

УДК: 578.7:616.24-002-091.5:57.083(571.620-25)"2023/2024"

DOI: 10.62963/2073-2899-2026-52-5-13

ИССЛЕДОВАНИЕ АУТОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА В ПОИСКАХ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ ФАТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ В Г. ХАБАРОВСКЕ В 2023-2024 ГГ.

Бондаренко А.П.¹, Троценко О.Е.¹, Доброва С.А.², Ковальский А.Г.²,
Голубева А.О.¹, Огиенко О.Н.¹

¹ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии

Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация

²ФКУЗ «Хабаровская противочумная станция» Роспотребнадзора, г.
Хабаровск, Российская Федерация

Ответственный за взаимодействие с редакцией: Бондаренко Альбина Павловна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией бактериальных инфекций ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, e-mail: baclab_hniiem@bk.ru

АННОТАЦИЯ

Исследования последних лет демонстрируют изменение этиологии инфекций нижних дыхательных путей с бактериальной на вирусную. Выявление возбудителей в посмертном (аутопсийном) материале может дать более точную этиологическую причину фатальных пневмоний.

Цель исследования: сравнительный анализ видового состава вирусных патогенов, выявленных в аутопсийных пробах больных разных возрастных групп с летальным исходом внебольничной пневмонии в г. Хабаровске в 2023-2024 гг.

Материалы и методы. Материалом для анализа послужили результаты исследования 140 аутопсийных проб, выполненного в 2023 г., и 155 проб, изученных в 2024 г. Поиск был направлен на выявление ДНК-РНК 11 респираторных вирусных патогенов и четырёх вирусов – возбудителей оппортунистических заболеваний. Исследование проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием реагентов отечественных производителей.

Результаты и обсуждение. При поиске 11 вирусных патогенов ДНК-РНК респираторных вирусов в 2023 г. были выделены в 46,43% случаев (65 ДНК-РНК патогенов из 140 проб), в 2024 г. почти в 2 раза реже – в 27,74% случаев (43 ДНК-РНК патогена из 155 проб). Снижение частоты выделения отмечено в 2024 г. по 10 из 11 наименований респираторных вирусов, в том числе по вирусу SARS-CoV-2 показатель снизился в 1,7 раза (с 15,71% до 9,03%). Вирус гриппа A/H1N1 и респираторно-синцитиальный вирус в 2024 г. не зарегистрированы (в 2023 г. их доли составляли 7,14% и 3,57%, соответственно). Установлена замена ушедшего вируса гриппа A/H1N1 на вирус гриппа A/H3N2 (с 0,71% в 2023 г. до 7,74% в 2024 г.). Отмечено также снижение в 1,6 раза частоты выявления группы вирусов, вызывающих оппортунистические заболевания (с 27,14% в 2023 г. до 16,77% в 2024 г.). В 2024 г. среди лиц с летальным исходом болезни наиболее уязвимыми в отношении вирусных патогенов оказались младшая возрастная группа (от 0 до 2 лет) и лица старше 60 лет. Среди младенцев 0-2 лет отмечен максимально высокий суммарный показатель выявления вирусных возбудителей (78,57%) с выделением вирусов 7 наименований, в том числе вируса гриппа A/H3N2, риновируса (по 7,14%), SARS-CoV-2, сезонных коронавирусов (по 3,57%), а также вирусов оппортунистических заболеваний (цитомегаловируса, вируса герпеса 6 типа и вируса Эпштейн-Барра – 57,15%). У лиц старше 60 лет общая доля обнаруженных вирусных патогенов составила 34,15% с выделением вирусов 8 наименований. В данной возрастной группе отмечена наибольшая частота выделения вирусов гриппа A/H3N2 и SARS-CoV-2 (по 12,2%).

Заключение. Результаты исследований обосновывают необходимость продолжения мониторинговых наблюдений за вирусными возбудителями фатальных пневмоний.

Ключевые слова: внебольничная фатальная пневмония, аутопсийные образцы, вирусная этиология, видовое разнообразие вирусов, поражённость различных возрастных групп

Информация о вкладе авторов: Концепция и дизайн исследования – О.Е. Троценко, А.П. Бондаренко. Сбор и обработка материала – А.Г. Ковальский, С.А. Доброва. Написание текста – А.П. Бондаренко, О.Е. Троценко. Статистическая обработка – О.Е. Троценко, О.Н. Огиенко. Выполнение лабораторных исследований – С.А. Доброва, А.Г. Ковальский. Редактирование текста – О.Е. Троценко, А.О. Голубева. Утверждение окончательного варианта статьи – О.Е. Троценко.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Исследование одобрено этическим комитетом ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, протокол 12 от 23.12.2022 г.

INVESTIGATION OF AUTOPSY MATERIAL IN SEARCH OF VIRAL ETIOLOGY OF FATAL PNEUMONIAS IN Khabarovsk IN 2023–2024

Bondarenko A.P.¹, Trotsenko O.E.¹, Dobrova S.A.², Kovalskij A.G.²,
Golubeva A.O.¹, Ogienko O.N.¹

¹*FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Russian Federation, Khabarovsk;*

²*Khabarovsk Antiplateau Research Institute of Federal service for surveillance on customer rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Russian Federation, Khabarovsk*

SUMMARY

Recent years' research demonstrates a shift in the etiology of lower respiratory tract infections from bacterial to viral. Identifying pathogens in post-mortem (autopsy) material can provide a more accurate etiological cause of fatal pneumonias.

Objective: To conduct a comparative analysis of the species composition of viral pathogens identified in autopsy samples from patients of different age groups with fatal outcomes of community-acquired pneumonia in Khabarovsk in 2023-2024.

Materials and Methods: The material for analysis consisted of the results of examining 140 autopsy samples performed in 2023 and 155 samples studied in 2024. The search focused on identifying DNA-RNA of 11 respiratory viral pathogens and four viruses causing opportunistic diseases. The study was conducted using the polymerase chain reaction (PCR) method with reagents from domestic manufacturers.

Results and Discussion. When searching for 11 DNA-RNA respiratory viral pathogens, they were isolated in 46.43% of cases in 2023 (65 DNA-RNA pathogens from 140 samples), and almost twice less frequently in 2024 – in 27.74% of cases (43 DNA-RNA pathogens from 155 samples). A decrease in the frequency of isolation was noted in 2024 for 10 out of 11 respiratory viruses, including a 1.7-fold decrease for SARS-CoV-2 (from 15.71% to 9.03%). Influenza A/H1N1 virus and respiratory syncytial virus were not registered in 2024 (in 2023, their proportions were 7.14% and 3.57%, respectively). The replacement of the departed influenza A/H1N1 virus with influenza A/H3N2 virus was established (from 0.71% in 2023 to 7.74% in 2024). A 1.6-fold decrease in the frequency of detection of the group of viruses causing opportunistic diseases was also noted (from 27.14% in 2023 to 16.77% in 2024). In 2024, among individuals with fatal outcomes, the most vulnerable to viral pathogens were the younger age group (0 to 2 years) and individuals over 60 years old. Among infants aged 0-2 years, the highest total detection rate of viral pathogens was observed (78.57%) with the isolation of 7 types of viruses, including influenza A/H3N2, rhinovirus (7.14% each), SARS-CoV-2, seasonal coronaviruses (3.57% each), as well as opportunistic disease viruses (cytomegalovirus, human herpesvirus 6, and Epstein-Barr virus – 57.15%). In individuals over 60 years old, the total proportion of detected viral pathogens was 34.15% with the isolation of 8 types of viruses. In this age group, the highest frequency of isolation of influenza A/H3N2 and SARS-CoV-2 viruses was noted (12.2% each).

Conclusion. The research results justify the need for continued monitoring of viral agents of fatal pneumonia.

Keywords: community-acquired fatal pneumonia, autopsy samples, viral etiology, viral species diversity, prevalence in different age groups

Information about the authors' contributions: Research concept and design – O.E. Trotsenko, A.P. Bondarenko. Data collection and processing – A.G. Kovalskij, S.A. Dobrova. Text writing – A.P. Bondarenko, O.E. Trotsenko. Statistical analysis – O.E. Trotsenko, O.N. Ogienko. Laboratory research – S.A. Dobrova, A.G. Kovalsky. Text editing – O.E. Trotsenko, A.O. Golubeva. Approval of the final version of the article – O.E. Trotsenko.

Conflict of interest: The authors declare that there are no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article

The study was approved by the Ethics Committee of the Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Protocol No. 12 dated December 23, 2022.

Введение

Основное внимание в этиологии инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) уделяется бактериальным возбудителям. Исследования последних лет демонстрируют изменение этиологии ИНДП с бактериальной на вирусную [1, 2]. Американский вирусолог Hobart Reimann в 1938 году первым опубликовал предположение о вирусной природе поражения лёгких и предложил термин «Вирусная пневмония» [3]. Существенным моментом в формировании современного понимания роли вирусов в возникновении пневмоний стало внедрение в лабораторную практику с 2000-х годов молекулярных диагностических тестов. Эти исследования легли в основу представления о том, что заболеваемость вирусной пневмонией была недооценённой. Практически все респираторные вирусы могут являться причинными факторами возникновения пневмоний при условии достаточной вирулентности и необходимого титра вирусного патогена, а также подходящего состояния макроорганизма [4]. В то же время считается, что не все вирусы могут быть прямыми этиологическими агентами пневмонии. С учётом разноречивых мнений ведущих специалистов, сегодня гипотетически можно классифицировать респираторные вирусы на две основные группы:

1. Пневмотропные вирусы, непосредственно являющиеся возбудителями пневмонии (вирусы гриппа, коронавирусы, респираторно-синцитиальные вирусы (РСВ), риновирусы, вирусы парагриппа, аденовирусы, метапневмовирусы).

2. Провоцирующие вирусы (триггерные факторы в возникновении пневмонии): бокавирусы, вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы, вирус кори, цитомегаловирусы, хантавирусы, энтеровирусы. Эту группу иногда относят к факторам риска [4].

Однако такое подразделение является предметом дискуссий и подлежит дальнейшему изучению [4, 5].

Широкое использование этиологической классификации пневмоний в практической медицине сейчас мало доступно в силу слабой диагностической лабораторной базы. Именно по этой причине возможные возбудители пневмонии просто не выявляются [5]. С развитием диагностических возможностей всё чаще выявляются вирусы в качестве патогенов и триггеров внебольничной пневмонии (ВП), частота их выделения достигает 60% [6]. Febbo J. et al. (2022) отмечают в основном внебольничное происхождение вирусных пневмоний, при этом заболевания возникают в результате заражения в коллективе [2].

Характерным комплексом клинических маркёров развития вирусной пневмонии следует считать эпидемиологический анамнез, острое начало с выраженной интоксикацией, непродуктивный кашель, нарастание одышки, аускультативное симметричное ослабление дыхания в нижне-базальных отделах лёгких, типичную рентгенологическую картину и динамику поражения лёгочной ткани, быстрое (в течение 5–8 дней) развитие дыхательной недостаточности (определяющей тяжесть заболевания), лейкопению периферической крови и т.д. [7].

Следует отметить, что обнаружение нескольких вирусов в значительном числе случаев является особенностью этиологических характеристик вирусной пневмонии [4]. Взаимодействие вирусов между собой *in vivo* изучено слабо. Тем не менее, по показателям госпитализации установлено, что вирусная ко-инфекция проявлялась более тяжёлой пневмонией, чем моно-инфекция [8]. Однако, во многих случаях возбудителя вирусных пневмоний не удаётся идентифицировать [4].

Посмертное исследование может дать прямые доказательства вирусной причины пневмонии. Частота обнаружения вирусов в лёгочной ткани при аутопсии с использованием иммуно-гистохимических методов составляет от 34 до 42% [9]. Специалисты, проводя посмертную диагностику, отмечают соответствие патоморфологического исследования лёгочной ткани признакам острого инфекционно-воспалительного заболевания и определенное сходство выявленных изменений при всех вирусных поражениях [4].

В целом, вирусные инфекции не определяют повышенный риск смертности у больных пневмонией, однако установлено, что на фоне хронических заболеваний органов дыхания гриппозная инфекция ассоциируется с увеличением смертельных исходов от данной болезни в 3 раза [10].

На современном уровне знаний сохраняется представление, что за вирусной инфекцией следует вторичная бактериальная инфекция [10]. Большинство смертельных исходов в период пандемий гриппа 1918 года («испанка», вирус гриппа A(H1N1), 1957 г. (пандемия азиатского гриппа, вирус A(H2N2), 1968 г. (гонконгский грипп, вирус A(H3N2), 2009 г. (пандемия вируса гриппа A(H1N1)pdm 09) были вызваны вторичной бактериальной инфекцией (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*). Тяжесть заболевания наиболее часто коррелировала с *S. pneumoniae* [10].

При оценке патогенеза вторичных бактериальных инфекций следует учитывать, что человеческий организм является носителем разнообразных бактериальных видов, имеющих свои функции. Небольшое количество патогенов, включая *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, присутствует в микробиоте верхних отделов респираторного тракта человека без серьезных последствий для организма [11]. Увеличение их количества происходит за счет подавления факторов антибактериальной защиты и обширной колонизации респираторного тракта. При этом, заражение организма извне не требуется. В настоящее время известно множество патогенетических факторов, способствующих бактериальной колонизации при вирусных инфекциях [10, 12].

Присоединение вторичной инфекции является многофакторным процессом, пусковым механизмом которого становится прямое повреждение вирусом клеток респираторного тракта, приводящее к нарушению целостности эпителия, снижению частоты сокращений ресничек, изменению секреции слизи и мукоцилиарного клиренса, снижению секреции сурфактанта, снижение кислородного обмена и т.д. Нарушение целостности эпителиального барьера и межклеточных соединений способствует миграции микроорганизмов (бактерий, грибов) в межклеточные бреши и повышенной адгезии комменсальных микроорганизмов, которые, в свою очередь, способствуют прикреплению других патогенов [13]. Показано, что развитие «цитокинового шторма» за счет гиперактивации иммунной системы и высвобождение провоспалительных цитокинов под действием коронавируса SARS-CoV-2 вызывает повреждение легочной ткани, что, в свою очередь, приводит к повышенной бактериально-грибковой адгезии. Кроме того, повышенная доступность питательных веществ, таких как муцин и железо, также способствует росту бактериальной популяции в дыхательных путях [14].

Полноценная диагностика позволит своевременно оптимизировать выбор этиотропной терапии, что снизит количество клинических осложнений и неблагоприятных исходов болезни. Вклад вирусной инфекции в смертность от пневмонии зависит от типа вирусного агента и наличия сопутствующих заболеваний. Более точный результат в поисках этиологической причины летального исхода внебольничной пневмонии может дать посмертное вирусологическое исследование аутопсийного материала [5].

Цель работы: сравнительный анализ видового состава вирусных патогенов, выявленных в аутопсийном материале больных разных возрастных групп с летальным исходом внебольничной пневмонии в г. Хабаровске в 2023-2024 гг.

Материалы и методы

Анализ выполнен по материалам изучения протоколов вирусологического исследования аутопсийного материала (ткань лёгкого), полученного при вскрытии 140 больных, умерших от пневмонии в г. Хабаровск в 2023 г., и 155 больных, умерших в 2024 г.

Молекулярно-генетическое исследование образцов ткани на наличие ряда вирусов осуществляли в лаборатории ФКУЗ «Хабаровская противочумная станция» Роспотребнадзора, в которую аутопсийные пробы поступали из патологоанатомических отделений медицинских учреждений города. Исследование выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием набора реагентов производства «Интерлабсервис» (Россия) и амплификатора Rotor-Gene Q (QIAGEN Hilden, Germany). Были выделены 103 и 69 ДНК-РНК вирусных патогенов, соответственно в 2023 и 2024 г.

Для обеих групп наблюдения проводили поиск ДНК и РНК 11 респираторных возбудителей: вируса SARS-CoV-2, вируса гриппа A(H1N1), вируса гриппа A(H3N2), вируса гриппа В, сезонных коронавирусов (hCoV), аденовируса (hAdv), бокавируса (hBov), РСВ (hRSv), риновирусов (hRv), вирусов парагриппа 3 типа (hPIV-3), метапневмовируса (hMPv).

Дополнительно аутопсийный материал был протестирован методом ПЦР на сопутствующие вирусы, вызывающие оппортунистические заболевания: вирус герпеса 6 типа (hHv6), цитомегаловирус (CMv), вирус Эпштейн-Барра (EBv), вирусы простого герпеса 1, 2 типов (hHSv 1,2). Для постановки ПЦР также были использованы реагенты отечественных производителей.

Статистическая обработка проводилась с помощью прикладного пакета программ STATISTICA 10.0. Показатели представлены в виде абсолютных значений и частот (%), а также 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ распространённости признаков проводили по критерию χ^2 Пирсона с учётом уровня значимости p менее 0,05.

Результаты и обсуждение

В г. Хабаровске в 2023 и 2024 гг. проведено сравнительное изучение частоты выявления вирусных патогенов в аутопсийном материале больных при фатальных пневмониях (в 140 и 155 образцах, соответственно), результаты которого представлены в таблице 1.

При поиске 11 вирусных патогенов ДНК-РНК респираторных вирусов в 2023 г. были выделены в 46,43% случаев (65 ДНК-РНК патогенов из 140 проб), в 2024 г. почти в 2 раза реже – в 27,74% случаев (43 ДНК-РНК патогена из 155 проб). Снижение частоты выделения отмечено в 2024 г. по 10 из 11 наименований респираторных вирусов, в том числе по вирусу SARS-CoV-2 показатель снизился в 1,7 раза (с 15,71% до 9,03%). Вирус гриппа А/Н1N1 и респираторно-синцитиальный вирус в 2024 г. не зарегистрированы (в 2023 г. их доли составляли 7,14% и 3,57%, соответственно). Установлена замена ушедшего вируса гриппа А/Н1N1 на вирус гриппа А/Н3N2 (с 0,71% в 2023 г. до 7,74% в 2024 г.). Для РНК сезонных коронавирусов, вирусов парагриппа 3 типа и аденовирусов установлено снижение частоты выделения в 2,6 раза (с 5,00% до 1,94%).

Таблица 1

Частота выявления вирусных патогенов в аутопсийном материале пациентов с внебольничной пневмонией, умерших в 2023 и в 2024 гг.

№ п/п	Наименование возбудителей	Частота выявления РНК/ДНК вирусов в аутопсийном материале			
		2023 г. (n = 140)		2024 г. (n = 155)	
		Абс.	% (95% ДИ)	Абс.	% (95% ДИ)
1	РНК вируса SARS-CoV-2	22	15,71 (10,18-22,18)	14	9,03 (5,04-14,03)
2	РНК вируса гриппа А/ Н1N1	10	7,14 (3,48-11,97)	0	0
3	РНК вируса гриппа А/ Н3N2	1	0,71 (0,00-2,77)	12	7,74 (4,07-12,45)
4	РНК вируса гриппа В	1	0,71 (0,00-2,77)	0	0
5	РНК сезонных коронавирусов (hCoV)	7	5,00 (2,02-9,21)	3	1,94 (0,37-4,70)
6	ДНК аденовируса (hAdv)	7	5,00 (2,02-9,21)	3	1,94 (0,37-4,70)
7	ДНК бокавируса (hBov)	1	0,71 (0,00-2,77)	2	1,29 (0,12-3,66)
8	РНК респираторно-синцитиального вируса (PCB) (hRSv)	5	3,57 (1,15-7,27)	0	0
9	РНК риновирусов (hRv)	4	2,85 (0,75-6,24)	4	2,58 (0,68-5,65)
10	РНК вирусов парагриппа 3 типа (hPIV-3)	7	5,00 (2,02-9,21)	3	1,94 (0,37-4,70)
11	РНК метапневмовируса (hMPv)	0	0	2	1,29 (0,12-3,66)
Итого ДНК/РНК респираторных вирусов		65	46,43 (38,17-54,69)	43	27,74 (21,00-35,03)
1	ДНК вируса герпеса 6 типа (hHv6)	10	7,14 (3,48-11,97)	8	5,46 (2,45-9,57)
2	ДНК цитомегаловируса (CMV)	8	5,71 (2,49-10,14)	7	4,52 (1,83-8,34)
3	ДНК вируса Эпштейн-Барра (EBV)	11	7,86 (4,00-12,87)	11	7,10 (3,60-11,66)
4	ДНК вирусов простого герпеса 1, 2 типов (hHSV 1,2)	9	6,42 (2,97-11,06)	0	0
Итого ДНК вирусов, вызывающих оппортунистические заболевания		38	27,14 (19,78-34,51)	26	16,77 (11,32-23,04)
Всего:		103	73,57	69	44,52

В группе вирусов, вызывающих оппортунистические заболевания, также отмечено снижение частоты выявления патогенов в 1,6 раза (с 27,14% в 2023 г. до 16,77% в 2024 г.). Незначительное снижение удельного веса вирусов герпеса 6 типа, цитомегаловируса и вируса Эпштейн-Барра оказалось статистически незначимым. В 2024 г. вообще не отмечено случаев выявления вирусов простого герпеса 1,2 типов, хотя в 2023 г. этот вирус обнаруживался довольно часто (6,42%).

Анализ структуры вирусов, выявленных в эти два года в аутопсийных пробах (среди 65 и 43 респираторных вирусов в 2023 и 2024 гг.), представленный в таблице 2, еще наглядней свидетельствует о том, что существенная разница двух лет исследований связана с уходом вируса гриппа А/Н1N1 в 2024 г. (с 15,4%, 95%ДИ:7,73-25,11% в 2023 г. до нулевых значений в 2024 г.) и заменой на вирус гриппа А/Н3N2. Доля последнего варьировала с 1,5%; 95%ДИ:0,00-5,85% в 2023 г. до 27,9%; 95% ДИ:15,67-42,09% в 2024 г. Но при этом доля вируса SARS-CoV-2 в 2023 и 2024 гг. (33,9%; 95% ДИ:22,98-45,77% и 32,6%; 95%ДИ:19,57-47,17%) осталась прежней и довольно значительной.

Среди вирусов – возбудителей оппортунистических заболеваний снижение частоты выявления связано с уходом в 2024 г. вируса простого герпеса 1, 2 типа (23,68%; 95% ДИ:11,71-38,29% в 2023 г. и 0% в 2024 г.). В структуре возбудителей оппортунистических заболеваний практически не изменились доли вирусов герпеса 6 типа и цитомегаловируса, а повышение практически в 1,5 раза удельного веса вируса Эпштейн-Барра (с 28,9%;95%ДИ:15,79-44,13% в 2023 г. до 42,3%;95%ДИ:24,34-61,39% в 2024 г.) оказалось статистически незначимым.

Таблица 2

Долевая структура (в %) вирусных патогенов, выделенных из аутопсийного материала больных с летальным исходом пневмонии в Хабаровске в 2023 и 2024 гг. (метод ПЦР)

№ п/п	Наименование вирусных патогенов	Число исследованных аутопсийных проб			
		2023 г.		2024 г.	
		Абс.	%	Абс.	%
1	РНК вируса SARS-CoV-2	22	33,9	14	32,6
2	РНК вируса гриппа A/H1N1	10	15,4	0	0
3	РНК вируса гриппа A/H3N2	1	1,5	12	27,9
4	РНК вируса гриппа В	1	1,5	0	0
5	РНК сезонных коронавирусов (hCoV)	7	10,8	3	7,0
6	ДНК аденовируса (hAdv)	7	10,8	3	7,0
7	ДНК бокавируса (hBov)	1	1,5	2	4,6
8	РНК респираторно-синцитиального вируса (PCV) (hRSv)	5	7,7	0	0
9	РНК риновирусов (hRv)	4	6,2	4	9,3
10	РНК вирусов парагриппа 3 типа (hPIV-3)	7	10,8	3	7,0
11	РНК метапневмовируса (hMPv)	0	0	2	4,6
Итого ДНК/РНК респираторных вирусов		65	100	43	100
1	ДНК вируса герпеса 6 типа (hHv6)	10	26,3	8	30,8
2	ДНК цитомегаловируса (CMV)	8	21,1	7	26,9
3	ДНК вируса Эпштейн-Барра (EBV)	11	28,9	11	42,3
4	ДНК вирусов простого герпеса 1, 2 типов (hHSV 1,2)	9	23,7	0	0
Итого ДНК вирусов, вызывающих оппортунистические заболевания		38	100	26	100

Анализ распределения частоты выявления вирусов у лиц разных возрастных групп, умерших от ВП в 2024 г., представлен в таблице 3.

Младшая возрастная группа (0-2 года) лиц с летальным исходом пневмонии составила 18,06%; 95%ДИ:12,42-24,49 (28 человек из 155) с максимальной частотой обнаружения респираторных и оппортунистических вирусных патогенов (78,57%; 95%ДИ:61,78-91,49). Среди этих 28 проб выявлены вирусы гриппа A/H3N2 и риновирусы с частотой по 7,14% (95%ДИ:0,73-19,37%), SARS-CoV-2 и сезонные коронавирусы с частотой по 3,57% (95%ДИ:0,00-13,44%), и с более высокими показателями – цитомегаловирус (25,0%;95%ДИ:11,02-42,37%), вирус герпеса 6 типа (10,72%;95%ДИ:2,19-24,58%) и вирус Эпштейн Барра (21,43%;95%ДИ:8,51-38,22%).

Возрастная группа от 3 до 16 лет оказалась самой малочисленной и составила всего 10 человек из 155 умерших (6,45%; 95%ДИ:3,14-10,84%), но в ней выявлено 15 ДНК-РНК семи видов вирусных патогенов (SARS-CoV-2, риновирус, аденовирус, вирус парагриппа 3 типа, бокавирус, вирус герпеса 6 типа и вирус Эпштейн Барра). Причём у половины (у 5) лиц данной возрастной группы в аутопсийном материале установлены вирусно-вирусные ассоциации респираторных патогенов с возбудителями оппортунистических заболеваний, в остальных 5 образцах определены только вирусы герпеса 6 типа или вирусы Эпштейн-Барра.

Возрастная группа от 17 до 60 лет составила 22,58% (95%ДИ:16,36-29,47) среди всех умерших (35 человек из 155). В этой группе выявлено наименьшее число вирусных патогенов (в 4 образцах, 11,43%; 95%ДИ:3,18-23,88), а именно: вирус гриппа A/H3N2 (в 2 образцах), сезонные коронавирусы (в 1 образце) и вирус парагриппа 3 типа (в 1 образце).

Старшая возрастная группа лиц (61 г. и выше) была самой многочисленной (52,9%; 95% ДИ:45,04-60,69 или 82 человека из 155 умерших). В этой группе лиц вирусные патогены (28 РНК-ДНК-позитивных образцов) выделены с частотой 34,15% (95%ДИ:26,91-41,78) случаев. В том числе выявлены вирусные патогены 8 наименований, но с наибольшей частотой – вирус гриппа A/H3N2 и SARS-CoV-2 – по 12,2% (95%ДИ:6,05-20,11) случаев для каждого вируса.

Таблица 3

Распределение случаев выделения вирусных патогенов среди исследованного аутопсийного материала лиц разных возрастных групп с летальным исходом пневмонии в г. Хабаровске в 2024 г.

Возрастные группы	Всего аутопсийных проб	Количество ДНК-РНК выделенных вирусных патогенов (абс., %)	В том числе РНК-ДНК вирусов:											
			Вирус гриппа А (H3N2)	Новый коронавирус (Sars-CoV-2)	Сезонные коронавирусы (h cov)	Риновирусы (h Rv)	Респираторно-синцитиальный вирус (h Rsv)	Аденовирусы (h Adv)	Метапневмовирусы (h MPv)	Вирус парагриппа 3 типа (h PJv3)	Бокавирусы (Bov)	Цитомегаловирусы (CMV)	Вирусы герпеса 6 типа (h Hv6)	Вирус Эпштейн-Барра (EBV)
0-2 г.	28 18,06	22 78,57	2 7,14	1 3,57	1 3,57	2 7,14	0	0	0	0	0	7 25,00	3 10,72	6 21,43
3 г. – 16 лет	10 6,45	15 -	0	1 -	0	1 -	0	1 -	0	1 -	1 -	0	5 -	5 -
17 – 60 лет	35 22,58	4 11,43	2 5,71	0	1 2,86	0	0	0	0	1 2,86	0	0	0	0
61 г. – 90 лет и >	82 52,90	28 34,15	10 12,20	10 12,20	1 1,22	1 1,22	0	2 2,44	2 2,44	1 1,22	1 1,21	0	0	0
Всего:	155 100%	69 44,52	14 9,03	12 7,74	3 1,94	4 2,58	0	3 1,94	2 1,29	3 1,94	2 1,29	7 4,51	8 5,16	11 7,10

Таким образом, по данным изучения в 2024 г. возрастной структуры лиц с летальным исходом пневмонии показано, что наиболее уязвимыми в отношении вирусных патогенов оказались лица младшей возрастной группы (от 0 до 2 лет) и лица старше 60 лет. Среди младенцев 0-2 лет отмечен максимально высокий суммарный показатель выявления вирусных возбудителей (78,57%) с выделением вирусов 7 наименований, в том числе вируса гриппа A/H3N2, риновируса (по 7,14%), SARS-CoV-2, сезонных коронавирусов (по 3,57%), а также вирусов оппортунистических заболеваний (цитомегаловируса, вируса герпеса 6 типа и вируса Эпштейн-Барра – 57,15%). У лиц старше 60 лет общая доля обнаруженных вирусных патогенов оказалась меньшей, но всё же существенной, и составила 34,15% с выделением вирусов 8 наименований. В данной возрастной группе отмечена наибольшая частота выделения вирусов гриппа A/H3N2 и SARS-CoV-2 (по 12,2%).

По данным литературы, респираторные вирусы всё чаще обуславливают развитие внебольничных пневмоний у детей. Показано, что вирусным респираторным инфекциям с поражением нижних дыхательных путей в большей степени подвержены дети младше 4 лет [1]. Причем отмечено преобладание респираторно-синцитиальной инфекции у детей грудного возраста, в то время как риновирусная характерна для детей старше 4 лет. Установлены клинико-этиологические особенности инфекций нижних дыхательных путей вирусной этиологии, такие как большая степень и продолжительность лихорадки – при метапневмовирусной инфекции, частое развитие ларинготрахеита – при бокавирусной инфекции, развитие отита – при респираторно-синцитиальной инфекции, клиническая картина стенозирующего ларинготрахеита – чаще при парагриппе [15]. Аденовирусная инфекция характеризовалась общими симптомами (интоксикация, головная боль, высокая лихорадка в пределах 39,6-39,8°C) при неярких аускультативных изменениях в лёгких даже у детей с поражением нижних дыхательных путей.

Несколько менее угрожаемой, но всё же значимой группой в отношении риска летального исхода от вирусной пневмонии являются лица старше 60 лет. Для этой возрастной категории в настоящем исследовании 2024 г. характерным оказалось равнозначно наибольшее выделение из аутопсийного материала более эпидемически и клинически значимых респираторных возбудителей – вирусов гриппа A/H3N2 и SARS-CoV-2.

Заключение

Увеличению этиологической роли вирусов в генезе инфекций нижних дыхательных путей способствуют нарастание охвата вакцинацией против пневмококковой и гемофильной инфекции и широкое распространение методов ПЦР-индикации вирусов [1]. В ряде работ не рекомендуется этиологическая верификация вирусных ИНДП ввиду схожести клинической картины для всех вирусных инфекций и отсутствия специфической терапии для каждого вируса [15, 16]. Однако есть данные о сокращении использования антибактериальных препаратов при детекции респираторных вирусов в носоглотке [17,18], что свидетельствует о важности вирусологических диагностических исследований. Более того, ни одна из обнаруженных клинических особенностей внебольничных пневмоний не позволяет достоверно подтвердить или исключить определённую этиологию, что подчёркивает необходимость этиологической верификации при респираторных инфекциях нижних дыхательных путей.

Результаты проведенных настоящих исследований обосновывают необходимость дальнейшего продолжения мониторинговых наблюдений за вирусными возбудителями фатальных пневмоний.

Литература

1. Орлова Е.Д., Бабаченко И.В., Тянь Н.С., Козырев Е.А., Алексеева Л.А. Клинико-лабораторные особенности вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей. Журнал инфектологии. 2023; 15(2): 84-92. DOI:10.22625/2072-6732-2023-15-2-84-92.
2. Febbo J., Revels J., Ketali L. Viral Pneumonias. Radiol Clin North. 2022; 60(3): 383-397. DOI:10.1016/j.rcl.2022.01.010.
3. Reimann H.A. An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia: a disease entity probably caused by a filtrable virus. JAMA. 1984; 111(26): 77–84. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/283403>
4. Харитонов М.А., Салунов В.В., Крюков Е.В. и др. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы). Медицинский совет. 2021; 16: 60–77. DOI:10.21518/2079-701X-2021-16-60-77.
5. Минаков А.А., Вахлевский В.В., Волошин Н.И. и др. Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии. Медицинский Совет. 2023; 4: 141-153. <https://doi.org/10.21518/ms2023-056>.
6. Pagliano P., Sellitto C., Conti V., Ascione T., Esposito S. Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: an update. Infection. 2021; 29: 1–10. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01603-y>.
7. Лаптева И.М. Особенности диагностики и лечения первичных вирусных, вторичных бактериальных и вирусно-бактериальных пневмоний при гриппе. Рецепт. 2009; 6 (68): 74–79. EDN: NURSCT.

8. Cilla G., Oñate E., Perez-Yarza E.G., Montes M., Vicente D., Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *J. Med. Virol.* 2008; 80(10):1843–1849. <https://doi.org/10.1002/jmv.21271>.
9. do Carmo Debur M., Raboni S.M., Flizikowski F.B. et al. Immunohistochemical assessment of respiratory viruses in necropsy samples from lethal non-pandemic seasonal respiratory infections. *J. Clin. Pathol.* 2010; 63(10): 930–934. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.077867>.
10. Егоров А.Ю. Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях. *Microbiology Independent Research Journal.* 2018; 5(1): 1-11. <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11>
11. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R. et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2011. 184 (8): 957–963. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0655OC.14>.
12. Исаева Г.Ш., Чумарев Н.С. Микробиота верхних дыхательных путей при COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2024; 26(1): 21-30. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.1.21-30>.
13. Arunachalam P.S., Wimmers F., Mok C.K.P. et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science.* 2020;369(6508): 1210-1220. DOI: 10.1126/science.abc6261.
14. Rossi G.A., Fanous H., Colin A.A. Viral strategies predisposing to respiratory bacterial superinfections. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55(4): 1061-1073. DOI: 10.1002/ppul.24699.
15. Drysdale SB, Kelly DF. How use respiratory viral studies. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2019; 104(5): 274-278. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311858.
16. Esposito S., Mencacci A., Cenci E. et al. Multiplex Platforms for the Identification of Respiratory Pathogens: Are They Useful in Pediatric Clinical Practice? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2019; 9(196): 1-8. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00196
17. Pinsky B.A., Hayden R.T. Cost-Effective Respiratory Virus Testing. *J Clin Microbiol.* 2019;57(9): e00373-19. DOI: 10.1128/JCM.00373-19.
18. Lee B.R, Hassan F., Jackson M.A, Selvarangan R. Impact of multiplex molecular assay turn-around-time on antibiotic utilization and clinical management of hospitalized children with acute respiratory tract infections. *Journal of Clinical Virology.* 2019; 110: 11-16. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.11.006