

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ АДЕНОВИРУСАМИ ЭПИДЕМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ СЕРОТИПОВ

Н.И. Львов¹, А.А. Соминина², К.В. Жданов¹, Ю.В. Лобзин^{3,4}

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

³Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Features of a clinical course of the acute respiratory diseases caused by adenoviruses of epidemic significant serotypes

N.I. L'vov¹, A.A. Sominina², K.V. Zhdanov¹, Yu.V. Lobzin^{3,4}

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

²Science Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

³Science Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Science

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель – исследовать этиологическую структуру аденовирусных заболеваний у лиц молодого возраста из организованных коллективов и выявить особенности клинического течения ОРЗ, вызванных различными серотипами аденовирусов.

Материалы и методы: обследовано 382 больных аденовирусными заболеваниями. Выделение вирусов из носоглоточных мазков проводили на культурах клеток Vero, HeLa, Hep-2. Типирование аденовирусов проводили в реакции нейтрализации с поликлональными субтипоспецифическими кроличьими антисыворотками. Рассчитывали среднюю (M), стандартное отклонение (SD) и частоту встречаемости (%) клинических признаков (респираторных и нереспираторных синдромов, развития пневмоний, затяжного и рецидивирующего течения). Достоверность различия ($p < 0,05$) средней, частоты встречаемости случаев в сравниваемых независимых группах оценивали по t -критерию Стьюдента и критерию ϕ^2 (фи-квадрат) Фишера соответственно.

Результаты: выделено 199 штаммов аденовирусов (52,1%). Серотипировано 183 штамма: 64 (32,2%) – 3-го серотипа, 42 (21,1%) – 4-го серотипа, 38 (19,1%) – 7-го серотипа, 15 (7,5%) – 5-го серотипа, 11 (5,5%) – 21-го серотипа, 8 (4,0%) – 1-го серотипа, 3 (1,5%) – 2-го серотипа, 2 (1,0%) – 6-го серотипа. При оценке особенностей клинического течения аденовирусных заболеваний, вызванных актуальными серотипами (3, 4, 7) аденовирусов, выявлено, что при заболеваниях, вызванных 7-м серотипом, достоверно дольше сохранялись фебрильная лихорадка ($4,3 \pm 2,74$ дня, $p < 0,05$), ринит ($9,4 \pm 6,01$ дня, $p < 0,05$), фарингит ($7,9 \pm 2,87$, $p < 0,05$), ларингит ($7,3 \pm 2,87$, $p < 0,05$) и бронхит ($11,8 \pm 8,03$, $p < 0,05$), достоверно чаще наблюдали тонзиллит (63,0%, $\phi^2 = 12,6$, $p < 0,05$), лимфаденопатию (63,0%, $\phi^2 = 4,1$, $p < 0,05$) и пневмонию (34,2%, $\phi^2 = 3,84$, $p < 0,05$).

Abstract

The objective: To investigate etiological structure of adenoviral diseases in young people from organized groups and the clinical features of acute respiratory disease caused by different serotypes of adenovirus were identified.

Materials and methods: A total 382 patients with adenovirus infections were investigated. Virus isolation from nasopharyngeal swabs was carried out in cell cultures Vero, HeLa, Hep-2. Typing of adenoviruses was performed by virus neutralization test with polyclonal rabbit subtype specific sera. The average (M), standard deviation (SD) and frequency of occurrence (%) of clinical signs (respiratory and non-respiratory syndromes of pneumonia, protracted and recurrent course) was calculated. Significance of the differences ($p < 0,05$) of average frequency of cases compared to independent group of patients was evaluated by Student t -test and criterion ϕ^2 (phi – square) Fischer, respectively.

Results: As result of investigation 199 adenovirus strains (52,1 %) were isolated. 183 strains were serotyped: 64 (32,2 %) – 3 serotype, 42 (21,1 %) – 4 serotype, 38 (19,1 %) – 7 serotype, 15 (7,5 %) – 5 serotype, 11 (5,5 %) – 21 serotype, 8 (4,0 %) – 1 serotype, 3 (1,5 %) – 2 serotype, 2 (1,0 %) – 6 serotype. In assessing the features of the clinical course of adenoviral infection caused by the most actual serotypes (3, 4, 7) of adenovirus revealed that duration of diseases caused by serotype 7 was significantly longer and remained febrile fever ($4,3 \pm 2,74$ days, $p < 0,05$), rhinitis ($9,4 \pm 6,01$ days, $p < 0,05$), pharyngitis ($7,9 \pm 2,87$ days, $p < 0,05$), laryngitis ($7,3 \pm 2,87$ days, $p < 0,05$) and bronchitis ($11,8 \pm 8,03$ days, $p < 0,05$), tonsillitis (63,0 %, $\phi^2 = 12,6$, $p < 0,05$), lymphadenopathy (63,0 %, $\phi^2 = 4,1$, $p < 0,05$), and pneumonia (34,2 %, $\phi^2 = 3,84$, $p < 0,05$) were registered significantly more frequently.

Conclusion: The study showed that the adenoviruses of 3, 4 and 7 serotype have the greatest epidemiological significance. Clinical features of adenoviral diseases caused by 7 serotype were manifested in more frequent registra-

Заключение: исследование показало, что наибольшей эпидемиологической значимостью обладают аденовирусы 3-го, 4-го и 7-го серотипов, клиническими особенностями аденовирусных заболеваний, вызванных 7-м серотипом вируса, являются более частая регистрация нереспираторных синдромов и развитие пневмонии.

Ключевые слова: аденовирусные заболевания, серотипы аденовирусов, клиническое течение, пневмония.

Введение

Аденовирусные заболевания (АДВЗ) составляют 8% от всех вирусных заболеваний человека, регистрируются во все сезоны и во всех возрастных и профессиональных группах [1, 2]. Особую актуальность АДВЗ приобретают в период формирования организованных коллективов (детских дошкольных, школьных, воинских и т.д.), а также в отделениях трансплантации органов, где заболеваемость носит групповой характер, вспышки растянуты во времени, а клиническое течение у иммуноскомпрометированных больных часто осложняется развитием пневмоний. В неэпидемический по гриппу период доля острых респираторных заболеваний (ОРЗ) аденовирусной этиологии достигает 51% [3].

АДВЗ проявляются главным образом клинической картиной острых респираторных заболеваний (ринит, фарингит, острый бронхит) и поэтому отнесены к группе респираторных вирусных инфекций [4, 5]. Клинической особенностью ОРЗ аденовирусной этиологии являются постепенное начало, полиморфизм клинических проявлений с респираторными и нереспираторными (тонзиллит, лимфаденопатия, мезаденит, конъюнктивит и т.д.) синдромами, частое развитие пневмоний вирусного или вирусно-бактериального характера, склонность к затяжному и рецидивирующему течению [4].

За рубежом и в Российской Федерации велась ранее, а в XXI в. интенсифицировались разработки средств и методов клинической и лабораторной диагностики, специфической профилактики аденовирусных инфекций и этиотропного лечения больных аденовирусными заболеваниями [6–8]. В настоящий момент в широкую клиническую практику внедрены современные методы лабораторной диагностики (ПЦР, ИФА и т.д.) и этиотропной терапии (нуклеозидные аналоги, ингибиторы гемагглютинаина) [9, 10]. Однако антигенное разнообразие серотипов аденовирусов определяет полиморфизм клинических проявлений, затрудняет клиническую диагностику, снижает эффективность лабораторных методов (например, ИФА с использованием моноклональных антител), тормозит создание универсальной аденовирусной вакцины, обуславливает низкую эффективность

tion of non-respiratory syndromes and the development of pneumonia.

Key words: adenoviral diseases, serotypes of adenoviruses, clinical course, pneumonia.

универсальных противоаденовирусных препаратов. В этой связи актуальным становится изучение эпидемиологии аденовирусов (АДВ), особенностей клинической картины заболеваний, вызванных разными серотипами аденовирусов с целью определения клинической и эпидемиологической значимости отдельных серотипов АДВ.

Цель исследования – ретроспективно изучить этиологическую структуру аденовирусных заболеваний у лиц молодого возраста в организованных коллективах, определить эпидемиологически значимые серотипы АДВ, выявить особенности клинического течения ОРЗ, вызванных различными серотипами АДВ.

Материалы и методы

Анализ клинического течения аденовирусной инфекции (АДВИ) проведен у 199 преморбидно здоровых пациентов в возрасте от 18 до 26 лет, поступивших в клинику инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 1997–2011 гг. АДВЗ диагностировали на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Выделение АДВ проводили из носоглотки в чувствительных культурах клеток МА-104, Vero, Hep-2 и HeLa (ООО «ППДП», Санкт-Петербург, Россия). Типирование АДВ проводили в реакции нейтрализации (РН) со специфическими поликлональными кроличьими сыворотками к АДВ 1–7-го и 21-го серотипов (ООО «ППДП», Санкт-Петербург, Россия).

Для исключения синдромосходных заболеваний (грипп, парагрипп, респираторно-синцициальная, риновирусная, коронавирусная, бокавирусная, метапневмовирусная, хламидийная, микоплазменная и легионеллезная инфекции) использованы вирусологические (вирусовыделение, ПЦР, ИФА, иммунолюминесцентной микроскопии мазков отпечатков и браш-биоптатов слизистой оболочки носоглотки, мокроты и (или) бронхо-альвеолярного лаважа) и серологические (РСК, ИФА IgM и IgG) методы [9].

Все случаи осложненного пневмонией течения ОРЗ подтверждены результатами рентгенологического исследования или при помощи компьютерной томографии органов грудной клетки. Бак-

териологическое исследование мокроты и (или) бронхоальвеолярного лаважа проводили при помощи микроскопии с окраской по Граму, посевов на питательные среды и ПЦР.

В качестве критериев оценки особенностей клинического течения АДВЗ, вызванных разными серотипами АДВ, использовали:

- 1) характер начала ОРЗ аденовирусной этиологии;
- 2) длительность и выраженность проявлений общей инфекционной интоксикации и лихорадки;
- 3) частоту выявления и длительность респираторных синдромов (острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, острый бронхит);
- 4) частоту встречаемости и выраженность нереспираторных синдромов (конъюнктивит, тонзиллит, лимфаденопатия, мезаденит, увеличение печени и селезенки, энтерит, экзантема);
- 5) частоту развития пневмоний, затяжного и рецидивирующего течения АДВЗ.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v.8.0. Рассчитывали среднюю (M_x), стандартное отклонение (SD) и частоту встречаемости случая (%). Достоверность различия среднего в несвязанных выборках рассчитывали по t-критерию Стьюдента, а частоты встречаемости случаев — по точному критерию Фишера ϕ^2 (фи-квадрат) при помощи модуля Nonparametrics с использованием четырехпольной таблицы 2X2 Tables. Достоверность различия t-критерия и ϕ^2 принимали при $p < 0,05$ [11].

Исследование одобрено Комитетом по вопросам этики при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова 16 июля 2013 г. (протокол № 139).

Результаты и обсуждение

Все обследованные были мужского пола, средний возраст которых составил $18,9 \pm 0,17$ лет, а средний срок поступления в клинику инфекционных болезней — $3,3 \pm 0,13$ дня.

У 199 больных АДВЗ в культурах клеток выделены АДВ. При серотипировании в 8 случаях (4,0%) идентифицированы АДВ 1-го серотипа, в 3 (1,5%) — АДВ 2-го серотипа, в 64 случаях (32,2%) — АДВ 3-го серотипа, в 42 случаях (21,1%) — АДВ 4-го серотипа, в 15 случаях (7,5%) — АДВ 5-го серотипа, в 2 случаях (1,0%) — АДВ 6-го серотипа, в 38 случаях (19,1%) — АДВ 7-го серотипа, в 11 случаях (5,5%) — АДВ 21-го серотипа. В остальных 16 случаях (8,0%) серотип АДВ установлен не был. При этом АДВ 3-го серотипа достоверно чаще (32,2%)

выделяли, чем АДВ 1-го серотипа (4,0%, $\phi^2 = 53,2$, $p < 0,05$), АДВ 2-го серотипа (1,5%, $\phi^2 = 66,8$, $p < 0,05$), АДВ 4-го серотипа (21,1%, $\phi^2 = 6,2$, $p < 0,05$), АДВ 5-го серотипа (7,5%, $\phi^2 = 37,9$, $p < 0,05$), АДВ 6-го серотипа (1,0%, $\phi^2 = 62,8$, $p < 0,05$), АДВ 7-го серотипа (19,1%, $\phi^2 = 8,9$, $p < 0,05$) и АДВ 21-го серотипа (5,5%, $\phi^2 = 46,2$, $p < 0,05$). АДВ 4-го серотипа достоверно чаще (21,1%) выделяли, чем АДВ 1-го серотипа (4,0%, $\phi^2 = 26,4$, $p < 0,05$), АДВ 2-го серотипа (1,5%, $\phi^2 = 38,1$, $p < 0,05$), АДВ 5-го серотипа (7,5%, $\phi^2 = 14,9$, $p < 0,05$), АДВ 6-го серотипа (1,0%, $\phi^2 = 40,9$, $p < 0,05$) и АДВ 21-го серотипа (5,5%, $\phi^2 = 20,9$, $p < 0,05$). АДВ 7-го серотипа достоверно чаще (19,1%) выделяли, чем АДВ 1-го серотипа (4,0%, $\phi^2 = 22,1$, $p < 0,05$), АДВ 2-го серотипа (1,5%, $\phi^2 = 33,3$, $p < 0,05$), АДВ 5-го серотипа (7,5%, $\phi^2 = 11,5$, $p < 0,05$) и АДВ 6-го серотипа (1,0%, $\phi^2 = 36,0$, $p < 0,05$). АДВ 5-го серотипа достоверно чаще (7,5%) выделяли только по отношению к АДВ 2-го серотипа (1,5%, $\phi^2 = 8,4$, $p < 0,05$) и АДВ 6-го серотипа (1,0%, $\phi^2 = 10,4$, $p < 0,05$), а АДВ 21-го серотипа достоверно чаще (5,5%) выделяли только по отношению к АДВ 2-го серотипа (1,5%, $\phi^2 = 4,8$, $p = 0,03$).

Большая частота (72,4%) выделения АДВ, относящихся к 3-му, 4-му и 7-му серотипам, среди молодых лиц из организованных коллективов определяет их эпидемиологическую значимость для этой категории больных.

С учетом полученных данных сформированы репрезентативные группы и проанализирована частота встречаемости клинических признаков и их характеристика в группах больных аденовирусными заболеваниями, вызванными эпидемически значимыми аденовирусами (3-й, 4-й и 7-й серотипы).

По характеру начала АДВЗ, вызванные 3-м, 4-м и 7-м серотипами, достоверно не отличались. Острое начало заболевания отмечено в 64,1%, 64,3% и 85,7% случаев ($p > 0,05$), подострое — в 23,4%, 28,6% и 18,4% ($p > 0,05$), постепенное — в 12,5%, 7,1% и 18,4% ($p > 0,05$) соответственно.

При сравнительной оценке длительности и выраженности общих инфекционных проявлений (синдромов общей инфекционной интоксикации и лихорадки) выявлено, что при АДВЗ, вызванных АДВ 4-го и 7-го серотипов, достоверно дольше, чем при АДВЗ, вызванных АДВ 3-го серотипа, сохранялась фебрильная лихорадка — $4,2 \pm 2,47$ дня ($p = 0,02$) и $4,3 \pm 2,74$ дня ($p = 0,01$) соответственно. Выраженность (в баллах), длительность (в днях) проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации, а также максимальная температура тела ($^{\circ}\text{C}$) в периоде разгара и общая длительность лихорадки (в днях) достоверно в сравниваемых группах не различались (табл. 1).

Таблица 1

Выраженность (в баллах, $M \pm SD$) и длительность (в днях, $M \pm SD$) синдромов общей инфекционной интоксикации (СОИИ) и лихорадки при аденовирусных заболеваниях, вызванных аденовирусами 3-го, 4-го и 7-го серотипов

Критерий	Серотип АДВ		
	АДВ 3	АДВ 4	АДВ 7
Выраженность СОИИ, баллы	2,6±1,27	2,8±1,22	3,0±1,34
Длительность СОИИ, дни	5,3±4,60	7,4±6,99	7,1±5,55
Температура максимальная, °С	38,7±0,84	38,8±0,68	38,9±0,84
Длительность фебрильной ($t > 38^\circ\text{C}$) лихорадки, дни	3,1±1,49	4,2±2,47*	4,3±2,74*
Длительность лихорадки ($t > 37^\circ\text{C}$), дни	5,9±7,33	5,7±3,34	6,8±4,94

* – различие достоверно ($p < 0,05$) по отношению к АДВ3, вызванными АДВ 3-го серотипа.

При сравнении частоты встречаемости респираторных синдромов при АДВ3, вызванных 3-м, 4-м и 7-м серотипами, существенных отличий отмечено не было, и только при АДВ3, вызванных АДВ 4-го серотипа, достоверно чаще диагностировали острый бронхит (45%), чем при АДВ3, вызванных АДВ 3-го серотипа (25%, $\phi^2 = 4,70$, $p = 0,03$). В отличие от АДВ3, вызванных АДВ 3-го серотипа, при АДВ3, вызванных АДВ 4-го серотипа, достоверно дольше сохранялись только явления ринита (9,4±6,01 дней, $p = 0,01$), в то время как при АДВ3, вызванных АДВ 7-го серотипа, дольше сохранялись явления ринита (10,3±6,76 дней, $p = 0,002$), фарингита (7,9±4,92 дня, $p = 0,022$), ларингита (7,3±2,87 дня, $p = 0,049$), бронхита (11,8±6,89 дней, $p = 0,039$) и кашель (11,8±8,03, $p = 0,004$). Достоверных различий по частоте обнаружения и длительности респираторных синдромов при АДВ3, вызванных АДВ 4-го и 7-го серотипов, не выявлено (табл. 2).

Из нереспираторных (экстрапульмонарных) синдромов наиболее часто при АДВ3, вызванных АДВ 3-го, 4-го и 7-го серотипов, выявляли лимфаденопатию (56%, 40% и 63% соответственно), тонзиллит (47%, 24% и 63% соответственно) и конъюнктивит (28%, 26% и 34% соответственно). Причем конъюнктивит одинаково часто развивался при АДВ3, вызванных АДВ 3-го, 4-го и 7-го серотипов ($p > 0,05$), в то время как тонзиллит регистрировали при АДВ3, вызванных АДВ 3-го серотипа, чаще, чем при АДВ3, вызванных АДВ 4-го серотипа ($\phi^2 = 5,74$, $p = 0,02$). При АДВ3, вызванных АДВ 7-го серотипа, достоверно чаще, чем при АДВ 4-го серотипа,

регистрировали тонзиллит ($\phi^2 = 12,6$, $p = 0,0004$) и лимфаденопатию ($\phi^2 = 4,1$, $p = 0,0425$) (табл. 3).

Таблица 2

Частота выявления (абс., %) и длительность ($M \pm SD$) респираторных синдромов при ОРЗ, вызванных аденовирусами 3-го, 4-го и 7-го серотипов

Синдромы и симптомы	Серотип АДВ (количество наблюдений, n)		
	АДВ 3 (n = 64)	АДВ 4 (n = 42)	АДВ 7 (n = 38)
Ринит	51 (79,7%) 6,5±4,46	34 (80,9%) 9,4±6,01*	35 (92,15) 10,3±6,76*
Фарингит	43 (67,2%) 5,4±3,79	23 (57,8%) 6,9±3,79	28 (73,7%) 7,9±4,92*
Ларингит	9 (14,1%) 4,4±1,74	6 (14,3%) 3,8±1,94	4 (10,5%) 7,3±2,87*
Трахеит	8 (12,5%) 3,6±2,38	8 (19,1%) 3,4±1,99	5 (13,2%) 5,4±3,44
Бронхит	16 (25%) 7,6±3,79	19 (45%)* 8,8±2,82	16 (42%) 11,8±6,89*
Кашель	40 (62,5%) 7,2±4,99	28 (66,7%) 9,8±6,75	29 (76,3%) 11,8±8,03*

* – различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с АДВ3, вызванными АДВ 3-го серотипа.

Таблица 3

Частота выявления (абс., %) нереспираторных синдромов при ОРЗ, вызванных аденовирусами 3-го, 4-го и 7-го серотипов

Синдром	Серотип АДВ (количество наблюдений, n)		
	АДВ3 (n = 64)	АДВ4 (n = 42)	АДВ7 (n = 38)
Конъюнктивит	18 (28%)	11 (26%)	13 (34%)
Тонзиллит	30 (47%)**	10 (24%)	24 (63%)**
Лимфаденопатия	36 (56%)	17 (40%)	24 (63%)**
Энтерит	7 (11%)	6 (14%)	4 (11%)
Мезаденит	3 (5%)	2 (5%)	1 (3%)
Гепатомегалия	7 (11%)	10 (10%)	9 (24%)
Спленомегалия	2 (3%)	1 (2%)	5 (13%)
Экзантема	6 (9%)	5 (12%)	3 (8%)

** – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с АДВ3, вызванными АДВ 4-го серотипа.

Сравнительный анализ характера течения заболеваний, вызванных эпидемически значимыми серотипами, показал, что при АДВ3, вызванных АДВ 3-го, 4-го и 7-го серотипов, острое циклическое течение регистрировали в 81,3%, 61,9% и 60,5% случаев соответственно. Причем при АДВ3, вызванных АДВ 7-го серотипа, острое циклическое течение наблюдали достоверно реже, чем при заболева-

ниях, вызванных АДВ 3-го серотипа ($\phi^2=5,25$, $p=0,02$). Затяжное течение АДВЗ, вызванных АДВ 3-го, 4-го и 7-го серотипов, зарегистрировано в 12,5%, 28,6% и 31,6% случаев соответственно. Достоверно чаще затяжное течение зарегистрировано при АДВЗ, вызванных АДВ 4-го ($\phi^2=4,28$, $p=0,039$) и 7-го ($\phi^2=5,51$, $p=0,019$) серотипов, чем при заболеваниях, вызванных АДВ 3-го серотипа. Рецидивирующее течение одинаково часто развивалось при заболеваниях, вызванных АДВ 3-го, 4-го и 7-го серотипов, — 6,2%, 9,5% и 7,9%, соответственно ($p>0,05$). Чаще, чем при других ОРЗ, течение АДВЗ, вызванных АДВ 3-го, 4-го и 7-го серотипов, осложнялось развитием пневмоний — в 17,2%, 26,2% и 34,2% случаев соответственно. Причем при АДВЗ, вызванных АДВ 7-го серотипа, пневмония развивалась достоверно чаще, чем при АДВЗ, вызванных АДВ 3-го серотипа ($\phi^2=3,84$, $p=0,049$) (табл. 4).

Таблица 4

Частота регистрации (абс., %) различных типов течения, осложнений (пневмоний) и средний койко-день при ОРЗ, вызванных аденовирусами 3-го, 4-го и 7-го серотипов, и достоверность различия по ϕ^2 -критерию Фишера

Характер течения	Серотип АДВ (количество наблюдений, n)		
	АДВ3 (n=64)	АДВ4 (n=42)	АДВ7 (n=38)
Острое циклическое	52 (81,3%)***	26 (61,9%)	23 (60,5%)
Затяжное	8 (12,5%)	12 (28,6%)*	12 (31,6%)*
Рецидивирующее	4 (6,2%)	4 (9,5%)	3 (7,9%)
Осложненное пневмонией	11 (17,2%)	11 (26,2%)	13 (34,2%)*

* — различие достоверно ($p<0,05$) по отношению к АДВЗ, вызванных АДВ 3-го серотипа; *** — различие достоверно ($p<0,05$) по отношению к АДВЗ, вызванных АДВ 7-го серотипа.

Из всего многообразия серотипов АДВ наиболее часто у взрослых больных АДВЗ средней и тяжелой степени тяжести, а также при осложненном пневмонией течении заболевания выделяли АДВ 3-го, 4-го и 7-го серотипов, на долю которых в сумме приходилось 72,4 % всех выделенных вирусов. Ведущую роль в эпидемиологическом плане заняли АДВ 3-го серотипа (32,2% случаев от общего числа выделений), что отличается от данных исследователей из США. По данным D. Erdman et al., за 1966 — 2000 гг. из 166 изолированных штаммов аденовирусов 65% отнесены к АДВ 7-го серотипа [12]. Это, вероятно, отражает особенности этиологической структуры аденовирусных ОРЗ в Северо-Западном регионе РФ и в США, а также связано с тем, что в США изучению подвергали изоляты

аденовирусов от больных с тяжелым и осложненным пневмонией течением АДВЗ. Высокая частота выделения штаммов АДВ 3-го, 4-го и 7-го серотипов свидетельствует об их эпидемиологической значимости в организованных коллективах молодых лиц и определяет необходимость проведения специфической профилактики во вновь сформированных коллективах с использованием аденовирусных вакцин, содержащих антигены АДВ 3-го, 4-го и 7-го серотипов. Однако из-за отсутствия отечественных аденовирусных вакцин, методических и организационных принципов специфической профилактики АДВЗ, этот вопрос требует дальнейшей разработки.

При изучении клинической картины АДВЗ, вызванных эпидемически значимыми серотипами АДВ, достоверных различий в частоте встречаемости респираторных синдромов выявлено не было, за исключением того, что при АДВЗ, вызванных АДВ 4-го серотипа, достоверно чаще и почти в половине случаев (45%) выявляли аускультативные признаки бронхита, по сравнению с АДВЗ, вызванными АДВ 3-го серотипа. В этой связи наличие респираторных синдромов или их сочетания не может являться диагностически значимым для дифференциальной диагностики внутри группы аденовирусных заболеваний. Однако при АДВЗ, вызванных АДВ 7-го серотипа, острые проявления поражения респираторного тракта выявляются достоверно дольше 1 недели, что может косвенно указывать на неблагоприятный прогноз течения заболевания (затяжное течение, развитие пневмонии).

По данным исследования, наиболее информативными для клинической диагностики АДВЗ, особенно вызванных АДВ 7-го серотипа, являются нереспираторные синдромы, свидетельствующие о поражении лимфоидной ткани — тонзиллит и лимфаденопатия. Это можно объяснить тем, что возбудители аденовирусных заболеваний ДНК-содержащие вирусы могут интегрироваться в геном клеток хозяина, главным образом, в клетки лимфоидной ткани, длительно персистировать в организме человека, вызывая развитие затяжного и рецидивирующего течения [1, 5]. Признаки поражения лимфоидной ткани в совокупности с затянувшимися острыми проявлениями поражения респираторного тракта также могут указывать на высокую вероятность развития пневмонии и рецидивов заболевания.

Ранее нами было показано, что назначение противовирусных препаратов прямого действия (в частности, умифеновира) благоприятно влияло на течение аденовирусного заболевания — уменьшало частоту развития затяжного течения и пневмоний, однако не влияло на частоту развития рецидивов [13]. Анализ данных по 50% ингибирующим

концентрациям умифеновира в отношении вирусов гриппа и аденовирусов на культурах МДСК и HeLa соответственно показал, что в последнем случае ИК₅₀ препарата в отношении АДВ превышают ИК₅₀ для вирусов гриппа в 2–4 раза [8]. В этой связи обнаружение предикторов неблагоприятного течения аденовирусного заболевания (длительное сохранение респираторной симптоматики, наличие признаков поражения лимфоидной ткани) может быть поводом для увеличения дозы препарата и/или продления курса этиотропной терапии противовирусными препаратами прямого действия. С другой стороны, с учетом особенностей интерферогенеза при АДВЗ в период ремиссии заболевания с целью профилактики рецидивов возможно применение иммуностропных препаратов [10].

Выводы

1. Острые респираторные заболевания аденовирусной этиологии в организованных коллективах взрослых наиболее часто вызываются аденовирусами 3-го (32,2%), 4-го (21,1%) и 7-го (19,1%) серотипов ($p < 0,05$).

2. При аденовирусных заболеваниях, вызванных аденовирусами 4-го и 7-го серотипов, достоверно дольше сохраняются фебрильная лихорадка и проявления ринита, а вызванных аденовирусами 7-го серотипа – фарингит ($7,9 \pm 4,92$, $p = 0,002$), ларингит ($7,3 \pm 2,87$, $p = 0,049$), бронхит ($11,8 \pm 6,89$, $p = 0,039$), кашель ($11,8 \pm 8,03$, $p = 0,004$), достоверно чаще встречаются тонзиллит (63%, $\phi^2 = 12,6$, $p = 0,0004$) и лимфаденопатия (63%, $\phi^2 = 4,1$, $p = 0,0427$);

3. Развитие затяжного течения характерно для заболеваний, вызванных аденовирусами 4-го (28,6%, $\phi^2 = 4,3$, $p = 0,039$) и 7-го (31,6%, $\phi^2 = 5,5$, $p = 0,019$) серотипов, а пневмонии – только 7-го серотипа (34,5%, $\phi^2 = 3,8$, $p = 0,049$).

Заключение

Проведенное исследование показало, что эпидемиологической и клинической значимостьюобладают аденовирусы 3-го, 4-го и 7-го серотипов, что определяет необходимость разработки средств и методов специфической профилактики. Выявление нереспираторных синдромов (тонзиллит, лимфаденопатия), а также длительно сохраняющихся проявлений поражения респираторного тракта является показанием для назначения противовирусной терапии с целью профилактики затяжного, рецидивирующего и осложненного пневмонией течения.

Литература

1. Львов, Н.И. Острые респираторные заболевания в 2 кн.: руководство по инфекционным болезням / Н.И. Львов,

В.П. Лихопоевко. – 4-е изд., доп. и перераб. – СПб.: Фолиант, 2011. – Кн. 2, ч. III. – С. 7–122.

2. Суховецкая, В.Ф. Лабораторная диагностика острых респираторных вирусных инфекций в условиях эволюционной изменчивости вирусов гриппа / В.Ф. Суховецкая, Е.А. Дондурей, В.П. Дриневский // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 36–41.

3. Львов, Н.И. Клиническое и эпидемиологическое значение аденовирусной инфекции у военнослужащих / Н.И. Львов, К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин // Воен.-мед. журн. – 2013. – № 8. – С. 19–23.

4. Жданов, К.В. К вопросу о клинической классификации аденовирусных заболеваний / К.В. Жданов, Н.И. Львов, О.В. Мальцев // Врач-провизор-пациент. – 2011. – № 1. – С. 8–10.

5. Лобзин, Ю.В. Воздушно-капельные инфекции / Ю.В. Лобзин, В.П. Лихопоевко, Н.И. Львов. – СПб.: Фолиант, 2000. – 184 с.

6. Eropkin, M.Y. Synthesis and biological activity of water-soluble polymer complex of arbidol / M.Y. Eropkin [et al.] // Pharm. Chem. J. – 2009. – V. 43. – P. 563–567.

7. Mary Miu Yee Waye. Anti-Viral Drugs for Human Adenoviruses / Mary Miu Yee Waye, Chor Wing Sing // Pharmaceuticals. – 2010. – V. 3. – P. 3343–3354.

8. Ленева, И.А. Механизм вирусспецифического действия препарата Арбидол : дис. ... д-ра биол. наук / И.А. Ленева. – М.: ФГУП ЦХЛС-ВНИХФИ, 2005. – 303 с.

9. Медицинская вирусология : руководство / под ред. Д.К. Львова. – М.: Мед. информ. агентство, 2008. – 656 с.

10. Лобзин, Ю.В. Индукторы интерферона в терапии острых респираторных заболеваний: проблемы и перспективы (обзор литературы) / Ю.В. Лобзин, Н.И. Львов // Воен.-мед. журн. – 2001. – № 11. – С. 41–50.

11. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика : учеб. пособие / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – СПб.: Фолиант, 2006. – 432 с.

12. Erdman, D.D. Molecular epidemiology of adenovirus type 7 in the United States, 1966–2000 / D.D. Erdman [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2002. – V. 8 (3). – P. 269–77.

13. Львов, Н.И. Опыт применения противовирусных препаратов при острых респираторных заболеваниях аденовирусной этиологии / Н.И. Львов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 65–71.

References

1. Lvov N.I., Lichopoenko V.P. Acute respiratory diseases: Guidelines for Infectious Diseases. Saint Petersburg: ООО «Izd-vo Foliant» Publ.; 2011 (In Russian).

2. Suchovetskaja V.F. Zhurnal infektologii. 2012;4(1):36-41 (In Russian).

3. Lvov N.I. Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2013;8:19-23 (In Russian).

4. Zhdanov K.V. Vrach-provizor-patsiyent. 2011;1:8-10 (In Russian).

5. Lobzin Yu.V., Likhopoyenko V.P., Lvov N.I. Droplet infections. Saint Petersburg: IKF «Foliant» Publ.; 2000 (In Russian).

6. Eropkin MY, Solovskii MV, Smirnova MY, et al. Synthesis and biological activity of water-soluble polymer complex of arbidol. Pharm Chem.J. 2009;43:563-7.

7. Mary Miu Yee Waye, Chor Wing Sing. Anti-Viral Drugs for Human Adenoviruses. Pharmaceuticals. 2010;3:3343-54.

8. Leneva I.A. Mekhanizm viruspetsificheskogo deystviya preparata Arbidol [Mechanism of virus specific action of the drugs Arbidol]. Moscow (Russia): The center for chemistry

of pharmaceuticals – the All-Russian research chemical and pharmaceutical institute; 2005. 303p (In Russian).

9. Medical virology. Management. Lvov D.K (eds). Moscow: ООО «Med.inform. agentstvo» Publ.; 2008 (In Russian).

10. Lobzin Yu.V. Voyenno-meditinskiy zhurnal. 2001;11: 41-50 (In Russian).

11. Zaytsev V.M., Lifyandskiy V.G., Marinkin V.I. Prikladnaya meditsinskaya statistika. 2-e izd. Saint Petersburg: ООО «Izd-vo Foliant» Publ.; 2006 (In Russian).

12. Erdman DD, Xu W, Gerber SI, et al. Molecular epidemiology of adenovirus type 7 in the United States, 1966-2000. Emerging Infectious Diseases. 2002 Mar.;8(3):269-77.

13. Lvov N.I. Infekcionnye bolezni. 2013;11(4): 65-71 (in Russian).

Авторский коллектив:

Львов Николай Иванович – доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: 05011912@mail.ru

Соминина Анна Агольфовна – заведующая лабораторией биотехнологии диагностических препаратов Научно-исследовательского института гриппа, д.м.н., профессор; тел: 8(812)499-15-29, e-mail: anna@influenza.spb.ru

Жданов Константин Валерьевич – начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru

Лобзин Юрий Владимирович – директор Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАМН; тел.: 8(812)717-64-96, 8(812)717-60-51, e-mail: Yuriy.Lobzin@spbmapo.ru