърмаческата и ранна детска възраст
7. Оценка на микробиологичните резултати.

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1 Материали

За периода от 2013 г. до 2016 г. в СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ ЕАД, София са хоспитализирани 338 са с клинични и епидемиологични данни за грип на възраст от 1 месец до 80 години.

Фигура 1. Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи



Основно заболелите са във възрастта до една година и децата от 2 до 10 години. Те са сравними по пол. Следва възрастта от 11 до 40 години. Значително по-малко пациенти са регистрирани над 40 годишна възраст (фиг. 1).

3.2 Методи

При всички пациенти сме използвали класическите епидемиологични, клинични и лабораторни критерии за поставяне на диагнозата.

3.2.1 Клинико-епидемиологични

При пациентите включени в проучването са наблюдавани някои от основните симптоми, характерни за грип: фебрилитет, хрема, кашлица, болки по мускули и стави, по-рядко наличие на усложнения от страна на дихателна с-ма и ЦНС. Впредвид са взети и

епидемиологични данни за контакт с болни с остри респираторни заболявания.

3.2.2 Лабораторни

При пациентите с грип за потвърждение на диагнозата сме изследвали назофарингеални смивове, взети от ресничестия епител на горни дихателни пътища. Анализът на всички пациенти е извършен с Real-Time RT-PCR (Проф. Нели Корсун, завеждащ НРЛ „Грип и ОРЗ“, НЦЗПБ, София). Пробите на децата на възраст под 5 год. са тествани също за RSV, PIV, Adenovirus, Rhinovirus, HMPV чрез индивидуални Real Time RT-PCR реакции.

Полимеразно-верижната реакция (Polymerase Chain Reaction PCR) представлява *in vitro* техника за размножаване на специфични ДНК участъци. Състои се от следните етапи: 1. Екстракция (изолиране) на вирусната нуклеинова киселина; 2. При вирусите с РНК геном - обратна транскрипция (Reverse Transcription) - синтезиране на комплементарна ДНК (кДНК, cDNA); 3. Множаване (амплифициране) на кДНК с помощта на вирус-специфични олигонуклеотиди (праймери) и стабилна при нагряване ДНК полимераза. Ензимът има способността да чете оригинала в посока 3'-5' и да синтезира новата комплементарна ДНК верига в посока 5'-3', използвайки свободни dNTP като градивни блокчета. 4. Визуализиране на продуктите на PCR (ампликони). При Real Time PCR освен праймери реакционната смес включва и сонда (TaqMan® сонда) – специфичен олигонуклеотид, който се свързва към амплифицираните ДНК фрагменти между участъците на свързване на праймерите. Към 5' края на сондата е прикрепен репортер (флуорофор, излъчващ флуоресцентна светлина), а към 3' края - гасител (quencher - вещество, поглъщащо флуоресцентната светлина на репортера, когато репортерът и гасителят са близко разположени). В процеса на изграждане на новата комплементарна ДНК молекула полимеразата разгражда сондата, разделяйки репортера и гасителя. Флуоресцентната светлина на репортера не се поглъща от гасителя, а се излъчва, като лъчението се мониторира от PCR детектора по време на всеки цикъл. Амплификацията на таргетната молекула се регистрира като повишаване с времето на флуоресценцията в сравнение с фоновия сигнал. Освободените молекули на репортера се натрупват с повишаване на броя на циклите и така повишаването на

флуоресценцията е пропорционално на количеството на амплифицирания продукт.

Методът Real Time PCR позволява доказване, типирание и субтипирание на грипни вируси и др. респираторни вируси в клинични проби и се отличава с висока чувствителност и специфичност. Разграничаването на типовете А и В грипни вируси се извършва с помощта на специфични праймери и сонди от консервативен ген (М генът), докато определянето на субтипа става с помощта на праймери и сонди, специфични за участъци от гените на нуклеопротеина (NP), хемаглутинаина (HA) и невраминидазата (NA). Използваният от нас панел на Центъра за контрол на заболяванията (CDC)-Атланта, САЩ за Real Time RT-PCR позволява определяне на тип А и тип В грипни вируси, на субтипове А вируси: А(Н1), А(Н3), А(Н5) и А(Н1)рdm09, както и на генетичната линия при тип В вирусите – В/Yamagata или В/Victoria. Работи се по стандартен протокол – CDC Protocol of Real Time RT-PCR for Influenza A (H1N1). Real-Time RT-PCR реакцията се изпълнява с кит SuperScript® III Platium® One Step Quantitative RT-PCR System (Invitrogen, кат.№ 11732), който е оптимизиран за праймерите и Taqman® сондите на CDC-Атланта, САЩ. Реакцията се извършва в апарат за Real-Time PCR Chromo4™ System на фирмата Bio-Rad.

В Real-Time RT-PCR реакцията се включват положителни, отрицателни контроли и вътрешна контрола. За положителни се приемат пробите, при които кривата на флуоресценцията пресича праговата линия в рамките на 38 цикъла (Ct <38).

Стандартни клиниколабораторни изследвания са извършени при всички пациенти - пълна кръвна картина с диференциално броене и СУЕ (Д-р Иванка Габърска, завеждащ Клинична лаборатория, СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ ЕАД, София). При всички хоспитализирани е извършено микробиологично изследване на гърлен секрет (Д-р Ивелина Томова, завеждащ Микробиологична лаборатория, СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ ЕАД, София). Материалите са взети с памучен тампон и посяти на кръвен агар, два вида шоколадов агар - с изовиталекс и бацитрацин, Sabouraud и MacConkey агар. При усложнени случаи по преценка са извършвани разширени биохимични изследвания, включително изследване на ликвор, образна диагностика.

3.2.3 Статистически

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 23.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. Вариационен анализ – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.
3. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.
4. Алтернативен анализ – за сравняване на относителни дялове.
5. Точен тест на Фишер и тест χ^2 - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
6. Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк – за проверка на разпределението за нормалност.
7. Непараметричен тест на Крускал-Уолис – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.
8. Т-критерий на Стюдънт – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
9. Непараметричен тест на Ман-Уитни – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

4. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

4.1 Пациенти с доказани грипни вируси.

От изследваните 338 пациенти положителни за грипни вируси са 128 – 65 случая с грипен вирус тип А(Н1N1)pdm09, 30 случая - с грипен вирус тип А(Н3N2) и 33 пациенти с грипен вирус тип В.

Таблица 1. Разпределение на положителните за грипни вируси пациенти по възраст (n=128)

Възраст	А(Н1N1)pdm09 n=65	А(Н3N2) n=30	В n=33
До 1 г.	8	0	0
От 1 до 3 г.	15	2	1
От 3 до 18 г.	21	17	20
Над 18 г.	21	11	12

На табл. 1 наблюдаваме значително преобладаване на грипен вирус тип А(Н1N1)pdm09 във възраст до 1 г. с 8 от 65 случая и от 1 до 3 г. – с 15 случая. В диапазона от 3 до 18 г. резултатите от трите групи са сравними – 21 пациенти с грип А(Н1N1)pdm09, 17 с грипен вирус А(Н3N2) и 20 с грип тип В. При болни над 18 г. пациентите с пандемичен щам са 21 от 65 спрямо 11 от 30 случая с грип тип А(Н3N2) и 12 с грипен вирус тип В.

Таблица 2. Разпределение на положителните за грип пациенти по пол (n=128)

Грипен вирус/пол	Мъже n=57	Жени n=71
А(Н1N1)pdm09	31	34
А(Н3N2)	12	18
В	14	19

При разпределението по пол на положителните за грип случаи в двете групи са сравними (табл.2).

Таблица 3. Честотно разпределение на пациентите с грип по симптома фебрилитет (n=128)

Категории	A(H1N1)pdm09 n=65	A(H3N2) n=30	B n=33
До 37°C	0	0	0
От 37°C до 38°C	2	3	3
От 38°C до 39°C	22	12	10
Над 39°C	41	15	20

При всички пациенти положителни за грипни вируси се наблюдава повишена температура – от субфебрилна до стойности 39-40°C. Около 1/3 от случаите при всеки подтип са със стойности от 38°C до 39°C. Пациентите с фебрилитет над 39°C са около 2/3 от положителните: 41 от 65 при грип A(H1N1)pdm09 и 20 от 33 случая при грипен вирус тип B; и половината от случаите с грипен вирус тип A(H3N2) – 15 от 30 болни (табл. 3).

Таблица 4. Честотно разпределение на пациентите с грип по симптома кашлица (n=128)

Категории	A(H1N1)pdm09 n=65	A(H3N2) n=30	B n=33
Няма	6	4	2
До 3 дни	0	1	0
Над 3 дни	59	25	31

Само при 6 от 65 пациенти с грипен вирус тип A(H1N1)pdm09 не е регистрирана и липсват анамнестични данни за наличие на кашлица. При болните с грипен вирус A(H3N2) такива са 4 от 30 пациенти, а при грипен вирус тип B – 2 от 33 болни. Почти всички пациенти с доказан грип имат кашлица с продължителност над 3 дни –

59 от 65 при А(Н1N1), 25 от 30 пациенти с грипен вирус А(Н3N2) и 31 от 32 случая при грипен вирус тип В (табл. 4).

Таблица 5. Честотно разпределение на пациентите с грип по симптома хрема (n=128)

Категории	А(Н1N1)pdm09 n=65	А(Н3N2) n=30	В n=33
Няма	6	4	2
До 3 дни	7	5	1
Над 3 дни	52	21	30

По отношение на симптома хрема също така при малка част от пациентите не е регистрирана или е отчетена продължителност под 3 дни. При 52 от 65 случая с грипен вирус А(Н1N1) има хрема продължила повече от 3 дни, при грип А(Н3N2) това се наблюдава в 21 от 32 случая и при грипен вирус тип В при 30 от 33 пациенти (табл. 5).

Таблица 6. Честотно разпределение на пациентите с грип по наличие на болки по мускули и стави (n=128)

Категории	А(Н1N1)pdm09 n=65	А(Н3N2) n=30	В n=33
Няма	37	17	17
Има	28	13	16

От табл. 6 се вижда, че болките по мускули и стави при положителните пациенти са налични в приблизително половината от случаите за всеки тип от изследваните грипни вируси: 28 от 65 пациенти с грипен вирус тип А(Н1N1)pdm09, 13 от 30 случая с тип А(Н3N2) и 16 от 33 пациенти с грип тип В.

Таблица 7. Сравнителен анализ на групите с различните видове грипни вируси по категории на изследваните клинични признаци (n=128)

Показател	Тип А (H1N1)pdm09		Тип А (H3N2)		Тип В	
	n=65	%	n=30	%	n=33	%
Фебрилитет						
От 37°C до 38°C	3	4,5 ^a	3	10,0 ^a	3	9,4 ^a
От 38°C до 39°C	22	33,3 ^a	12	40,0 ^a	10	31,3 ^a
Над 39°C	40	62,1 ^a	15	50,0 ^a	20	59,4 ^a
Наличие на кашлица						
Няма	6	9,1 ^a	4	13,3 ^a	2	6,3 ^a
До 3 дни	0	0,0 ^a	1	3,3 ^a	0	0,0 ^a
Над 3 дни	59	90,9 ^a	25	83,3 ^a	31	93,8 ^a
Наличие на хрема						
Няма	6	9,1 ^a	4	13,3 ^a	2	6,3 ^a
До 3 дни	8	12,1 ^a	5	16,7 ^a	1	3,1 ^a
Над 3 дни	51	78,8 ^{ac}	21	70,0 ^a	30	90,6 ^{bc}
Болки по мускули и стави						
Няма	38	57,6 ^a	17	56,7 ^a	16	50,0 ^a
Има	27	42,4 ^a	13	43,3 ^a	17	50,0 ^a
Диспептични прояви						
Не	21	31,8 ^a	14	46,7 ^a	18	56,3 ^a
Да	44	68,2 ^a	16	53,3 ^a	15	43,8 ^a

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Сравнителният анализ на групите с различни видове грипни вируси (табл. 7) показва, че няма достоверни различия в симптомите фебрилитет, продължителност на кашлицата, болки по мускули и

стави, диспептични прояви между подтиповете пандемичен грипен вирус, грипен вирус А(Н3N2) и грипен вирус тип В. Статистически значима разлика се установява единствено по отношение на хрема с продължителност над 3 дни при сравняване на грипни вируси тип А(Н3N2) и тип В.

Таблица 8. Сравнителен анализ на групите с различните видове грипни вируси по категории на изследваните усложнения

Показател	Тип А (H1N1)pdm09		Тип А (H3N2)		Тип В	
	n=65	%	n=30	%	n=33	%
Усложнения от страна на нервната система						
Мозъчен оток	36	54,5 ^a	17	56,7 ^a	27	84,4 ^b
Менингит	1	1,5 ^a	1	3,3 ^a	1	3,1 ^a
Енцефалит	0	0,0 ^a	1	3,3 ^a	0	0,0 ^a
Фебрилни гърчове	2	3,0 ^{ac}	4	13,3 ^a	0	0,0 ^{bc}
Усложнения от страна на дихателната система						
Пневмония	10	15,2 ^a	4	13,3 ^a	7	21,9 ^a
Бронхиолит	1	1,5 ^a	0	0,0 ^a	1	0,0 ^a

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

По отношение на усложненията от страна на централна нервна система (табл. 8) при малко над половината от положителните за грип тип А пациенти се установява наличие на мозъчен оток – 36 от 65 пациента с грип тип А(H1N1)pdm09 и 17 от 30 случая с А(Н3N2). Пациентите с грипен вирус тип В са проявили симптоми на мозъчен оток в 27 от 33 случая. Във всяка от трите групи има по един пациент с (доказан чрез лумбална пункция) менингит. Енцефалит е наблюдаван само при пациент с грип А(Н3N2). Фебрилни гърчове са регистрирани при 2 от 65 пациенти с грип А(H1N1)pdm09 и при 4 от 30 случая с грип А(Н3N2).

При пациентите положителни за грипен вирус тип А(Н1N1)pdm09 е установена пневмония в 10 случая и бронхиолит при 1 пациент (n=65) като усложнения от страна на дихателната система. От пациентите с грип А(Н3N2) са развили пневмония само 4, бронхиолит не е наблюдаван. При 7 от 33 пациенти с грипен вирус тип В е наблюдавана пневмония и при 1 пациент – бронхиолит.

От сравнителния анализ в табл. 8 се вижда, че няма статистически достоверни различия в настъпилите усложнения от страна на ЦНС и от страна на дихателната система. Сигнификантна разлика установихме само по отношение на мозъчния оток при сравняване на двата подтипа грипни вируси от тип А спрямо тип В, и по отношение на наличието на фебрилни гърчове при сравняване на грипен вирус тип А(Н3N2) и тип В.

Таблица 9. Честотно разпределение на пациентите с грип в зависимост от приложението на невраминидазни инхибитори при различните подтипове грипни вируси.

Приложение на невраминидазни инхибитори	Статистика	Подтипове грипни вируси		
		А(Н1N1)pdm09 (n=65)	А(Н3N2) (n=30)	В (n=33)
Не	Брой	29	17	21
	%	44,6 ^a	56,7 ^a	63,6 ^a
Да	Брой	36	13	12
	%	55,4 ^a	43,3 ^a	36,4 ^a

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

При пациентите с пандемичен шам А(Н1N1)pdm09 има незначително по-голям относителен дял групата приемала невраминидазни инхибитори – 55.4% спрямо 43.3% при А(Н3N2) и 36.4% при грип тип В, където е по-голям дела на пациентите без етиологично противовирусно лечение (табл. 9).

Таблица 10. Честотно разпределение по клинични симптоми при трите подтипа грипни вируси в зависимост от проведеното етиологично противовирусно лечение (n=128)

Показател	Тип А (H1N1)pdm09 (n=65)		Тип А (H3N2) (n=30)		Тип В (n=33)	
	С терапия n=36	Без терапия n=29	С терапия n=13	Без терапия n=17	С терапия n=12	Без терапия n=21
Фебрилитет						
От 37°C до 38°C	2 (5%)	0	1 (8%)	2 (12%)	1 (8%)	2 (10%)
От 38°C до 39°C	10 (28%)	12 (41%)	7 (54%)	5 (29%)	3 (25%)	7 (33%)
Над 39°C	24 (67%)	17 (59%)	5 (38%)	10 (59%)	8 (67%)	12 (57%)
Наличие на кашлица						
Няма	3 (8%)	3 (10%)	1 (8%)	3 (18%)	1 (8%)	1 (5%)
До 3 дни	0	0	0	1 (6%)	0	0
Над 3 дни	33 (92%)	26 (90%)	12 (92%)	13 (76%)	11 (92%)	20 (95%)
Наличие на хрема						
Няма	3 (8%)	3 (10%)	1 (8%)	3 (18%)	1 (8%)	1 (5%)
До 3 дни	2 (6%)	5 (17%)	3 (23%)	2 (12%)	1 (8%)	0
Над 3 дни	31 (86%)	21 (73%)	9 (69%)	12 (70%)	10 (84%)	20 (95%)
Болки по мускули и стави						
Няма	16 (44%)	17 (59%)	4 (31%)	13 (76%)	8 (67%)	9 (43%)
Има	20 (56%)	8 (41%)	9 (69%)	4 (24%)	4 (23%)	12 (57%)

От табл. 10 се вижда, че двете основни категории пациенти са сравними по отношение на клиничните симптоми в зависимост от провежданото противовирусно лечение при трите подтипа грипни вируси.

Таблица 11. Честотно разпределение по наличие на усложнения при трите подтипа грипни вируси в зависимост от проведеното етиологично противовирусно лечение (n=128)

Показател	Тип А (H1N1)pdm09 (n=65)		Тип А (H3N2) (n=30)		Тип В (n=33)	
	С терапия n=36	Без терапия n=29	С терапия n=13	Без терапия n=17	С терапия n=12	Без терапия n=21
Усложнения от страна на нервната система						
Мозъчен оток	21 (58%)	11 (38%)	9 (69%)	7 (41%)	10 (83%)	16 (76%)
Менингит	0	1 (3%)	0	1 (6%)	0	1 (5%)
Енцефалит	0	0	0	1 (6%)	0	0
Фебрилни гърчове	0	2 (7%)	0	4 (24%)	0	0
Усложнения от страна на дихателната система						
Пневмония	7 (19%)	3 (10%)	2 (15%)	2 (12%)	1 (8%)	6 (29%)
Бронхиолит	0	1 (3%)	0	0	0	1 (5%)

По отношение на мозъчния оток не се наблюдава съществена разлика при сравняване на пациенти с провеждано противовирусно лечение и такива без лечение (табл. 11). Прави впечатление, че етиологична терапия не е провеждана при пациентите с менингит и пациента с енцефалит, както и в случаите с фебрилни гърчове. По отношение на усложненията от страна на дихателната система от таблицата се вижда, че пневмонии се наблюдават в 10 случая от групата етиологично лекувани пациенти и 11 случая от групата

нелекувани. Тези пневмонии са интерстициални, обусловени от вирусния етиологичен агент. Включването на етиологичното лечение е базирано на клиничната преценка.

Таблица 12. Честотно разпределение на пациентите с различни подтипове грипни вируси в зависимост от проведеното антибиотично лечение

Антибиотично лечение	Статистика	Подтипове грипни вируси		
		A(H1N1)pdm09 (n=65)	A(H3N2) (n=30)	B (n=33)
Не	Брой	42	17	12
	%	64,6 ^a	56,7 ^{ac}	36,4 ^{bc}
Да	Брой	23	13	21
	%	35,4 ^a	43,3 ^{ac}	63,6 ^{bc}

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Има статистически достоверна разлика в честотното разпределение на пациентите с трите подтипа грипни вируси в групите с и без антибиотично лечение. В групата с антибиотично лечение със значимо по-нисък относителен дял спрямо грип В (63.6%) са пациентите с вирусен подтип А(H1N1)pdm09 (35.4%), докато процентът на грипен вирус А(H3N2) (43.3) не се различава сигнификантно от този на останалите два подтипа (табл. 12).

Таблица 13. Сравнителен анализ на болничния престой при пациентите без и с противовирусно лечение

Без лечение (дни)			С лечение (дни)			P
n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
67	5,33	2,42	61	4,47	1,45	0,078

На табл. 13 се вижда, че пациентите с проведено противовирусно лечение имат по-ниска средна стойност на болничния престой, като разликата със случаите без проведено етиологично лечение има граничносигнификантен характер ($p < 0,1$)

Таблица 14. Честотно разпределение на пациентите с грип по резултат от микробиологично изследване на гърлен секрет (n=128)

Резултат	A(H1N1)pdm09 n=65	A(H3N2) n=30	B n=33
Staphylococcus aureus	6	5	1
Streptococcus pyogenes	1	0	0
Haemophilus influenzae	3	0	0
Candida albicans	1	0	1
Klebsiella pneumoniae	1	0	0

В резултат на микробиологично изследване на гърлен секрет (табл. 14) при пациентите положителни за грип A(H1N1)pdm09 (n=65) се установява наличие на Staphylococcus aureus в 6 случая, 3 пациента с Haemophilus influenzae и по един пациент със Streptococcus pyogenes, Candida albicans и Klebsiella pneumoniae. При пациентите с грипен вирус тип A(H3N2) е установен единствено Staphylococcus aureus при 5 от 30 изследвани. При положителните за грипен вирус тип B са изолирани един случай на Staphylococcus aureus и един с Candida albicans.

Според наличните данни на 122 от положителните за грип участници в проучването (от общо 128), средният болничен престой е $4,93 \pm 2,05$ дни в диапазона от два до 13 дни.

4.2 Пациенти с респираторни вирусни заболявания различни от грип.

Материалите от назофарингеален смив на всички отрицателни за грипни вируси пациенти до 5г. възраст (n=130) са изследвани за други респираторни вируси. От тях при 40 случая са установени положителни проби за търсените RSV, PIV 1, 2 и 3, Adenovirus, Rhinovirus или HMPV.

Таблица 15. Честотно разпределение по етиологичен агент на пациентите с етиологично доказани респираторни вируси, но отрицателни за грип (n=40)

Резултат	Брой пациенти n=40
RSV	26
PIV1	1
PIV2	1
PIV3	1
Rhinovirus	6
Adenovirus	7
HMPV	3

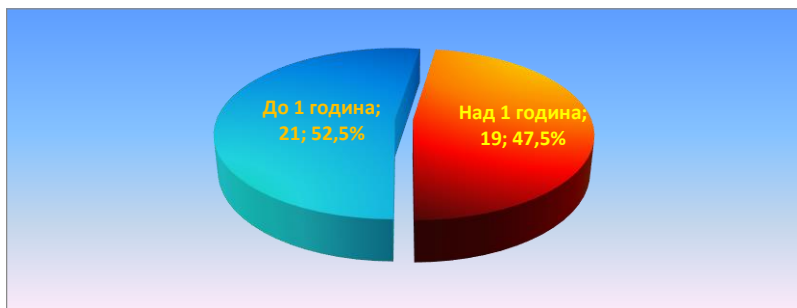
При 26 пациенти на възраст до 5 години резултатът от изследването на назофарингеален смив е положително за RSV, регистрирани са по един положителен случай на трите подвида PIV, 6 пациента с Rhinovirus, 7 с Adenovirus и 3 случая на HMPV. Сборът на положителните проби надвишава 40, тъй като при 6 пациента е установено наличие на два респираторни вируса едновременно (табл. 15).

Таблица 16. Честотно разпределение по етиологичен агент на пациентите с изолиран повече от един вирусен причинител (n=6)

Резултат	Брой пациенти n=6
RSV + PIV1	1
RSV + Rhinovirus	2
Rhinovirus + Adenovirus	3

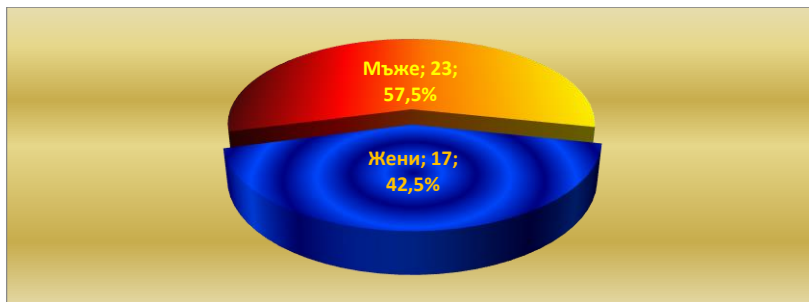
При трима болни е установено наличие на Rhinovirus и Adenovirus като причина за заболяване. Двама души са с RSV и Rhinovirus, а при един пациент е установена проба положителна за RSV и PIV1 (табл. 16)

Фигура 2. Честотно разпределение на пациентите с етиологично доказани респираторни вируси, но отрицателни за грип по възрастови групи (n=40)



От фиг. 2 става ясно, че при пациентите с етиологично доказани остри респираторни вирусни заболявания преобладават незначително имащите възраст до 1 година и основен етиологичен агент - RSV с 21 от 40 случая пред тези с възраст над 1 година – 19 от 40, където се срещат и останалите изследвани респираторни вируси – PIV, Adenovirus, Rhinovirus, HMPV.

Фигура 3. Честотно разпределение на пациентите с етиологично доказани респираторни вируси, но отрицателни за грип по полова принадлежност (n=40)



На фиг. 3 се вижда, че малко над половината от пациентите (57,5%) са мъже, а останалите 42,5% - жени .

Таблица 17. Честотно разпределение на пациентите с етиологично доказани респираторни вируси, но отрицателни за грип по категории на изследваните клинични признаци (n=40)

Категории	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Фебрилитет			
До 37°C	1	2,5	2,5
От 37°C до 38°C	0	0	
От 38°C до 39°C	13	32,5	7,4
Над 39°C	26	65,0	7,5
Наличие на кашлица			
Няма	4	10,0	4,7
До 3 дни	2	5,0	3,4
Над 3 дни	34	85,0	5,6
Наличие на хрема			
Няма	4	10,0	4,7
До 3 дни	2	5,0	3,4
Над 3 дни	34	85,0	5,6
Диспептични прояви			
Няма	9	22,5	6,6
Има	31	77,5	6,6

При пациентите с респираторни вируси различни от грип преобладават високите стойности на фебрилитет при 26 от 40 случая, следвани от стойностите на телесна температура между 38°C до 39°C при 13 болни и само един афебрилен пациент (табл. 17).

Кашлица с продължителност над 3 дни е установена при 34 от 40 болни (табл. 17), при два пациента симптомът е наблюдаван в рамките до 3 дни. При 4 случая с етиологично доказани респираторни вируси различни от грип не е регистрирана кашлица.

Честотното разпределение по отношение на наличието на хрема е аналогично на разпределението при симптома кашлица.

Симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт като гадене, повръщане и диария са наблюдавани при 31 от 40 пациенти. При 9 случая не са регистрирани диспептични прояви.

Таблица 18. Честотно разпределение на пациентите с етиологично доказани респираторни вируси, но отрицателни за грип по категории на изследваните усложнения (n=40)

Показател	Брой	Относителен дял (%)
Усложнения от страна на нервната система		
Мозъчен оток	7	17,5
Менингит	1	2,5
Енцефалит	0	0,0
Фебрилни гърчове	6	15,0
Усложнения от страна на дихателната система		
Пневмония	3	7,5
Бронхиолит	13	32,5

От табл. 18 се вижда, че при отрицателните за грипни вируси пациенти, но положителни за другите изследвани респираторни вируси, мозъчен оток се наблюдава при 7 от 40 случая. При 6 пациента са регистрирани фебрилни гърчове и само един случай с менингит като усложнение от страна на ЦНС.

Усложнения от страна на дихателната система са наблюдавани при 3 от 40 пациента с наличие на пневмония и 13 пациента с данни за бронхиолит.

Таблица 19. Честотно разпределение на пациентите с етиологично доказани респираторни вируси, но отрицателни за грип по резултат от микробиологично изследване на гърлен секрет (n=40)

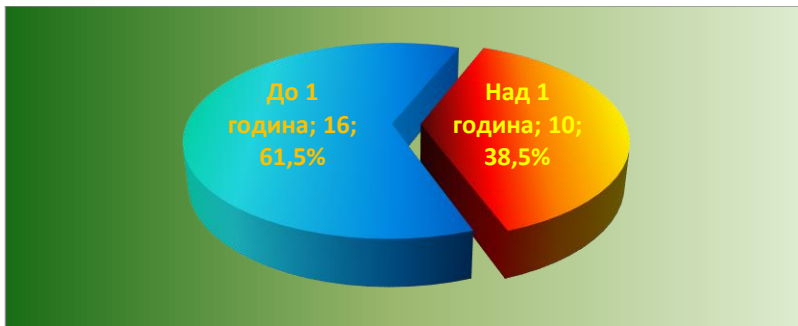
Резултат	Брой
Staphylococcus aureus	0
Streptococcus pyogenes	1
Haemophilus influenza	3
Candida albicans	5
Klebsiella pneumoniae	0

От микробиологичното изследване на пациентите с респираторни вируси, различни от грип (табл. 19) се установи наличие на *Candida albicans* в 5 от 40 случая, *Haemophilus influenza* при 3 пациента и един положителен резултат за *Streptococcus pyogenes*.

Според наличните данни на 39 от пациентите с остри респираторни вирусни заболявания (от общо 40), средният болничен престой е $6,18 \pm 2,93$ дни в диапазона от два до 15 дни.

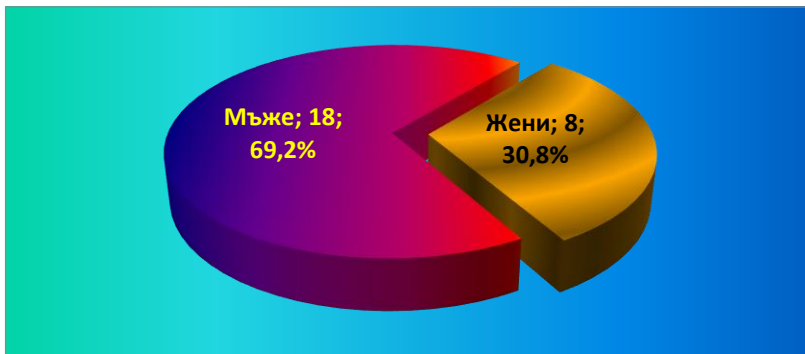
4.2.4 Пациенти с респираторно-синцитиален вирус (RSV)

Фигура 4. Честотно разпределение на пациентите с респираторно-синцитиален вирус (RSV) по възрастови групи (n=26).



От фиг. 4 става ясно, че при пациентите с респираторно-синцитиален вирус (RSV) преобладават тези на възраст до 1 година – 16 от 26, пред тези с възраст над 1 година – 10 от 26 случая.

Фигура 5. Честотно разпределение на пациентите с респираторно-синцитиален вирус (RSV) по пола принадлежност (n=26)



На фиг. 5 се вижда, че 18 от разглежданите пациенти са от мъжки пол, а останалите 8 – от женски пол.

Таблица 20. Честотно разпределение на пациентите с RSV по категории на изследваните клинични признаци (n=26)

Категории	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Фебрилитет			
До 37°C	0	0	
От 37°C до 38°C	0	0	
От 38°C до 39°C	10	38,5	9,5
Над 39°C	16	61,5	9,5
Наличие на кашлица			
Няма	1	3,8	3,8
До 3 дни	1	3,8	3,8
Над 3 дни	24	92,3	5,2
Наличие на хрема			
Няма	1	3,8	3,8
До 3 дни	2	7,7	5,2
Над 3 дни	23	88,5	6,3
Диспептични прояви			
Няма	6	23,1	8,3
Има	20	76,9	8,3
Бронхиолит			
Няма	14	53,8	9,8
Има	12	46,2	9,8

От табл. 20 се вижда, че при пациентите положителни за респираторно-синцитиален вирус е установен висок фебрилитет при 16 от 26 случая, а температура от 38°C до 39°C е наблюдавана при 10 пациенти. Афебрилни и субфебрилни стойности на телесна температура не са регистрирани при RSV.

Кашлицата е с продължителност над 3 дни при 24 от 26 пациенти, а хрема над 3 дни се установява при 23 от 26 случая (табл. 20).

Прояви от страна на гастроинтестиналния тракт са регистрирани при 20 болни от 26 положителни за RSV. При 6 пациенти не са наблюдавани гадене, повръщане или диария (табл. 20).

Данни за бронхиолит са установени при 12 пациенти от проследените 26 болни с респираторно-синцитиален вирус.

Според наличните данни за 25 от пациентите RSV, средният болничен престой е $6,60 \pm 3,04$ дни в диапазона от три до 15 дни.

4.3 Отрицателни за изследваните респираторни вируси пациенти

Таблица 21. Разпределение на отрицателните за изследваните респираторни вируси пациенти по пол и възраст (n=170)

Възраст/Пол	Мъже n=76	Жени n=94
До 1 г.	3	2
От 1 до 3 г.	12	8
От 3 до 18 г.	30	39
Над 18 г.	31	45

Най-голям брой пациенти отрицателни за търсените респираторни вируси се среща във възрастова група над 18 г. – при мъжете 31 от 76 болни, при жените 45 от 94. На второ място е възрастова група от 3 до 18 г. с 30 мъже и 39 жени, следвано от диапазона 1 до 3 г. с 12 болни от мъжки пол и 8 от женски пол. Най-малко са болните на възраст до 1 г. – само 3 пациенти от мъжки пол и 2 от женски пол (табл. 21)

Таблица 22. Честотно разпределение на отрицателните за изследваните респираторни вируси пациенти по категории на изследваните клинични признаци (n=170)

Категории	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Фебрилитет			
До 37°C	14	8,2	2,1
От 37°C до 38°C	34	20,0	3,1
От 38°C до 39°C	55	32,4	3,6
Над 39°C	67	39,4	3,7
Наличие на кашлица			
Няма	69	40,6	3,8
До 3 дни	9	5,3	1,7
Над 3 дни	92	54,1	3,8
Наличие на хрема			
Няма	68	40,0	3,8
До 3 дни	25	14,7	2,7
Над 3 дни	77	45,3	3,8
Наличие на болки по мускули и стави			
Няма	106	62,4	3,7
Има	64	37,6	3,7
Диспептични прояви			
Няма	57	33,5	3,6
Има	113	66,5	3,6

Фебрилитетът при отрицателни за изследваните респираторни вируси пациенти е над 39°C в 67 от 170 случая, следван от интервала – от 38°C до 39°C при 55 случая. Субфебрилните болни са били 34 от 170 и афебрилни – 14 пациенти (табл. 22).

Кашлица с продължителност над 3 дни е наблюдавана при 92 от 170 болни. Липса на анамнестични и клинични данни за кашлица има при 69 пациенти, а при 9 от 170 случая е регистрирана продължителност до 3 дни (табл. 22).

При 77 от 170 пациенти е установено наличие на хрема с продължителност над 3 дни, при 68 болни няма хрема, а при 25 продължителността на този симптом е до 3 дни (табл. 22).

По отношение на симптома болки по мускули и стави се установява наличие при 64 от 170 пациенти, останалите 106 болни нямат такива оплаквания (табл. 22).

Прояви от страна на гастроинтестиналния тракт са наблюдавани при 113 от 170 случая. Гадене, повръщане и диария не са установени при останалите 57 пациенти (табл. 22).

Таблица 23. Честотно разпределение на отрицателните за изследваните респираторни вируси пациенти по категории на изследваните усложнения от страна на нервната и дихателната система (n=170).

Категории	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Усложнения от страна на нервната система			
Мозъчен оток	114	67,1	3,6
Менингит	9	5,3	1,7
Енцефалит	5	2,9	1,3
Фебрилни гърчове	9	5,3	1,7
Усложнения от страна на дихателната система			
Пневмония	23	13,5	2,6
Бронхиолит	1	0,6	0,6

Наличие на мозъчен оток като усложнение от страна на ЦНС има при 114 от 170 пациенти, регистрирани са 9 случая на остър менингит, 5 пациента са диагностицирани с енцефалит. При 9 от 170 болни са наблюдавани фебрилни гърчове (табл. 23).

От страна на дихателната система наблюдаваните усложнения са 23 от 170 пациенти с пневмония и един случай на остър бронхиолит (табл. 23).

Таблица 24. Честотно разпределение на отрицателните за изследваните респираторни вируси пациенти по резултат от микробиологично изследване на гърлен секрет (n=170)

Резултат	Брой
Staphylococcus aureus	10
Streptococcus pyogenes	7
Haemophilus influenzae	9
Candida albicans	8
Klebsiella pneumoniae	0

От микробиологичното изследване на гърлен секрет на отрицателните за търсените респираторни вируси пациенти (табл. 24) се вижда, че при 10 от 170 пациенти се изолира Staphylococcus aureus, 7 случая са положителни за Streptococcus pyogenes. При 9 от 170 болни е изолиран Haemophilus influenzae и при 8 – Candida albicans.

Според наличните данни за 166 отрицателни за грипни вируси случаи (от общо 170) средният болничен престой е $5,39 \pm 3,53$ дни в диапазона от един до 27 дни.

4.4 Сравнителен анализ на изследваните групи

Таблица 25. Сравнителен анализ на изследваните групи по категории на разглежданите признаци (n=338)

Показател	Грип		ОРВЗ		Отрицателни	
	n=128	%	n=40	%	n=170	%
Възраст						
До 1 год.	15	11,7 ^a	21	52,5 ^b	16	9,4 ^a
Над 1 год.	113	88,3 ^a	19	47,5 ^b	154	90,6 ^a
Пол						
Мъже	57	43,8 ^a	23	57,5 ^a	76	44,7 ^a
Жени	71	56,3 ^a	17	42,5 ^a	94	55,3 ^a

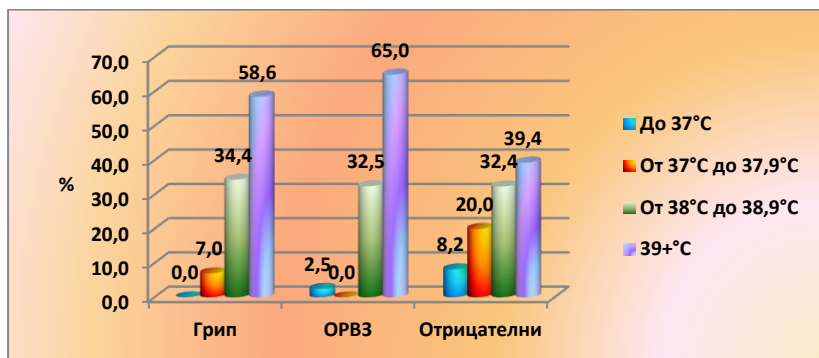
Фебрилитет						
До 37°C	0	0,0 ^a	1	2,5 ^{ac}	14	8,2 ^{bc}
От 37°C до 38°C	9	7,0 ^a	0	0,0 ^b	34	20,0 ^c
От 38°C до 39°C	44	34,4 ^a	13	32,5 ^a	55	32,4 ^a
Над 39°C	75	58,6 ^a	26	65,0 ^a	67	39,4 ^b
Наличие на кашлица						
Няма	12	9,4 ^a	4	10,0 ^a	69	40,6 ^b
До 3 дни	1	0,8 ^a	2	5,0 ^{ac}	9	5,3 ^{bc}
Над 3 дни	115	89,8 ^a	34	85,0 ^a	92	54,1 ^b
Наличие на хрема						
Няма	12	9,4 ^a	4	10,0 ^a	68	40,0 ^b
До 3 дни	14	10,9 ^{ac}	2	5,0 ^a	25	14,7 ^{bc}
Над 3 дни	102	79,7 ^a	34	85,0 ^a	77	45,3 ^b
Болки по мускули и стави						
Няма	71	55,5 ^a	38	95,0 ^b	106	62,4 ^a
Има	57	44,5 ^a	2	5,0 ^b	64	37,6 ^a
Диспептични прояви						
Не	53	41,4 ^a	9	22,5 ^a	57	33,5 ^a
Да	75	58,6 ^a	31	77,5 ^a	113	66,5 ^a
Усложнения от страна на нервната система						
Мозъчен оток	80	62,5 ^a	7	17,5 ^b	114	67,1 ^a
Менингит	3	2,3 ^a	1	2,5 ^a	9	5,3 ^a
Енцефалит	1	0,8 ^{ac}	0	0,0 ^a	5	2,9 ^{bc}
Фебрилни гърчове	6	4,7 ^a	6	15,0 ^b	9	5,3 ^a
Усложнения от страна на дихателната система						
Пневмония	21	16,4 ^a	3	7,5 ^a	23	13,5 ^a
Бронхиолит	1	0,8 ^a	13	32,5 ^b	1	0,6 ^a

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

На табл. 25 се вижда, че статистически значима разлика между трите сравнявани групи има между категориите на всички включени показатели с изключение на пол и по отношение на диспептичните прояви.

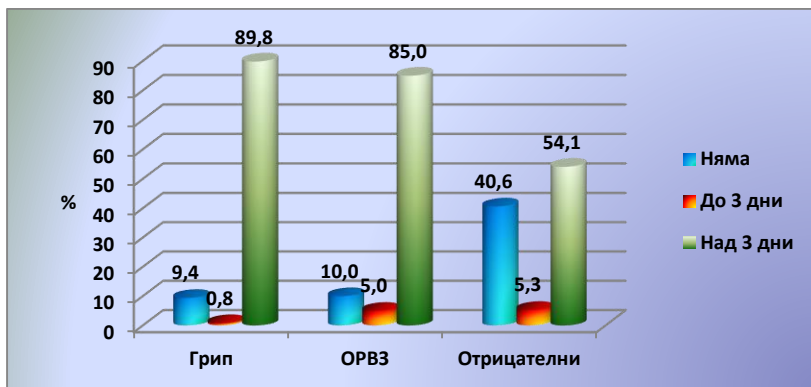
Пациентите на възраст до една година преобладават в категорията на респираторните вируси различни от грип с 21 от 40 случая.

Фигура 6. Сравнителен анализ на изследваните групи по фебрилитет



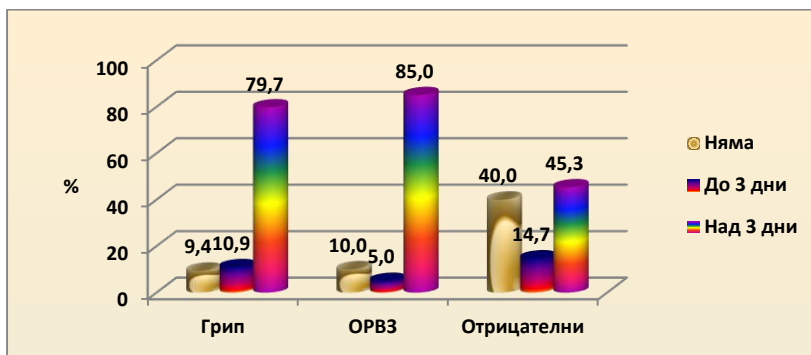
Броят на афебрилните и субфебрилните пациенти е значително по-висок в категорията на отрицателните за изследваните респираторни вируси пациенти спрямо положителните за грипни вируси, RSV, PIV, Adenovirus, Rhinovirus, HMPV. Статистически значима разлика между положителните и отрицателните пациенти и по отношение на високите стойности на фебрилитет, но в полза на случаите с потвърден етиологичен агент (табл. 25; фиг. 6).

Фигура 7. Сравнителен анализ на изследваните групи по наличие на кашлица



Липса на клиничен симптом – кашлица е наблюдаван при малка част от пациентите с грип и другите търсени респираторни вируси, за разлика от значително по-големия брой отрицателни пациенти без данни за кашлица – 69 от 170 случая. Кашлица с продължителност над 3 дни е наблюдавана при 115 от 128 пациенти с грип и при 34 от 40 случая с другите изследвани респираторни вируси отбелязвайки статистически значима разлика с отрицателните пациенти – 92 от 170 (табл. 25; фиг. 7).

Фигура 8. Сравнителен анализ на изследваните групи по наличие на хрема

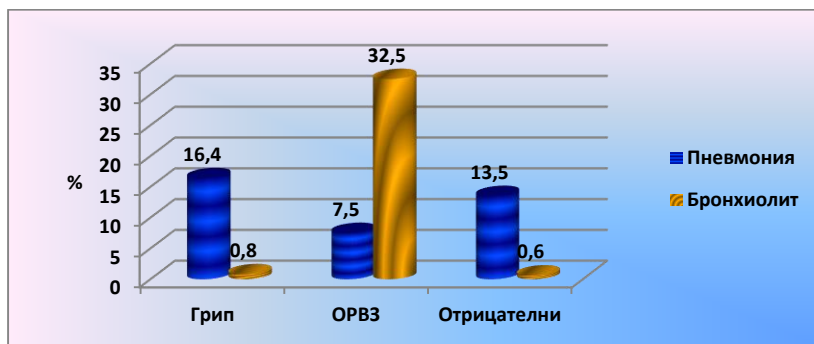


Сравнявайки трите групи по отношение на наличието и продължителността на хремата (табл. 25; фиг. 8) се вижда преобладаване на пациентите без хрема в групата отрицателни пациенти – 68 от 170 случая, спрямо 12 от 128 пациенти с грип и 4 от 40 пациенти с други респираторни вируси. Продължителна хрема над 3 дни се наблюдава при по-голямата част от болните положителни за изследваните респираторни вируси – 102 от 128 с грипни вируси и 34 от 40 случая с RSV, PIV, Adenovirus, Rhinovirus или HMPV. При 77 от 170 пациенти отрицателни за респираторни вируси има продължителна хрема.

Фигура 9. Сравнителен анализ на изследваните групи по усложнения от страна на нервната система



Фигура 10. Сравнителен анализ на изследваните групи по усложнения от страна на дихателната система



Мозъчният оток е със значимо по-висок относителен дял в групите пациенти с грип и отрицателните за изследваните вируси пациенти спрямо болните с RSV, PIV, Adenovirus, Rhinovirus или HMPV (табл. 25; фиг. 9).

Пет от 170 пациента с усложнение енцефалит от страна на ЦНС са установени в категорията отрицателни пациенти спрямо само един случай при положителните за грипни вируси пациенти (табл. 25; фиг. 9).

Процентът на фебрилните гърчове е статистически достоверно с по-голям относителен дял в групата с ОРВЗ – 6 от 40 случая спрямо останалите две групи: грип 6 от 128 и отрицателни пациенти – 9 от 170 болни (табл. 25; фиг. 9).

По отношение на пневмонията няма статистически достоверна разлика при изследваните групи. При проследяване на пациентите с остър бронхиолит се установява преобладаване на случаите с ОРВЗ, което се дължи на потвърдените случаи с RSV (табл. 25; фиг. 10).

Таблица 26. Сравнителен анализ изследваните групи по категории на усложнения в областта на оториноларингологията.

Усл./група	Грип (n=128)	ОРВЗ (n=40)	Отрицателни (n=170)
отит	2 (2%)	1 (3%)(RSV)	3 (2%)
синусит	3 (2%)	0	5 (3%)

При проследяването на респираторните заболявания и усложненията от страна на средно ухо и фронтални и максиларни синуси установихме честота 2-3% за всички групи болни (табл. 26).

Таблица 27. Разпределение на пациентите с респираторни заболявания в зависимост от проведеното антибиотично лечение.

Група:	Грип (n=128)	ОРВЗ (n=40)	Отрицателни (n=170)
С антибиотично лечение	57 (45%)	17 (43%)	86 (51%)
Без антибиотично лечение	71 (55%)	13 (57%)	81 (49%)

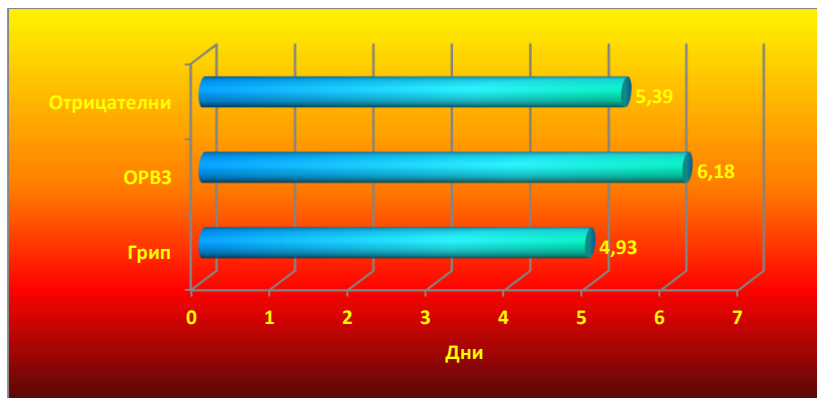
При сравнителен анализ на трите категории пациенти по отношение на провежданото антибиотично лечение не се установяват значими разлики – табл. 27.

Таблица 28. Сравнителен анализ между болничния престой на изследваните групи

Показател \ Групи	Болничен престой		
	n	\bar{X}	SD
Грип	122	4,93 ^a	2,05
ОРВЗ	39	6,18 ^b	2,93
Отрицателни	166	5,39 ^a	3,53

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Фигура 11: Сравнителен анализ на изследваните групи по среден болничен престой



От табл. 28 и фиг. 11 става ясно, че средният болничен престой на групата с ОРВЗ е статистически достоверно по-голям от този на останалите две групи, които не се различават сигнификантно по този показател.

Таблица 29: Разпределение на положителните резултати от микробиологичното изследване на гърлен секрет по възраст и по етиологичен агент общо за всички пациенти (n=338)

Вид бактерия/възраст	До 1 г.	1-3 г.	3-18 г.	Над 18 г.	Общо по агент
Staphylococcus aureus	1	1	16	5	23 (37%)
Streptococcus pyogenes	0	1	7	1	9 (14%)
Haemophilus influenzae	0	3	6	6	15 (24%)
Candida albicans	2	3	3	7	15 (24%)
Klebsiella pneumoniae	1	0	0	0	1 (2%)
Общо за възрастова група	4 (6%)	8 (13%)	32 (51%)	19 (30%)	63 (100%)

От табл. 29 се вижда, че при 63 пациенти са изолирани бактериални агенти при изследване на гърлен секрет. Най-често се установява наличие на Staphylococcus aureus – 23 случая, с по-малък дял са Haemophilus influenzae и Candida albicans – всеки по 15 пациенти; в 9 случая е изолиран Streptococcus pyogenes и само един пациент в кърмаческа възраст с Klebsiella pneumoniae. Най-засегнатата възрастова група е в интервала 3-18 г. с 32 случая, след това са 19 пациенти над 18 г., последвани от възрастова група 1-3 г. с 8 случая и най-малко – 4 положителни резултата в кърмаческа възраст.

5. ОБСЪЖДАНЕ

При проведеното проспективно проучване при наблюдаваните 338 пациенти клиничните форми са разнообразни. Леките и средно тежките форми на грип клинично са трудно различими от останалите респираторни вируси и диференциалната диагноза е трудна без съвременните диагностично-молекулярно-биологични методи. Най-често вирусите придружаващи грипа са парагрипните, респираторно-синцитиалните вируси, аденовирусите, риновирусите, човешките метапневмовируси и др.

Нашите данни показват, че хоспитализираните пациенти са предимно деца и млади хора. По отношение на подтиповете грипни вируси най-засегнати от грипен вирус А(Н1N1)pdm09 са децата до 3 г. възраст, включително и кърмаческата. Във възрастта до 1 г. доминират заболяванията етиологично свързани и с RSV. Във възрастта от 3 до 18 г. доминират грипните щамове тип А(Н3N2), тип В и други респираторни вируси. Засягането предимно на тези възрастови групи вероятно се дължи на изграден имунитет сред по-възрастното население в следствие на предшестваща среща със същите или антигенно сходни щамове на грипните вируси. Пример за това е пандемията през 1968-1969 г. с грип А(Н3N2) след пандемията с А(Н2N2) през 1957-1958 г., където се наблюдава антигенен шифт по отношение на HA, без мутация при NA (S. L. Knobler et al. 2005).

Клиничните симптоми при нашите болни включват: висок фебрилитет, хрема, кашлица, болки по мускули и стави. Високият фебрилитет е характерен и по-често срещан при болни с грип и с етиологично доказани ОРВЗ - RSV, PIV, AdV, RV, HMPV спрямо етиологично недоказаните случаи ($p < 0,05$). Продължителна кашлица и хрема над 3 дни се наблюдава при етиологично доказаните пациенти в сравнение с групата на отрицателните етиологично ($p < 0,05$). Тези симптоми липсват в приблизително половината от пациентите в тази група.

Често срещани са симптомите от страна на гастроинтестиналния тракт в хода на респираторни инфекции. Диарийните изхождания в кърмаческата и ранна детска възраст са чест симптом, особено при грипна инфекция (S. Esposito et al. 2011, H. I. Giamberardin et al. 2016) успоредно с гадене и повръщане. Тези симптоми са наблюдавани при повече от половината болни във всяка една от групите ($p > 0,05$).

Нашите наблюдения показват по-тежко протичане в групата на доказаните респираторни вирусни заболявания, включително грип, спрямо случаите с недоказан етиологичен агент ($p < 0,05$). Сравнявайки обаче тежестта на клиничните симптоми между грип и изследваните респираторни вируси (RSV, PIV, AdV, RV, HMPV) не намираме статистически достоверна разлика между двете групи ($p > 0,05$). Болничният престой условно приемаме за показател за тежестта на заболяването. При нас той е значително по-дълъг при пациентите с етиологично потвърдени остри респираторни заболявания, различни от грип ($p < 0,05$).

В литературата редица автори описват значително по-тежко протичане на заболяване, причинено от грипни вируси в сравнение със заболявания, причинени от други респираторни вируси (E. Henkle et al. 2014, W. J. Kim et al. 2017). При поставяне на акцент върху случаите на заболяване, причинено от RSV в кърмаческа и ранна детска възраст до 5 г. е проявена ясна тенденция за тежко протичане.

Едни от най-сериозните усложнения са от страна на централна нервна система. Данните при нашите пациенти показват поява на менингит при 2,3% от пациентите с грип; 2,5% при другите респираторно доказани вируси, а при болните, които не са етиологично доказани в 5,3%. На базата на проследените 338 пациенти виждаме, че и при трите групи пациенти с еднаква честота се наблюдава менингит като усложнение от страна на ЦНС ($p > 0,05$). Енцефалитът е още по-рядко срещано усложнение, както по литературни данни (W. J. Meijer 2016), така при нашите пациенти – под 1% за грип и под 3% за групата с неетиологично доказаните.

Получените при проучването данни са за малък процент на усложнения от страна на ЦНС, независимо от тяхната тежест и това е в съответствие както със световните (R. Surtees et al. 2006, P. N. Britton et al. 2017), така и с литературните данни на инфекционисти в България, работили в областта на грипа и неговите неврологични усложнения през годините (З. Зашева, П. Илиева, Р. Коцева, Т. Червениякова). Независимо от ниската честота на тези усложнения, между 1-4%, те остават особено важни за клиничната практика, защото въпреки че са редки, се случват и са тежки.

Фебрилните гърчове се срещат при 2-5% от децата на възраст между 6 месеца и 5 години. Според R. C. Graves et al. в 65-90% фебрилните гърчове са генерализирани, но с еднократна проява в рамките на 24-часов период. Патифизиологията на това състояние е

неизяснена. В последните години има публикации за съществуването на генетична предиспозиция и модел на унаследяване (A. Saghazadeh et al. 2014). При нашите пациенти фебрилни гърчове се срещат най-често при RSV, PIV, Adenovirus, Rhinovirus – в 15% ($p < 0,05$); при децата с грип – в 4,7%, а при етиологично отрицателните пациенти – в 5,3%.

Мозъчният оток е функционално състояние на ЦНС, което се наблюдава често в хода на респираторни инфекции, а понякога е първата проява, налагаща хоспитализация. В нашето проучване с клинични данни за мозъчен едем са 62,5% от пациентите с грип и 67,1% от отрицателните случаи. Много по-рядко – в 17,5% се наблюдава това състояние в групата с RSV, PIV, Adenovirus, Rhinovirus, HMPV ($p < 0,05$).

При нашите пациенти има случаи с проява на пневмония – както с интерстициални, така и с инфилтративни изменения в белите дробове. Сравнявайки трите изследвани групи не се установява сигнификантна разлика между тях, а наличие на тенденция за по-висока честота на това усложнение при грип и при етиологични недоказаните вирусни заболявания – 16,4% и 13,5%, спрямо етиологично доказаната група (RSV, PIV, AdV, RV, HMPV) – 7,5%. В същата група сравнителният анализ показва честота на бронхиолит в 32,5% от случаите, спрямо тези с грип и недоказаните етиологично ($p < 0,05$). Подчертаваме, че в 92% етиологичният агент е RSV. В същото време по нашите данни е видно, че RSV инфекцията протича с бронхиолит само в 46,2% от случаите, т.е. тази инфекция може да има клинични прояви, различни от бронхиолит (A. R. Falsey et al. 2014, N. Korsun et al. 2017).

Усложненията в областта на оториноларингологията като остър отит и синусит са сравнително редки по данни от литературната справка (М. Мандаджиева 2008, W. P. Glezen et al. 1986). По-често се наблюдава катарално възпаление на средното ухо, могат да бъдат засегнати и параназалните синуси. Ние сме наблюдавали също в малък процент – в до 3% в трите групи пациенти.

Сравнявайки различията и приликите в клиничните прояви на трите грипни щамове – A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и грипен вирус тип В, голяма част от литературните данни посочват сходство между тях (A. Machabishvili et al.; A. Mosnier et al). Има обаче автори, които смятат, че съществуват разлики в клиничното протичане и усложненията при различните щамове грипни вируси. Според една част от тях грип В протича по-тежко от грип А (Gutiérrez-Pizarra et al.; Y. Pan et al.).

При нашите пациенти отчитаме по-висока честота на хремата при тип В (90,6%) спрямо тип А(Н3N2) - 70% ($p < 0,05$). При грипен вирус В наблюдаваме статистически значима разлика в полза на случаите с мозъчен оток, който е честа причина за хоспитализация. Това състояние е отчетено в 84,4% спрямо другите два грипни вируса – 54,5% при А(Н1N1)pdm09 и 56,7% при А(Н3N2). По-честа е и употребата на антибактериални медикаменти при нашите болни с грип тип В (63,6%) спрямо грипен вирус А(Н1N1)pdm09 (35,4%) ($p < 0,05$).

Друга група автори са на мнение, че А(Н3N2) е свързан с по-тежко протичане спрямо други грипни вируси (Esposito et al.; Y. Huai et al.). При нашите пациенти установяваме единствено по-голяма честота на фебрилни гърчове при положителните за грип А(Н3N2) случаи (13,3%) с достоверна разлика спрямо пациентите с грип тип В (0%). Сравнявайки А(Н3N2) с пандемичния щам разликата е по-малка ($p > 0,05$).

Тези разлики не отличават грипа като цялостна клинична картина, сравнявайки отделните типове и подтипове. Съгласни сме с тази група автори, които смятат че няма съществени различия в клиничното протичане и усложненията при различните грипни вируси. Разбира се, нъанси има, но те се определят не само от грипния вирус, а също така от фактори като възраст, среда, имунологична реактивност на макроорганизма и др.

При нашите болни всеки втори е получил етиологично противовирусно лечение, независимо че в много страни от Източна Европа, Китай и др. те не са намерили все още широко приложение (Т. J. Meerhoff et al. 2015, J. Zheng et al. 2016). Сравнихме пациентите, при които е проведено лечение с невраминидазен инхибитор (61 от 128) преди и по време на болничния престой с болни без етиологично насочена терапия (67 от 128). Данните показват, че няма разлика в изразеността и продължителността на клиничните симптоми и честотата на усложненията при тези две групи. Проследявайки средната продължителност на болничния престой установихме, че в групата с проведено етиологично лечение той е с приблизително един ден по-малко (4.47) в сравнение с другата група (5.33). Разликата има гранично-сигнификантен характер ($p < 0.1$).

При нашите пациенти са използвани антибактериални медикаменти за лечение на настъпили и установени вторични усложнения в хода на вирусни заболявания. По-често антибиотици са прилагани при непотвърдените етиологично респираторни

заболявания. Статистически значима разлика между двете групи не е установена. При грип тип В в терапевтичния план присъстват антибиотици по-често отколкото при грип тип А(H1N1)pdm09 ($p < 0,05$). Според L. G. Tillekeratne et al. осигуряването на достъп до бързи тестове за грип би могло да доведе до намаляване употребата на антибактериални медикаменти за лечение на остри респираторни заболявания в доболничната помощ.

Микробиологичното изследване на гърлен секрет при всички 338 пациенти е довело до положителни резултати в 63 (19%) от пробите. Най-често изолиран бактериален агент е *Staphylococcus aureus* в 37% от случаите, като 2/3 са във възрастова група 3-18 г. На второ място по честота са *Haemophilus influenzae* и *Candida albicans* всеки с по 24%.

Възрастова група 3-18 г. е с най-голям дял и 51% от случаите с изолиран бактериален агент при микробиологичното изследване на гърлен секрет, следвани от 30% за възрастните пациенти над 18 г. Вероятна причина за това възрастово разпределение е посещението на детски и работни колективи, спомагащи за трансмисията не само на вирусни причинители, но също така и на бактериални етиологични агенти. Наличен е синергизъм между грипни вируси и определени бактериални агенти (A. M. Smith et al. 2013).

Антибиотичната резистентност сред бактериалните етиологични агенти нараства значително през последните години. Изолят се все по-често мултирезистентни бактериални щамове. В клиничната практика става все по-трудно постигането на ефективно лечение при сериозните бактериални инфекции (менингити и менингоенцефалити – пневмококови и менингококови). Всички тези моменти поставят акцент върху необходимостта от преразглеждане и оптимизиране терапевтичния подход при редица вирусни заболявания, без което в бъдеще бихме останали безсилни пред редица бактериални инфекциозни заболявания.

Грипът е сериозен медико-социален проблем с висок контагиозен индекс, епидемично разпространение и есенно-зимна сезонност. Съвременната епидемиология се характеризира с успоредна циркулация на различни щамове на грипните вируси А и В, които са в процес на непрекъсната еволюция, главно чрез натрупване на мутации на HA и NA. Новите епидемични щамове обикновено се отличават леко от предходните. Обобщавайки литературните данни със собствените проучвания в продължение на три сезона се опитваме да

акцентуираме върху клиничните симптоми и усложнения, не само на грипните, а и на придружаващите ги респираторни заболявания. Акцент е появата на нов циркулиращ щам А(Н1N1)рdm09 след последната пандемия през 2009 г. започнала в Мексико. Неговата циркулация заедно с останалите щамове и респираторни агенти са проследени от нас, търсейки сходства и различия по отношение на етиология, клинично протичане и ход на заболяването.

6. ИЗВОДИ

1. В проспективното проучване хоспитализираните пациенти по време на сезонна заболяемост от грип с потвърден A(H1N1)pdm09 са основно във възрастта до 1 г. и от 1 до 3 г.; подтип A(H3N2) и тип В доминират във възрастта от 3 до 18 г., а в кърмаческата възраст – етиологично свързаните заболявания с RSV.
2. Клинични симптоми като фебрилитет, хрема, кашлица над 3 дни са изразени при пациентите с етиологично доказани респираторни заболявания ($p < 0,05$).
3. Грипът протича в над 50% от случаите с фебрилитет над 39°C, кашлица, хрема, болки по мускули и стави, независимо типа и подтипа на вируса; продължителността на хремата при грип В е подчертана в сравнение с A(H3N2) ($p < 0,05$). Фебрилни гърчове са наблюдавани по-често при заболяване от грип A(H3N2) в сравнение с грип тип В ($p < 0,05$). Проявена е тенденция за по-тежко протичане по отношение на основните клинични симптоми при A(H1N1)pdm09 и грип тип В.
4. Усложнения от страна на НС (енцефалит) и ДС (пневмония) се наблюдават с еднаква честота при различните грипни вируси като мозъчен оток се наблюдава по често при грип тип В в сравнение с грип тип А ($p < 0,05$). При различните подтипове на грип А разлика не се установява ($p > 0,05$).
5. Провежданата специфична противовирусна терапия за грип не повлиява съществено клиничните симптоми ($p > 0,05$), но скъсява болничния престой в гранично-сигнификантен характер ($p = 0,078$).
6. Съпътстващите респираторни вирусни инфекции (RSV, PIV, RV, AdV, HMPV) по време на сезонна заболяемост от грип протичат с висок фебрилитет, кашлица, хрема, диспептични прояви в повече от 2/3 от случаите. Наблюдавани са мозъчен едем (17,5%), фебрилни гърчове (15%), пневмония (7,5%) и бронхиолит (32,5%). Средният болничен престой е сигнификантно по-дълъг в сравнение с пациентите с грип.
7. При RSV инфекция преобладават възрастта до 1 г. и мъжкият пол. Установени са висок фебрилитет (61,5%), продължителна кашлица (92,3%) и хрема (88,5%), диспептични прояви (76,9%), бронхиолит (46,2%). Средният болничен престой е сигнификантно по-дълъг в сравнение с пациентите с грип.
8. Етиологично недоказаните респираторни вирусни инфекции по наши данни се срещат във възрастта над 3 г. Сравнителният анализ с етиологично доказаните групи показва сигнификантно по-слабо изразени фебрилитет, кашлица и хрема.
9. Усложнения като отит и синусит са с честота 2-3% за всяка група от проследените случаи.

7. ПРИНОСИ

Приноси с оригинален научен характер

1. Направен е проспективен анализ на циркулиращите грипни вируси по време на сезонна заболяемост от грип за тригодишен период от време, използвайки високочувствителни молекулярни методи.
2. Установени са етиологичните причинители, съпътстващи сезонната заболяемост от грип.
3. Определена е водещата роля на RSV сред другите респираторни вируси, придружаващи повишената заболяемост от грип сред хоспитализираните пациенти под 5г. възраст.
4. Направен е сравнителен анализ по отношение етиология, клиника и усложнения на етиологично доказани и етиологично недоказани респираторни вирусни инфекции по време на сезонна заболяемост от грип, обхващайки три сезона.

Приноси с научно приложен и потвърдителен характер

1. Установени са различия в клиничните форми и усложнения при отделните подтипове грипни вируси.
2. Оценено е проведеното противовирусно лечение при грипната инфекция, в зависимост от подтипа на грипния вирус, респ. болничен престой.
3. Сравнени са етиологично потвърдени и етиологично непотвърдени респираторни вирусни инфекции по отношение на възраст, клинични прояви, усложнения и респ. болничен престой.
4. Анализирани са данните от микробиологичните изследвания при хоспитализирани пациенти с респираторни вирусни инфекции.
5. Анализирани са данните от проведеното антибиотично лечение при етиологично доказани и етиологично недоказани респираторни заболявания.

8. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации/статии:

1. Neli Korsun, Svetla Angelova, Ivelina Trifonova, Irina Georgieva, Silvia Voleva, Iren Tzocheva, Sirma Mileva, **Ivan Ivanov**, Tatiana Tcherveniakova, Penka Perenovska. Viral pathogens associated with acute lower respiratory tract infections in children younger than 5 years of age in Bulgaria. *Braz J Microbiol.* (2018) pp 1-9; ISSN 1517-8382 doi 10.1007/s42770-018-0033-2
2. **Иванов И.**, С. Ангелова, А. Теодосиева, М. Йорданова, А. Мангъргов, Н. Корсун, Т. Червениякова. Клинично и вирусологично проучване при хоспитализирани пациенти с респираторни заболявания (грип) през сезон 2013/2014. *Наука Инфектология и Паразитология* 2/2014 стр. 23-25
3. Ангелова С., А. Теодосиева, **И. Иванов**, Т. Червениякова, Н. Корсун. Вирусна етиология на острите респираторни заболявания в България през сезони 2012/2013 и 2013/2014 г. *Наука Инфектология и Паразитология* 01/2015 стр. 32-36

Участия с доклади в научни конгреси/конференции:

1. **Ivanov I.**, S. Angelova, A. Teodosieva et al. Virological and clinical study of hospitalized patients with influenza-like diseases during the 2013/2014 season. ICMS Sofia 2014
2. **Ivanov I.**, S. Angelova, I. Georgieva, A. Mangarov, T. Tcherveniakova, N. Korsun. Viral etiology of influenza-like illness and acute respiratory tract illness among hospitalized patients during the 2014/2015 season. ICMS Sofia 2015
3. Н. Корсун, С. Ангелова, И. Георгиева, И. Трифонова, С. Волева, Д. Илиева, Е. Александрова, **И. Иванов**, Т. Червениякова. Грипен сезон 2017-2018 в България. Нови решения във ваксинапрофилактиката на грип. XII Годишна Национална конференция по инфекциозни болести - Несебър 11-13.10.2018 г.