

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ С.М.КИРОВА» МО РФ

«на правах рукописи»

ЛВОВ

Николай Иванович

АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

Лобзин Юрий Владимирович

доктор медицинских наук профессор

Академик РАН

Санкт-Петербург – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АДЕНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	20
1.1. Краткие исторические сведения.....	20
1.2. Строение и факторы патогенности аденовирусов.....	22
1.3. Эпидемиология аденовирусной инфекции.....	27
1.4. Патогенез и патологическая анатомия.....	29
1.5. Иммунологические реакции и иммунитет.....	33
1.6. Клинические синдромы и симптомы.....	36
1.7.Классификация аденовирусных заболеваний.....	41
1.8. Современные возможности лабораторной диагностики аденовирусных инфекций.....	44
1.9. Терапия аденовирусных заболеваний.....	48
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
2.1.Общая характеристика обследованных пациентов и использованных методов исследования.....	62
2.2. Программа обследования пациентов.....	65
2.3. Схемы лечения больных ОРВИ.....	75
2.4. Рандомизация в исследовании.....	79
2.5. Математико-статистические методы исследования.....	81
Глава 3. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ И МЕСТО В НЕЙ АДЕНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА.....	82
3.1.Этиологическая структура ОРВИ в 2012-2015 гг.....	82
3.2. Частота регистрации случаев ОРВИ в различные месяцы эпидемических сезонов 2012-2015 гг.....	87
3.3. Особенности этиологической структуры ОРВИ у детей и взрослых.....	90

3.4. Этиологическая структура ОРВИ у лиц 18-26 лет из организованных коллективов военнослужащих в 2012-2015 гг.....	96
3.5. Годовая динамика этиологической структуры ОРВИ у военнослужащих.....	98
3.6. Особенности годовой динамики частоты встречаемости ОРВИ аденовирусной этиологии у военнослужащих при однократном и двукратном формировании коллективов.....	102
3.7. Значение отдельных серотипов аденовирусов в этиологической структуре аденовирусной инфекции у военнослужащих.....	107
Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АДЕНОВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА.....	112
4.1. Сравнение клинической картины аденовирусных заболеваний и гриппа у военнослужащих.....	112
4.2. Частота обнаружения и длительность нереспираторных синдромов у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом.....	120
4.3. Особенности течения аденовирусных заболеваний	131
4.4. Осложнения аденовирусных заболеваний у военнослужащих: структура и частота развития.....	140
4.5. Клиническая картины аденовирусных заболеваний различной степени тяжести.....	142
4.6. Особенности клинического течения аденовирусных заболеваний, вызванных аденовирусами эпидемически значимых серотипов.....	148
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У МОЛОДЫХ ЛИЦ С АДЕНОВИРУСНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	158
5.1. Гематологические изменения у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом.....	158
5.2. Особенности гематологических изменений при аденовирусных заболеваниях легкой, средней и тяжелой степени тяжести.....	162
5.3. Изменения гематологических показателей при аденовирусных	

заболеваниях с неосложненным и осложненным пневмонией течением.....	166
5.4. Результаты общего анализа крови у больных аденовирусными заболеваниями с неосложненным и осложненным ранними и поздними пневмониями течением.....	168
5.5. Особенности гематологических изменений при аденовирусных заболеваниях с неосложненным и осложненным гнойным синуситом течением.....	171
5.6. Результаты исследования показателей клеточного иммунитета у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом.....	174
5.7. Исследование содержания цитокинов у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом.....	178
5.8. Активность факторов неспецифической резистентности при аденовирусных заболеваниях и гриппе.....	180
5.9. Бактериологические исследования у больных аденовирусными заболеваниями с гнойным тонзиллитом и пневмонией.....	183
5.10. Лабораторная верификация аденовирусной инфекции.....	187
5.11. Результаты инструментальных исследований при аденовирусных заболеваниях.....	190
Глава 6. ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНЫХ СХЕМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АДЕНОВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	196
6.1. Клиническая эффективность противовирусных препаратов прямого и непрямого действия.....	197
6.2. Антибактериальная терапия аденовирусных заболеваний	218
6.3. Противовоспалительная терапия аденовирусных заболеваний.....	226
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	238
ВЫВОДЫ.....	257
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	260
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	262
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	263
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	266

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – распространенные инфекционные заболевания, имеющие важное медико-социальное значение. По данным ВОЗ ежегодно в мире ОРЗ заболевает до 500 млн. человек. В РФ регистрируется около 50 млн. случаев инфекционных заболеваний, среди которых основная часть (до 90%) приходится на грипп и ОРЗ [33, 44, 128, 182, 352].

В неэпидемические по гриппу периоды отмечается рост доли аденовирусных, РС-вирусных, парагриппозных и т.д. Особое место в структуре ОРВИ отводится аденовирусной инфекции, в том числе смешанной с другими инфекциями [22, 23, 41, 117, 190, 273, 351, 406]. Появились данные об участии аденовирусов в развитии инфекций нижних дыхательных путей – бронхитах и пневмониях [170, 183, 197, 238]. Е.Е. Целипанова и др. (2013 г.) установила аденовирусную этиологию внебольничных пневмониях у детей в 41% случаях [221].

Вспышки аденовирусных инфекций зарегистрированы в детских коллективах, тренировочных центрах армии США, ВС РФ [353, 391, 415, 416, 418]. Особую настороженность вызывает увеличение в очагах таких вспышек числа внебольничных «вирусиндуцированных» и «вирусассоциированных» пневмоний тяжелого течения и неэффективность традиционных схем лечения [82, 106, 114, 232, 259]. А.В. Грищук (2009 г.) показал, что при внебольничных пневмониях у военнослужащих генетический материал аденовирусов обнаруживали в 36,8% случаях [47].

Важное военно-медицинское значение и эпидемиологическая значимость аденовирусной инфекции для ВС связано с постоянным перемешиванием воинских контингентов в периоды весенних и осенних призывов, на сборных пунктах новобранцев, на пути следования к месту постоянной службы, а также во

время летнего набора курсантов в ВВУЗы. Это приводит к постоянному заносу возбудителей в воинские части. Совместное проживание и повседневная деятельность способствуют активной реализации воздушно-капельного и контактно-бытового механизмов передачи инфекции, что в условиях отсутствия средств специфической профилактики приводит к вспышкам ОРВИ аденовирусной этиологии, особенно во вновь сформированных коллективах [45, 70, 117, 127, 129, 135, 226, 274]. Интенсивная учебная и боевая подготовка сопровождается воздействием ряда экстремальных факторов. Физическая нагрузка, метеорологические условия, психо-эмоциональное напряжение, изменение характера питания и проживания влияют на преморбидное состояние новобранцев, что может приводить к тяжелому течению заболеваний [71, 142].

Разнообразие серотипов аденовирусов (более 40), особые биологические свойства возбудителя, устойчивость во внешней среде и способность персистировать в организме человека определяют широкое распространение, полиморфизм клинических проявлений, склонность к длительному и рецидивирующему течению [37, 114, 116].

Несмотря на достижения в диагностике и лечении ОРВИ аденовирусная инфекция имеет, и будет иметь значительную актуальность – социально-экономическую, медицинскую и эпидемиологическую для Вооруженных Сил Российской Федерации. Это связано с отсутствием средств специфической профилактики, большой долей в этиологической структуре ОРВИ среди военнослужащих, склонностью к затяжному и рецидивирующему течению, частым развитием бронхолегочных осложнений [183]. Отсутствие единых представлений о клинической и лабораторной диагностике, относительная неэффективность традиционных методов неспецифической и отсутствие средств специфической профилактики, низкая эффективность современных схем терапии ОРВИ аденовирусной этиологии и аденовирусных пневмоний определяют необходимость дополнительных исследований.

Степень разработанности темы исследования

В медицинской литературе, посвященной проблеме ОРВИ, основное внимание уделено гриппу, а именно изучению его этиологии, патогенеза, клинических особенностей течения (в том числе осложнений и критических состояний), а также оценке клинической эффективности и усовершенствованию схем этиотропной и патогенетической терапии. Преимущественно объектом исследования при ОРВИ являются дети и взрослые гражданские лица, в том числе пожилого возраста с неблагоприятным коморбидным фоном.

Подавляющее большинство исследований и клинических наблюдений за эффективностью противовирусной терапии у молодых лиц представлено в отношении гриппозной инфекции, что связано с доминированием таких больных в структуре госпитализированных больных среди гражданских лиц, острым циклическим течением заболевания, наличием большого количества экспериментальных данных о противовирусном действии различных лекарственных средств на вирусы гриппа как на куриных эмбрионах и чувствительных культурах клеток, так и при экспериментальной гриппозной инфекции на биологических животных. В связи с широким охватом иммунизацией гриппозными вакцинами лиц молодого возраста из организованных коллективов военнослужащих, в этиологической структуре ОРВИ у военнослужащих доминируют аденовирусные заболевания [415]. Клиническая картина АДВИ характеризуется многообразием клинических проявлений, поражением не только респираторной, но и лимфоидной ткани с развитием тонзиллитов, лимфаденопатии, в том числе мезаденитов [182, 183]. Отмечено также, что аденовирусные заболевания склонны к затяжному и рецидивирующему течению с высокой частотой развития пневмоний [114, 221].

Проблемой терапии острых респираторных инфекций является ограниченные возможности в лечении больных ОРВИ негриппозной этиологии, в первую очередь терапии аденовирусной инфекции. Это определило широкое распространение в лечебной практике препаратов с иммуномодулирующим и так

называемым вторичным противовирусным действием [184, 187]. В условиях действующего на территории Российской Федерации законодательства, изучение эффективности новых препаратов, в том числе противовирусных препаратов прямого и опосредованного действия, в клинических исследованиях с участием военнослужащих не проводятся [214]. Это сказалось на отсутствии данных о клинической эффективности новых препаратов в отношении военнослужащих, больных аденовирусными заболеваниями.

Препараты, с доказанным на культурах клеток противовирусным действием, вошли в клиническую практику терапии АДВИ у людей, минуя этап исследований при экспериментальной аденовирусной инфекции на лабораторных животных, а также волонтерах. Это вызвано тем, что изучение аденовирусной инфекции человека и эффективности противовирусных препаратов на животных в РФ стало применяться сравнительно недавно [80, 81]. Еще одной проблемой клинического применения противовирусных препаратов в терапии АДВИ является низкая биодоступность, недостижимость максимальной терапевтической концентрации в крови, способность некоторых препаратов кумулировать и вызывать нежелательные реакции [411]. Всё это ограничивает широкое применение этиотропной терапии в лечении больных аденовирусными заболеваниями. В связи с этим, актуальным научно-практическим направлением работы специалистов-инфекционистов является непрерывное накопление и анализ информации об особенностях клинического течения, возможностях лабораторной диагностики и эффективности применения различных противовирусных препаратов при лечении ОРВИ негриппозной этиологии, в том числе аденовирусных заболеваний.

Изучением вопросов этиологии, эпидемиологии, патогенеза, описанию клинической картины и течения заболевания, патоморфологии, разработкой методов лабораторной диагностики и терапии аденовирусных заболеваний занимались ряд отечественных (А.А.Сморозинцев, А.П.Казанцев, В.А. Цинзерлинг, А.К. Голованова, И.А. Ленева, Л.В. Колобухина, В.В. Зарубаев) и

зарубежных (J.C. Gaydos, C.M. Robinson, C.M. Wold) ученых [79, 96, 104, 183, 376, 408].

Цель исследования

На основании результатов эпидемиологических, клинических, вирусологических, молекулярно-биологических, иммунологических и инструментальных исследований установить эпидемиологические закономерности и особенности клинических проявлений аденовирусной инфекции у военнослужащих, а также обосновать систему эффективных методов диагностики и лечения.

Задачи исследования

1. Установить долю аденовирусной инфекции в современной структуре острых респираторных заболеваний у госпитализированных лиц призывного возраста, а также этиологическую значимость отдельных серотипов аденовирусов.
2. Изучить особенности клинической картины и течения, а также определить структуру осложнений аденовирусных заболеваний у молодых лиц из организованных коллективов военнослужащих.
3. Выявить клинические различия манифестных форм аденовирусной инфекции, вызванной эпидемически значимыми серотипами.
4. Оценить результаты гематологических, иммунологических и инструментальных методов обследования больных аденовирусными заболеваниями молодых лиц.

5. Исследовать спектр бактериальных возбудителей у пациентов с аденовирусной инфекцией, сопровождающейся развитием синдрома гнойного тонзиллита и поражением легочной ткани.

6. Определить диагностическую ценность современных лабораторных методов этиологической (вирусологической и серологической) диагностики аденовирусных инфекций.

7. Обосновать рациональную схему этиотропной и патогенетической терапии аденовирусных заболеваний у военнослужащих и оценить её эффективность.

Научная новизна

В работе решена актуальная научная проблема, затрагивающая эпидемиологию, диагностику и терапию аденовирусной инфекции у лиц из коллективов высокого риска ее распространения. Представленные результаты и научные положения заставляют рассматривать ее в новом ракурсе. Предложенные решения существенно дополняют методы эпидемиологической и клинической диагностики, а также терапии ОРВИ аденовирусной этиологии.

Установлена высокая частота верификации аденовирусной инфекции (64,6%) в современной (2012-2015 гг.) этиологической структуре ОРВИ у госпитализированных военнослужащих в возрасте 18-26 лет по сравнению с гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями вирусной этиологии.

Определены эпидемиологические особенности ее встречаемости в период формирования воинских коллективов, заключающиеся в летне-осенней и осенне-зимней сезонности с пораженностью молодых лиц из организованных коллективов в возрасте 18-26 лет;

Круглогодичные изменения и подъемы частоты регистрации аденовирусной инфекции в период формирования воинских коллективов, позволяют

прогнозировать возникновение вспышек аденовирусной инфекции, что подтверждено на примере отдельного расследования эпидемического очага с множественными заболеваниями ОРВИ вирусной этиологии и пневмониями среди военнослужащих. Установлена ведущая этиологическая роль аденовирусов 3, 4 и 7 серотипов в увеличении заболеваемости военнослужащих молодого возраста ОРВИ вирусной этиологии.

Выявлено, что в клинической картине манифестных форм аденовирусной инфекции, в отличие от гриппа, превалируют по длительности синдромы поражения респираторного тракта и общей инфекционной интоксикации на фоне редко встречающихся случаев трахеита. Для аденовирусной инфекции, кроме этого, характерен респираторно-лимфоидный синдром и нереспираторные проявления с возможностью генерализации инфекционного процесса. Показаны клинические особенности аденовирусных заболеваний, вызванных эпидемически значимых серотипов аденовирусов.

Обоснованы эпидемиологические (период формирования воинского коллектива) и клинические (затяжное и рецидивирующее течение ОРВИ, наличие тонзиллита, лимфаденопатии, осложнений по типу пневмонии) критерии клинико-эпидемиологической диагностики аденовирусной инфекции.

Выявлены изменения морфофункционального состояния клеток периферической крови, иммунологические особенности, в том числе в системе неспецифической резистентности организма человека при аденовирусной инфекции, которые имеют выраженную зависимость от степени тяжести инфекционного процесса и позволяют по отдельным критериям оценивать развитие осложнений (пневмонии, синуситов) в периоде разгара, а также возможность развития затяжного течения заболевания.

Установлено, что в период разгара аденовирусного заболевания реакции клеточного иммунитета на инфекцию в большей степени связаны со спонтанной активностью и функционально-метаболическим статусом нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, а в период ранней реконвалесценции и затухании инфекционного процесса – с субпопуляцией CD16 T-клеток и клеток,

экспрессирующих HLA. В совокупности с низкими показателями гамма-интерферона это может свидетельствовать об отсутствии полной элиминации вируса из организма и возможной его персистенции.

Доказано, что у пациентов с аденовирусной инфекцией в развитии острого тонзиллита и тонзиллофарингита принимает участие бактериальная микрофлора, представленная преимущественно гемолитическим стрептококком (29,5%) и золотистым стафилококком (28,3%), а при поражении нижних дыхательных путей – зеленающий стрептококк (48,9%) и грибы рода *Candida* (31,9%), что необходимо учитывать при определении стартовой антибактериальной терапии, особенно при сочетанном проявлении инфекционного процесса.

Установлено, что наиболее информативным методом ранней этиологической верификации аденовирусной инфекции является полимеразная цепная реакция (чувствительность 83,0%), для ретроспективной серологической диагностики – реакция связывания комплемента (чувствительность 61,0%). Для диагностики гнойного синусита на ранних сроках заболевания помимо рентгенографии околоносовых пазух необходимо учитывать палочкоядерный сдвиг и увеличение СОЭ, пневмонии помимо физикальных признаков – лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг и увеличение СОЭ, вне зависимости от нахождения пациента на стационарном лечении.

Доказано, что наибольшей клинической эффективностью в терапии аденовирусной инфекции являются противовирусные препараты прямого действия – рибавирин и умифеновир. В составе комплексной терапии аденовирусной инфекции эти препараты способны сокращать длительность основных синдромов заболевания в 2 раза, уменьшать частоту развития осложнений в 2 раза, затяжного течения – в 7 раз. Умифеновир уменьшил частоту рецидивов заболевания в 2 раза.

Показано, что при развитии острых гнойных тонзиллитов и пневмоний у больных аденовирусными заболеваниями молодых лиц 18-26 лет, а также при затяжном течении, применение антибактериальных препаратов должно

сочетаться с назначением прямых противовирусных препаратов – нуклеозидных аналогов или ингибиторов гемагглютинаина.

Однократное и систематическое применение парацетамола для купирования фебрильной лихорадки, в том числе в составе комплексного препарата «антигриппин», достоверно уменьшает длительность респираторных синдромов (ринита и фарингита в 1,5 раза, бронхита – в 2 раза), снижает частоту развития затяжного течения в 3-4 раза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Значимость для науки заключается в выявлении особенностей эпидемического процесса при ОРВИ среди различных возрастных групп, которые связаны с частотой встречаемости конкретных возбудителей и характеризуются изменением динамики этиологической структуры и ростом заболеваемости, обусловленным доминирующим возбудителем, в отдельные периоды эпидемического сезона. Выявлены особенности этиологической структуры ОРВИ у лиц молодого возраста из организованных коллективов военнослужащих и связь роста диагностированных случаев аденовирусной инфекции с периодами их формирования.

Круглогодичный характер заболеваемости аденовирусной инфекцией военнослужащих из организованных коллективов, клинические особенности манифестных форм, в том числе в зависимости от тяжести заболевания, структура и частота развития тех или иных осложнений, позволяют обоснованно сформулировать дополнения в клинико-эпидемиологическую классификацию аденовирусной инфекции у военнослужащих.

Гематологические изменения и особенности иммунных реакция в различные периоды аденовирусного заболевания свидетельствуют о преобладании неспецифических механизмов резистентности на ранних этапах

манифестации аденовирусной инфекции, а в период реконвалесценции – о возможности персистенции возбудителя в организме.

Показана частота выделения актуальных бактериальных возбудителей, выявленных у больных аденовирусной инфекцией с гнойными тонзиллитами и пневмониями. Определена чувствительность лабораторных методов этиологической диагностики аденовирусной инфекции – вирусовыделение, полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа и реакции связывания комплемента.

Практическая значимость заключается в том, что применение противовирусных препаратов прямого действия является приоритетным для лечения пациентов с манифестными формами аденовирусной инфекции. Антибактериальная терапия аденовирусной инфекции при развитии тонзиллита и поражении легочной ткани должна сочетаться с противовирусными препаратами. Применение нестероидных противовоспалительных средств группы парацетамола уменьшают длительность респираторных синдромов и частоту развития затяжного течения.

Полученные результаты и положения, содержащиеся в диссертации, рекомендуются к использованию в научных, лечебных и медицинских целях, в педагогической работе на кафедрах инфекционных болезней и общей и военной эпидемиологии, в практической деятельности военно-медицинских организаций, в которых проходят лечение военнослужащие с аденовирусными заболеваниями и другими ОРВИ.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания – наблюдение и анализ. Работа выполнена в дизайне ретроспективного открытого сравнительного рандомизированного исследования с использованием эпидемиологических,

клинических, лабораторных, инструментальных, аналитических и статистических методов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. В этиологической структуре ОРВИ у военнослужащих преобладают аденовирусные инфекции (64,6%), вспышки манифестных форм которых возникают в период формирования воинских коллективов. У военнослужащих больных аденовирусными заболеваниями достоверно чаще (67,9%) выделяются аденовирусы 3, 4 и 7 серотипа.

2. Манифестные формы аденовирусных заболеваний начинаются остро (74,4%), характеризуется синдромами общими инфекционной интоксикации (88,3%), лихорадкой (100,0%), фарингита (99,9%) , ринита (96,1%), бронхита (22,6%), острого тонзиллита (45,6%) и лимфаденопатией (45,6%), склонны к затяжному (10,5%) и рецидивирующему (7,7%) течению, а также частому развитию пневмоний (16,8%). Серотип аденовируса определяет клинические особенности аденовирусного заболевания. У больных в периоде разгара аденовирусного заболевания тяжелой степени тяжести может отмечаться лейкоцитоз ($10,6 \pm 0,43 \times 10^9/\text{л}$), палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы ($7,9 \pm 0,78\%$), увеличение СОЭ ($14,0 \pm 1,26$ мм/ч), а также высокие значения сывороточного интерферона ($19,8 \pm 2,87$ ЕД/мл) при низких показателях гамма-интерферона ($101,5 \pm 31,78$ пг/мл).

3. При развитии острого тонзиллита у больных аденовирусной инфекцией достоверно чаще выделяется гемолитический стрептококк (29,5%) и золотистый стафилококк (28,3%), при пневмониях – зеленящий стрептококк (48,9%) и грибы *Candida albicans* (31,9%). Чувствительность методов лабораторной этиологической диагностики аденовирусной инфекции различается и составляет для ПЦР 83,0%, вирусовыделения – 49,3%, МФА – 44,6%, ИФА-Ag - 48,7%, РСК – 61,0%, ИФА IgM – 33,5%, ИФА IgG – 49,9%.

4. Противовирусные препараты прямого действия (рибавирин или умифеновир) достоверно уменьшают длительность основных синдромов аденовирусного заболевания, а также частоту развития затяжного (в 7 раз), рецидивирующего (умифеновир – в 2 раза) и осложненного пневмонией (в 2 раза) течения аденовирусного заболевания. Нестероидные противовоспалительные средства в комплексной терапии аденовирусных заболеваний уменьшают длительность основных респираторных синдромов в 1,5 раза, а также частоту затяжного течения в 4 раза.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выполненных наблюдений (более 10 000 лабораторных и инструментальных исследований, более 2000 индивидуальных регистрационных карт больных с гриппом и аденовирусными заболеваниями, пневмониями), использованием современных методов исследования (клинических, инструментальных, вирусологических, молекулярно-биологических, иммунологических и серологических), применением современных математико-статистических методов обработки информации.

Основные положения и результаты исследования используются в практической работе клиники инфекционных болезней и в педагогическом процессе кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ.

По теме диссертации опубликовано 54 печатных работ, в том числе 19 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России.

Материалы диссертации доложены на VI-ом Всероссийском форуме имени академика В.И.Иоффе с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-

Петербурге» (Санкт-Петербург, 2003), VII Российском Съезде инфекционистов «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней» (г. Нижний Новгород, 2006), Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2010), Первом конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2010), Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 115-летию первой в России кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова «Инфекционные болезни: проблемы, достижения и перспективы» (Санкт-Петербург, 2011), XI-ом Конгрессе терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа России с международным участием в память 180-летия сл дня рождения С.П.Боткина (Санкт-Петербург, 2012), IV-ом Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2012), Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2012), V-ом Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2013), V Российского форума с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» (Санкт-Петербург, 2013), III-й Всероссийской научно-практической конференции «Профилактика гриппа и острых респираторных инфекций» (г. Челябинск, 2013), IV-ой Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (г. Саратов, 2013), Научно-методической конференции «Грипп, острые респираторные вирусные инфекции и их осложнения: диагностика, лечение и профилактика» (г. Астана, 2013), Всероссийской научно-практической конференции «Революционные шаги в пульмонологии» (г. Челябинск, 2013), VI-ом Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2014), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей» (г. Смоленск, 2014), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г. Казань, 2014), Краевой научно-

практической конференции, посвященной 60-летию ГБОУ ВПО «Алтайский Государственный медицинский университет» МЗ РФ и 55-летию кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО АГМУ «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г. Барнаул, 2014), V-ой Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (г. Рязань, 2014), II-ой научно-практической конференции «Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ в Северо-Западном Федеральном Округе» (г. Череповец, 2014), IX-ом Национальном Конгрессе терапевтов (Москва, 2014), Научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Петрозаводск, 2014), XIV-ом Конгрессе терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального Округа России (Санкт-Петербург, 2015), VII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2015), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и медицинской паразитологии: современные технологии системы эпиднадзора, диагностики, лечения и профилактики» (г. Алматы, 2015), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока» (г. Иркутск, 2015), Всероссийской научно-практической конференции «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций» (Санкт-Петербург, 2015).

Личный вклад автора

Автор диссертационного исследования принимал непосредственное участие на всех этапах работы: собрал и обобщил современные данные научной и медицинской литературы, составил план исследования, разработал и заполнял формализованные индивидуальные регистрационные карты, участвовал в комплексном эпидемиологическом расследовании вспышек ОРИ, клиническое

обследование и лечение пациентов. Диссертант самостоятельно выполнил забор материалов для вирусологических, молекулярно-биологических и серологических исследований, а также полностью сформировал базу данных, провел математико-статистическую обработку материалов, обобщил и проанализировал полученные результаты.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 313 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 54 таблицами и 7 рисунками. Список литературы включает 418 источника, из которых 240 отечественных и 178 зарубежных авторов.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АДЕНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Аденовирусная инфекция – группа острых инфекционных заболеваний, вызываемых различными серотипами аденовирусов человека (АДВЧ), которые поражают эпителиальные клетки дыхательной и пищеварительной систем, а также клетки ретикулоэндотелиальной системы. Манифестные клинические формы характеризуется волнообразной лихорадкой, синдромами общей инфекционной интоксикации, поражения органов дыхания или желудочно-кишечного тракта, глаз и лимфоидной ткани (тонзиллит, лимфаденопатия). При генерализованных формах возможно увеличение печени, селезенки, развитие экзантемы [63, 182].

1.1. Краткие исторические сведения

Первые клинические описания вспышек респираторных заболеваний, клинически сходных с аденовирусными болезнями, сделаны в XIX веке. Вспышки эпидемического кератоконъюнктивита как самостоятельного заболевания были описаны в 20-х годах XX в. В 1937 г. гриппоподобные заболевания, возбудители которых вызывали поражение носоглотки, А.А. Смородинцев назвал «острые сезонные катары» [132, 408].

Аденовирусы человека (АДВЧ) открыты в 1953 г. в лаборатории W.P. Rowe при исследовании тканей небных миндалин и аденоидов здоровых людей. Выделенные вирусы назвали вирусами, дегенерирующими аденоиды (adenoid degeneration, АД-вирусы). Так как эти вирусы были выделены у здоровых лиц, их считали латентными [132, 373].

R.J. Huebner и др. (1954) выделили АД-вирусы из смывов зева, выделений конъюнктив и испражнений больных, страдающих острыми заболеваниями с

поражением глотки и конъюнктив. Выделенные штаммы вируса получили название «аденоидо-фарингеально-конъюнктивальные вирусы» (APC, adenoid pharyngeal conjunktival). В 1954 г. M.R. Hilleman и J.H. Werner при изучении этиологии ОРЗ и атипичных пневмоний у новобранцев армии США выделили ранее неизвестный вирус, назвав его RI-67 (respiratory illness). В дальнейшем была доказана его идентичность с APC-вирусами. В 1955 г. H.S. Ginsberg и др. выделили вирусы от больных атипичными пневмониями и назвали их вирусами острых респираторных заболеваний (acute respiratory disease, ARD-вирусы). В 1956 г. J.F. Enders и др., сравнили свойства выделенных под разными названиями вирусов и пришли к заключению, что они относятся к одной группе. Было предложено их называть «аденовирусы». Этот термин в настоящее время является общепринятым [132, 183, 373, 408].

Открытие новых серотипов АДВ и дальнейшее их изучение позволили установить, что они являются причиной возникновения не только респираторных заболеваний, но и диареи, мезаденита, геморрагического цистита и других патологических состояний [183, 408].

В 1962 г. J.J. Trentin, Y. Yabe и G. Taylor, а также R.J. Huebner и G.A. Todara описали индукцию злокачественной опухоли у грызунов, вызванную АДВЧ 12 серотипа. Онкогенность АДВЧ послужила стимулом для их детального молекулярно-биологического изучения. Мутагенное действие на хромосомном уровне в клетках крысы обнаружено также у АДВЧ 2 и 5 серотипов. Позже было установлено, что высоким онкогенным потенциалом обладают практически все аденовирусы групп HAdV-A и HAdV-B. Однако онкогенность АДВЧ доказана только у животных в ранние сроки после инфицирования и носила кратковременный характер. У человека прямая связь АДВЧ с развитием новообразований не установлена. В настоящее время аденовирусы используют в качестве векторных для создания вакцин, противоопухолевых препаратов и генных трансплантатов [37, 132, 183, 189, 250, 401].

В СССР и Российской Федерации вопросами эпидемиологии, диагностики, лечения больных и профилактики АДВИ занимались А.А. Смородинцев, Р.С. Дрейзин, В.М. Жданов, А.П. Казанцев, А.К. Голованова [183].

1.2. Строение и факторы патогенности аденовирусов

Аденовирусы человека относят к ДНК-вирусам (I группа по Балтимору), двухцепочечным (дцДНК-вирусы), семейству Adenoviridae (от греч. *ἀδνωσ* – железа, гланды), роду Mastadenovirus (от греч. *μαστοσ* – молочная железа) [37, 132, 183].

Внутри родов выделяют группы вирусов, для которых типична связь с одним хозяином или узким кругом хозяев (человек, овцы, птицы и т.д.). АДВЧ на основании гомологии ДНК, уровню онкогенности для новорожденных хомячков, а также гемагглютинирующим характеристикам и патогенности для человека подразделяют на 7 подгрупп (A, B, C, D, E, F, G) [37, 132, 347]. Каждая подгруппа включает несколько серотипов аденовирусов. В настоящее время известно более 90 серотипов АДВ. Открытие все более новых аденовирусов продолжается и в настоящее время [404]. Около 40 из них выделены от человека и объединены в группу HAdV-A (Human AdenoVirus type A). Серотипы аденовирусов, выделенные от человека и различающиеся в антигенном отношении, нумеруют арабскими цифрами. Например, HAdV5 – аденовирус человека 5 типа [132, 297, 377, 383].

Капсид вириона аденовируса имеет форму икосаэдра, размером 70-90 нм и состоит из 252 капсомеров (240 гексонов и 12 пептонов). Размер капсомера 8-10 нм. Каждый гексон соседствует с шестью себе подобными субъединицами с образованием 20 треугольных граней. Каждый пентон окружен комплексом из 5 гексонов, которые расположены в вершинах икосаэдра. Пептон снабжен 1-2 фибриллами (филаментами) – нитевидными выпячиваниями. Длина фибриллы в зависимости от серотипа вируса варьирует от 9 до 80 нм. Особенностью

аденовируса является то, что вирион не имеет липидной оболочки [37, 132, 183, 378].

Структура вириона аденовируса представлена на рисунке 1.

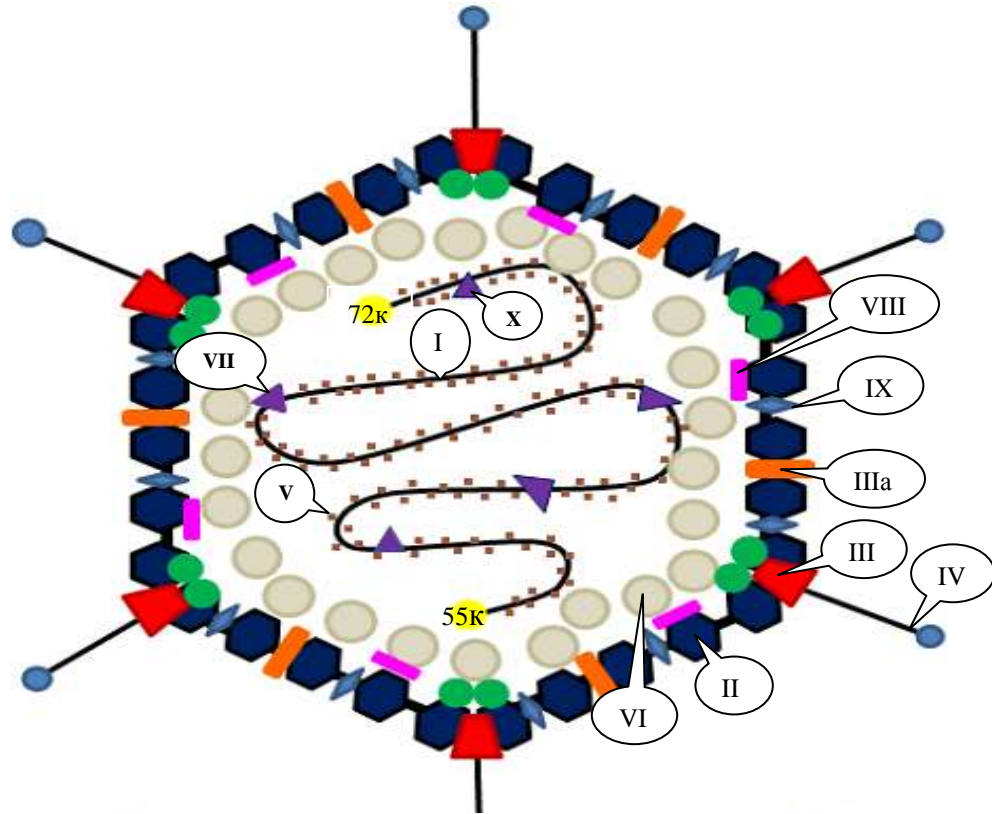


Рисунок 1. Структура вириона аденовирусов человека.

Обозначение: I – нуклеопротеид (вирусная ДНК и белок I); 55K – терминальный белок; 72K – терминальный белок (DB-белок); II – гексон; III – пептон; IIIa – капсидный белок; IV – фибрилла; V – коровский белок; VI – капсидный белок; VII – коровский белок; VIII – капсидный белок; IX – капсидный белок; X – коровский белок.

Антигенная структура аденовирусов человека, в отличие от вирусов гриппа, обладает стабильностью. Вирион АДВЧ состоит из 10 структурных и 4 неструктурных белков. Структурные белки представлены 3 коровскими (V, VII, X) и 7 капсидными (II, III, IIIa, IV, VI, VIII и IX) белками. Геном аденовируса представлен двухцепочечной ДНК в виде единичной линейной молекулы молекулярной массой 20-30 МГДа, что составляет 12-13% от общей массы

вириона. ДНК аденовируса кодирует синтез 10-14 структурных и неструктурных полипептидов [37, 132, 383].

Коровские белки (V, VII, X) нековалентно связаны с геномной ДНК и способствуют ее правильной укладке внутри капсида. Белок V связан с основанием пентонов и определяет ориентацию структур, формируемых белками VII и X [132, 378].

Два терминальных (концевых) полипептида (72К и 55К) ковалентно связаны с 5'-концом ДНК и образуют репликативные комплексы. Эти репликативные комплексы ассоциированы с внутренней мембраной ядра или определяются в нем в свободном состоянии. Полипептид 72К (DB-белок) имеет молекулярную массу 72 кДа и участвует в инициации репликации и элонгации вирусной ДНК, а также регулирует экспрессию ранних генов. Полипептид 55К защищает вирионную ДНК от действия экзонуклеаз и также участвует в репликации аденовирусной ДНК [37, 132, 183].

Гексон состоит из трех молекул полипептида II, пентон – из 5 молекул полипептида III, фибрилла – из 3 гликозилированных молекул полипептида IV. Фибрилла нековалентно связана с пептоном. Два мономера белка IIIа при каждой вершине граней повышают прочность ассоциации перипентонных гексонов с пентоном. Белки VI образуют «подкладку» в основании пятерки перипентонных гексонов, повышая прочность их ассоциации. Белок VIII с внутренней стороны капсида придает дополнительную структурную устойчивость вириону. Белок IX ассоциирован с центральной частью треугольной грани икосаэдра [132, 347, 378].

Неструктурные (растворимые, вирусиндуцированные) белки – это капсидные белки, синтезированные в избытке, и истинно растворимые белками, которые не входят в состав вириона. Неструктурные белки составляют 20% массы вириона [37, 183, 373].

Каждый структурный белок выполняет определенную функцию в репликативном цикле аденовируса [132, 373, 378, 408]. Структурные белки аденовирусов и их функции представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Структурные белки аденовирусов и их функции в репликации

Структурные белки	Функция в репликативном цикле вируса
I (нуклеопротеид) Белок 72К (DB-белок)	Кодирует синтез структурных и неструктурных белков Инициация репликации и элонгации вирусной ДНК, Регулирует экспрессию ранних генов.
Белок 55К	Защищает вирионную ДНК от действия экзонуклеаз, Регулирует репликацию ДНК
II (капсидный) III (капсидный)	Образуют гексон (3 молекулы II белка) Образуют пентон (5 молекул). Эндонуклеаза, токсическое действие, Ингибирует действие интерферона.
IIIa (капсидный)	Повышают прочность ассоциации перипентонных гексонов с пентоном
IV (фибрилла) V (коровский)	Рецептор-связывающая функция Связан с основанием пентонов определяет ориентацию структур, формируемых белками VII и X.
VI (капсидный)	Образуют «подкладку» в основании пятерки перипентонных гексонов, повышая прочность их ассоциации
VII (коровский)	Нековалентно связан с ДНК Способствует правильной укладке ДНК внутри капсида
VIII (капсидный)	Обеспечивает структурную устойчивость вириону
IX (капсидный) X (коровский)	Ассоциирован с центральной частью триангулярной грани икосаэдра Нековалентно связан с ДНК Способствует правильной укладке ДНК внутри капсида

Аденовирусы человека устойчивы к воздействию факторов внешней среды. Они способны сохраняться до 70 дней при температуре -40°C , до 60 дней – при температуре -4°C , до 14 суток – при комнатной температуре ($+22^{\circ}\text{C}$), до 7 суток –

при температуре 36-37°C, инактивируются при температуре 56°C в течение 30 мин. Аденовирусы устойчивы продолжительное время в воде, лекарственных растворах, а также на предметах быта. Деструкция аденовирусов происходит при воздействии хлорсодержащих препаратов и ультрафиолетовых лучей. Однако при УФО быстрее теряется инфекционность АДВЧ, а гемагглютинирующая, токсическая и трансформирующая активность может длительно сохраняться. Аденовирусы нечувствительны к жирорастворителям (спирт, эфир) и устойчивы в кислой среде (рН 6,0-9,0) [37, 132, 183, 408].

Культивируются аденовирусы человека в культурах эпителиальных клеток животных и человека. Для вирусывыделения и накопления аденовирусов используют культуры клеток почки макаки-резус (МА-104), почки плода зеленой африканской мартышки (Vero), карциномы гортани (Herp-2) или карциномы шейки матки (HeLa). Культуры эпителиальных клеток, зараженные аденовирусами, характеризуются своеобразными цитопатическими изменениями, по которым проводят индикацию вирусов. Процесс дегенерации клеток, инфицированных аденовирусами, проходит две фазы. Первая – токсическая, связана с избыточным образованием молочной кислоты, вторая – с размножением вирусов внутри ядер и в цитоплазме зараженной клетки. Пораженные вирусом клетки округляются, формируя гроздевидные скопления, накапливают внутриядерные включения, в последствие отделяются от стекла и отмирают [37, 183, 341].

В отличие от вирусов гриппа и парагриппа аденовирусы человека не размножаются на куриных эмбрионах [37, 132, 182].

Таким образом, изучение аденовирусов человека и животных имеет сравнительно не долгую историю. Изучены строение и функции структурных белков, а также культуральные свойства аденовирусов. Многообразие серотипов аденовирусов, селективная тропность аденовирусов к сложным лабораторным культурам клеток затрудняют лабораторную диагностику, изучение патогенеза аденовирусных заболеваний, разработку средств специфической профилактики и этиотропной терапии. Расшифровка структуры и функции структурных белков

аденовирусов определяет возможность специфического прямого лекарственного воздействия на репликацию вируса, например нуклеозидными аналогами, специфическими иммуноглобулинами, ингибиторами протеаз и гемагглютинаина [182].

1.3. Эпидемиология аденовирусной инфекции

Наибольшие успехи в изучении аденовирусной инфекции достигнуты в области эпидемиологии. Точно известно, что источником инфекции являются больные с манифестными и стертыми формами заболевания, реконвалесценты, а также здоровые вирусоносители [132, 183]. Определены сроки выделения аденовирусов в зависимости от клинической формы АДВИ. Средние сроки выделения у больных с клинической картиной ОРЗ 7-12 дней от начала заболевания, иногда до 25-го дня болезни, у больных с поражением ЖКТ вирус с фекалиями может выделяться более 1,5 мес. Для АДВИ характерно многообразие механизмов передачи: воздушно-капельный (основной), контактно-бытовой и фекально-оральный. Разнообразные механизмы передачи могут реализовываться различными путями передачи – через воздух аэрозолем, контакт через инфицированные предметы быта, алиментарным путем через пищевые продукты и воду. При этом факторами передачи могут быть как выделения из носоглотки при кашле, чихании и разговоре, отделяемое с конъюнктивы глаз, а также инфицированные фекалиями (в т.ч. мочой) предметы быта и сырая вода. Поскольку АДВИ является антропонозом, инфекция распространена повсеместно [183, 251, 254, 257, 287, 309, 333, 399].

Эпидемиологический мониторинг выявил, что ОРВИ аденовирусной этиологии, в отличие от гриппа, регистрируется круглогодично с повышением заболеваемости в холодное время года [114, 117, 370]. Фарингоконъюнктивальная лихорадка, эпидемический кератоконъюнктивит и аденовирусные диареи зарегистрированы в основном летом, что, вероятно, связано с активизацией

водного пути передачи – пребыванием людей в лагерях, купанием в бассейнах, открытых водоемах, заглатывание и употребление сырой инфицированной воды [246, 374]. Отмечено, что АДВИ встречаются во всех возрастных категориях, но среди детей доля их в общей годовой структуре ОРВИ составляет 20-30% [288, 302, 371]. Интересно, что чаще они обнаруживаются у детей с избытком массы тела [301, 307, 359]. У взрослых в закрытых коллективах по данным И.П. Барановой (2014) АДВ вызывают около 5% всех ОРВИ [9]. Выявлено также, что в организованных детских коллективах и коллективах военнослужащих АДВИ протекает в форме спорадических и эпидемических локальных групповых вспышек, для которых характерно медленное развитие и длительное (до 2-3 месяцев) течение [112, 258, 287, 330, 349, 369, 380, 400]. Описаны и семейные вспышки с вовлечением всех членов семей различной возрастной категории [361].

Существенной проблемой в борьбе с АДВИ является отсутствие средств и методов специфической профилактики (вакцинопрофилактики) аденовирусных заболеваний в Российской Федерации. В США в период формирования воинских коллективов использовали аденовирусные вакцины в кишечнорастворимых облатках. В качестве вакцинальных использовали актуальные штаммы АДВЧ эпидемических серотипов – 3, 4, 7 [11, 319, 367, 368]. В виду отсутствия аденовирусных вакцин в РФ ведущее значение имеют традиционные противоэпидемические мероприятия и неспецифическая профилактика, которые проводятся согласно санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» [164]. Однако эффективность такой профилактики при аденовирусной инфекции не оценена, описаны неуправляемые вспышки АДВИ у военнослужащих даже на фоне проведения всех противоэпидемических мероприятий [114].

Таким образом, круглогодичная регистрация АДВИ человека, многообразие механизмов, путей и факторов передачи создают предпосылки заноса инфекции в организованные коллективы военнослужащих, а отсутствие средств специфической профилактики определяют возникновение эпидемических вспышек среди военнослужащих. Однако доля АДВИ в общей структуре ОРВИ у

лиц молодого возраста из организованных коллективов военнослужащих не определена. Не изучена связь подъема заболеваемости АДВИ с периодами формирования воинских коллективов. Сообщения о верификации аденовирусной инфекции при ОРВИ среди военнослужащих носят отрывочный характер, а данные об этиологии этих АДВИ ограничены только констатацией факта без установления серотипа или генотипа вируса.

1.4. Патогенез и патологическая анатомия

Молекулярные и клеточные механизмы патогенеза АДВИ были изучены на чувствительных культурах клеток, а на тканевом и органном уровне на основании клинических и патологоанатомических данных [277, 347, 408].

Общепризнанным является факт, что воротами инфекции являются преимущественно слизистые оболочки верхних дыхательных путей при воздушно-капельном, конъюнктивы – при контактно-бытовом и эпителий кишечника – при фекально-оральном механизмах передачи, соответственно [132, 183, 246]. В трансплантологии также описано инфицирование реципиентов при пересадке органов и тканей [270, 284].

Молекулярные и клеточные механизмы патогенеза АДВИ отражены в работах зарубежных и отечественных ученых. Определено, что АДВЧ обладают тропизмом к эпителиальным клеткам респираторного тракта, кишечника и конъюнктивы, а также лимфоидной ткани миндалин и лимфатических узлов [132, 252, 408].

Методом электронной микроскопии обнаружено, что взаимодействие вируса с клеткой начинается со связывания фибрилл вирусного капсида с клеточными рецепторами – конститутивным рецептором для предшественников андрогенных стероидов андростана (constitutive androstane receptor, CAR). Затем происходит эндоцитоз вириона и доставка его при участии микротрубочек к клеточному ядру. При температуре 37,0°C этот процесс продолжается 2 часа и

нуждается в энергии АТФ. Вблизи клеточного ядра происходит разборка капсида и вирионная ДНК проникает в ядро, где существует в форме эписомы. Возможно также интегрирование ДНК вируса в клеточные хромосомы. Репликация вирусной ДНК в ядре достигает максимального уровня через сутки после заражения. Сборка вириона происходит в ядре инфицированной клетки. Сначала собираются капсомеры. Затем вирусная ДНК в комплексе с белками сердцевинки проникает в недостроенный капсид. Под действием вирусной протеазы, расщепляющей все белки-предшественники, капсид уплотняется [37, 132, 252].

Репродуктивный цикл аденовирусов может привести либо к лизису клетки, либо к развитию латентной инфекции, локализуемой главным образом в лимфоидных клетках [183]. Отмечено, что аденовирусная инфекция ингибирует синтез клеточных нуклеиновых кислот и белков. Это определяет защиту аденовируса от противовирусных внутриклеточных механизмов и способствует длительной персистенции вируса [296].

В настоящее время известно три типа взаимодействия АДВЧ с клетками организма. Первый тип – литическая инфекция с полным репликативным циклом в эпителиальных клетках человека, приводящая к накоплению новых вирусных частиц и гибели клетки хозяина. Второй тип – латентная или хроническая инфекция, протекающая обычно в лимфоидных клетках. Длительная персистенция АДВЧ отмечена только в отношении латентных серотипов и только в лимфоидной ткани. Латентные вирусы выделяли, как правило, от больных с острым и хроническим тонзиллитом. В этих случаях скопление аденовирусов наблюдали внутри цитоплазмы лимфоидных клеток. Третий тип – онкогенная трансформация клеток хозяина. В этом случае ДНК аденовирусов человека выделяли из генома клетки хозяина [37, 132, 373].

При световой микроскопии в клетках эпителия обнаруживали крупные округлой формы внутриядерные и базофильные цитоплазматические, богатые ДНК включения. В ядре эти включения занимали большую часть, имели иногда в окружении отчетливо видимую каемку просветления. Клетки с такими изменениями считают типичными для аденовирусной инфекции. В результате

цитопатогенного действия вируса в эпителиальных клетках развиваются дегенеративные процессы. Клетки округляются, отмечается пикноз и рексис ядра, в тяжелых случаях – некроз клетки [37, 77, 269].

Описание гистологической картины патогенеза остается приоритетом отечественных патологоанатомов. При первичном инфицировании в месте внедрения инфекции (слизистая оболочка задней стенки глотки, носа, конъюнктив, миндалин, кишки) возникает катаральное воспаление. Вследствие выраженного экссудативного компонента характерен отек слизистых оболочек и лимфоидной ткани [183].

Патологоанатомические исследования при аденовирусной инфекции обнаруживают катаральное воспаление, нередко с глубокими некротическими изменениями в эпителиальном слое с вовлечением в процесс подслизистого слоя, что приводит к отслойке эпителиального пласта. В этих случаях под эпителием накапливается серозная жидкость с небольшой примесью эритроцитов. В более глубоких слоях стенки дыхательных путей отмечают круглоклеточные инфильтраты [183].

Большинство авторов считают, что отличительной особенностью патогенеза аденовирусной инфекции является его «ползучий» характер [33, 148]. По их мнению, постепенное и последовательное вовлечение в патологический процесс нисходящих отделов дыхательного тракта приводит к развитию аденовирусной пневмонии. Изменения в легочной ткани как проявления первичной вирусной очаговой пневмонии – диффузный интерстициальный пневмонит, разрушение гиалиновых мембран [85]. Такие изменения эпителиальных клеток обнаруживают на всем протяжении респираторного тракта – от слизистой оболочки носа до альвеол. Процесс в разных участках дыхательной системы (респираторных путях, легких) находится на разных стадиях развития: в одних отмечают только дистрофические изменения эпителия, в других имеется выпот экссудата, в более поздней стадии – регенерация эпителия, рассасывание экссудата. Это подтверждает клинические наблюдения о нисходящем характере поражения [85]. Однако, единого мнения, каким путем (бронхогенным или гематогенным)

аденовирусы могут проникать в легкие нет. Описаны изолированные формы аденовирусных пневмоний без признаков поражения верхних дыхательных путей [371, 400, 410].

Из пораженной эпителиальной клетки АДВЧ распространяются на соседние клетки и в регионарные лимфатические узлы, где продолжается их размножение. Развивается регионарный лимфаденит. Непосредственно из очага (паренхиматозная диффузия) или лимфогенным путем аденовирусы проникают в кровь (первичная вирусемия), возникает генерализация инфекции. Некоторые авторы выявляли длительную вирусемию, которая продолжалась более 10 суток [33, 182]. Множественное увеличение лимфатических узлов (генерализованная лимфаденопатия) в таких случаях клиницистами объясняется исключительно гематогенной диссеминацией из ворот инфекции [147, 373].

Поражение желудочно-кишечного тракта связывают с попаданием АДВ из дыхательных путей с заглатываемой слизью или гематогенной диссеминацией. Репродукция в тканях кишечника более длительная, чем в эпителии дыхательных путей. С этим связывают более длительное вирусовыделение с фекалиями [374]. При поражении эпителия слизистой оболочки кишки изменения сходны с теми, которые выявляют в эпителии дыхательных путей (пикноз, мелкоглыбчатый распад). Строма слизистой оболочки инфильтрирована лимфоцитами, гистиоцитами и плазматическими клетками. Во всех слоях стенки кишки наблюдаются нарушения кровообращения в виде полнокровия, стаза. Описанные изменения обнаруживаются как у больных, у которых клинически выявлены симптомы диареи, так и у тех, у кого клинически нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта не было [183]. Развитие мезаденита многие авторы объясняют лимфо- или гематогенным проникновением возбудителя в регионарные лимфатические узлы брыжейки из эпителиоцитов или пейеровых бляшек тонкой кишки [148].

Экссудативный тип воспаления слизистых оболочек, склонность к выпадению фибрина с образованием пленок, геморрагический характер некоторых проявлений (например, геморрагический конъюнктивит) объясняют

тропностью некоторых серотипов аденовирусов к эндотелию сосудов [148, 183]. Показано, что тромбокиназа, образующаяся при некрозе эпителия, коагулирует фибриноген экссудата в фибрин, который на слизистой оболочке образует пленчатые налеты. Такие воспалительные изменения описаны в местах входных ворот – носоглотке, миндалинах и конъюнктивах [182, 378].

Клинические, физиологические и биохимические исследования выявили, что аденовирусы оказывают общее токсическое воздействие на организм [33, 408]. Некоторые исследователи наблюдали нарушения деятельности вегетативной нервной системы с последующими сосудистыми расстройствами (бледностью покров, тахикардия, умеренная артериальная гипертензия, спазм периферических сосудов) [33]. При поражении печени отмечали нарушение белковообразовательной функции, понижение уровня альбуминов до 50-35 %, повышение уровня α 2- и γ -глобулинов [56, 347]. Однако, вероятно, эти изменения носили неспецифический характер, так как не сравнивались с подобными изменениями при других ОРВИ.

Таким образом, способность аденовирусов человека к размножению в эпителиальных клетках дыхательного тракта, конъюнктивы, а также кишечника с возникновением в отдельных случаях гематогенной диссеминации создает широкий диапазон клинических проявлений этих заболеваний, в том числе у пациентов разных возрастных групп, что затрудняет клиническую диагностику и требует дополнительного изучения и систематизации.

1.5. Иммунологические реакции и иммунитет

Показано, что иммуногенетические факторы существенно влияют на течение ОРВИ [17, 396]. Серологические исследования, проведенные ранее, позволили установить, что структурные антигены аденовирусов вызывают образование специфических родо-, группо- и типоспецифических антител [5, 37, 99, 148]. Родоспецифические антитела образуются на общие для всех

аденовирусов родоспецифические α -антигены, которые расположены на внутренней стороне вириона и выявляются при его разрушении. Группоспецифические антитела образуются к β -антигенам пептонов, общим для небольших групп аденовирусов. Эти антигены обладают эндонуклеазной активностью, оказывают токсическое действие, ингибируют действие интерферона. Типоспецифические антитела обладают гемагглютинирующими и нейтрализующими свойствами и образуются к С-антигенам отдельных серотипов аденовирусов – ϵ -детерминанте гексона и γ -детерминанте фибрилл [37, 133].

Наиболее широко исследован популяционный специфический иммунитет. Доказано, что наличие специфических антител определяет невосприимчивость к АДВИ людей различных возрастных категорий. Дети первых 6 месяцев жизни имеют типоспецифические материнские антитела. Так по данным В.П. Дриневского и Л.В. Осидак (2014 г.) дети первого года жизни аденовирусными заболеваниями обычно не болеют [148]. Считается, что наиболее восприимчивы к аденовирусам дети в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Частые ОРВИ в первые годы жизни и развитие постинфекционного иммунитета к большинству серотипов аденовирусов определяют увеличение в последующие годы жизни количества антител к различным типам АДВЧ. Это данные подтверждает изучение иммунологической структуры населения различных возрастных групп. По данным исследований в США больше половины всех детей дошкольного возраста имеет антитела к аденовирусам, поражающих кишечник. От 80 % до 100 % взрослых имеют антитела ко многим серотипам аденовирусов, что свидетельствует о перенесенных заболеваниях и косвенно подтверждает высокую восприимчивость населения к АДВ-инфекции [373].

Антитела к аденовирусам человека обнаруживают в крови с 8-10-го дня болезни и достигают максимальных значений на 14-21 день заболевания. В реакции нейтрализации (РН) и РСК уровень комплементсвязывающих антител начинает существенно снижаться уже через 2-4 месяца. Уровень нейтрализующих антител в течение многих лет высокий и почти не меняется, обеспечивая стойкий длительный типоспецифический иммунитет [33, 132]. Длительность

постинфекционного типоспецифического иммунитета, по мнению иммунологов и клиницистов систематически подкрепляется частыми реинфекциями АДВ. Такие частые инфицирования человека различными серотипами АДВЧ приводят к увеличению напряженности гуморального иммунитета, как к гомологичным, так и к гетерологичным видам. Реинфицирование теми же серотипами АДВ протекает бессимптомно, поэтому взрослые манифестными формами заболевания болеют редко. Это связано с наличием специфических антител к определенному типу АДВЧ и с защитной ролью гетерологичных антител – антител к другому типу аденовирусов. В связи с этим в большинстве случаев реинфекция не сопровождается развитием заболевания или протекает легко. В пользу этого свидетельствует и тот факт, что аденовирусные заболевания у лиц пожилого возраста регистрируют редко [132, 378].

Иммунологические исследования при ОРВИ посвящены факторам гуморального и клеточного иммунитета [87]. Установлено, что при состоятельности местного иммунитета, адекватной стимуляции макрофагов, интерферона, иммуноглобулинов класса IgA, инфекционный процесс может ограничиться воротами инфекции. Элиминация аденовирусов из организма происходит при нормальных показателях интерферона, лимфокинов, а также макрофагов, Т-лимфоцитов и специфических антител классов IgM и IgG [15, 225, 244, 372]. Однако разрушение эпителиальных клеток аденовирусами, угнетение иммунной системы (снижение активности клеточного и гуморального иммунитета) при аденовирусной инфекции, способствуют наложению вторичной бактериальной микрофлоры. Возникает риск развития осложнений, в том числе бактериальных пневмоний [148]. Важную роль патогенетической оценки иммунного статуса в клинике инфекционных заболеваний уделила в своей работе Г.Ф. Железнякова [67]. Роль сывороточного интерферона в течении ОРВИ у военнослужащих изучали при гриппе, а также аденовирусной инфекции [46, 110]. Ю.А. Климова (2012 г.) опубликовала результаты сравнительного анализа изменений цитокинового статуса при аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекций и предложила использовать эти результаты

для оценки прогноза развития осложнений [92]. G.J. Fonseca и др. (2012 г.) в своих исследованиях показали, что белки аденовирусов способны блокировать внутриклеточный синтез интерферонов [296]. Это делает возможным развитие персистирующей аденовирусной инфекции, которую описывали S.U. Kalu и др. (2010 г.), затяжного течения инфекции и другого интеркуррентного инфекционного процесса с формированием ко-инфекции [331, 397, 406].

Таким образом, не смотря на отмеченную важность изучения иммунных клеточных и гуморальных реакций, их влияния на течение инфекционного процесса, данные об их особенностях при аденовирусной инфекции носят отрывочный и противоречивый характер. Отсутствие современных сведений об особенностях клеточного и гуморального иммунитета у лиц молодого возраста из организованных коллективов военнослужащих вызывает необходимость комплексного изучения особенностей клеточного и гуморального иммунитета при аденовирусной инфекции.

1.6. Клинические синдромы и симптомы

Клиническая картина манифестных форм аденовирусной инфекции описана в большинстве работ посвященных ОРВИ у детей и взрослых [33, 132, 182]. В медицинских литературных источниках при клиническом описании аденовирусных заболеваний упоминают общие инфекционные синдромы (синдром общей инфекционной интоксикации и лихорадка) и синдромы поражения респираторного тракта (ринит, фарингит, бронхит, пневмония). Из респираторных синдромов чаще всего отмечают фарингит и ринит [279, 345, 379, 382]. Редко и только в начальном периоде описан изолированный фарингит при аденовирусных заболеваниях. Значительно чаще при характеристике аденовирусной инфекции упоминают клинические варианты по типу ринофарингита или ринофаринготонзиллита, реже – бронхит, еще реже – ларингит и трахеит [45, 112, 343]. Острый бронхит и пневмония расцениваются

большинством отечественных исследователей как осложнение ОРВИ, в том числе аденовирусной инфекции [58, 127, 142]. Однако за рубежом отдельно выделяют аденовирусную пневмонию [243, 400, 408]. Считают, что пневмония при аденовирусных заболеваниях возникает в результате нисходящего распространения инфекции [33, 148]. У таких больных описывают признаки ринита, фарингита, тонзиллита, а нередко и конъюнктивита. Эти синдромы обычно предшествуют или сопровождают легочные поражения. Преимущественно поражение нижних дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и легочной ткани протекают по типу множественных очагов пневмонии [82, 357]. Известны также случаи течения аденовирусных заболеваний у маленьких детей с синдромом ложного крупа [148]. Отдельно следует упомянуть о альвеолите при аденовирусных заболеваниях. Некоторые авторы даже выделяют его в отдельную клиническую форму [242, 243, 286, 350].

Исследователи и клиницисты считают, что тяжесть течения аденовирусной пневмонии связана с присоединением вторичной (бактериальной) инфекции. В большинстве таких случаев говорят вирусно-бактериальные ассоциации [51, 82, 113, 230, 238]. Как самостоятельная форма заболевания аденовирусная пневмония описана у детей раннего возраста, при ожирении, больных с тяжелой иммуносупрессией, при приеме иммунодепрессантов, пациентов после трансплантации органов и тканей, СПИД [247, 248, 249, 320, 332, 358].

Среди других синдромов аденовирусных заболеваний описывают конъюнктивит, тонзиллит, лимфаденопатию, энтерит, мезаденит, цистит, поражение нервной системы и даже миокардит [43, 65, 112, 222].

Конъюнктивит считают одним из самых частых и характерных нереспираторных синдромов аденовирусной инфекции. Этиологически конъюнктивит связывают с аденовирусами 3, 4, 7 и 8 серотипов. Его появление описывают как в первые дни болезни, так и позже, и даже на второй волне заболевания. Выделяют катаральный конъюнктивит, реже – фолликулярный, у детей дошкольного возраста пленчатый, геморрагический или гнойный конъюнктивит [148, 285]. Наиболее часто упоминают односторонний

конъюнктивит, двусторонние конъюнктивиты описаны только у трети больных [33, 148, 182]. Конъюнктивит описывают в структуре фарингоконъюнктивальной лихорадки [60, 148, 409]. Отдельно выделяют так называемый эпидемический кератоконъюнктивит. Наиболее часто его связывают с аденовирусами 8, 54 серотипа. Причем кератит описывают у 80% заболевших аденовирусной инфекцией, вызванной аденовирусами 8 серотипа. Разновидность кератита «древовидный кератит» считают хроническим заболеванием аденовирусной этиологии [245, 323].

Острый тонзиллит у больных аденовирусными заболеваниями, особенно при наложении бактериальной флоры, рассматривается большинством исследователей в структуре диагноза «тонзиллофарингит» или как осложнение острого респираторного заболевания аденовирусной природы. В последнем случае чаще упоминается диагнозы обострение хронического тонзиллита или ангины [58, 96]. Эти формы заболевания у детей и взрослых (гнойный тонзиллит, бактериальный фарингит, тонзиллофарингит) считают обусловленными активацией латентной инфекции, чаще на фоне других заболеваний, снижающих общую и местную реактивность организма [60, 192, 318, 324].

Поскольку аденовирусы обладают лимфотропностью, исследователи описывают синдром лимфаденита и лимфаденопатии. При этом зачастую локализованную лимфаденопатию трактуют как лимфаденит. Реже отмечают регионарную и генерализованную лимфаденопатию [182, 346].

Изолированный аденовирусный энтерит без признаков поражения других органов и систем регистрируют в основном при вспышках вирусных диарей в организованных коллективах детей [41, 43, 60, 159, 317]. Однако поражение органов желудочно-кишечного тракта выявляют у пациентов всех возрастов [407]. Наиболее часто в таких случаях выделяли аденовирусы 9, 11, 31, 40 и 41 серотипов [275, 306, 321, 328]. Аденовирусный гастроэнтерит как отдельный клинический вариант абдоминальной клинической формы АДВИ в подавляющем большинстве случаев выявлен у новорожденных и детей младшего возраста. Аденовирусный мезаденит при аденовирусных заболеваниях часто связывают с

аденовирусами 1, 2, 3 и 5 серотипов. У детей младшего возраста при аденовирусном мезадените описана специфическое осложнение – инвагинация тонкой кишки с развитием кишечной непроходимости [138, 276, 327, 374].

В клинических описаниях АДВИ упоминается также специфический геморрагический аденовирусный цистит, тубулоинтерстициальный нефрит. Специфичность нефрита и цистита в таких случаях И.А. Ракитянская и др. (2011), M. de Suremain и др. (2015 г), P. Fanourgiakis и др. (2005 г.), G.F. Ferreira и др. (2009 г.), E. Gorczynska и др. (2005 г.), T. Kozlowski и др. (2011 г.) и Y. Mori и др. (2012 г.) подтверждали выделением в моче аденовирусов 11 и 21 серотипов [166, 272, 289, 291, 308, 337, 355].

В клинической классификации при описании аденовирусных заболеваний значатся варианты течения аденовирусного заболевания со специфическим аденовирусным поражением нервной системы: менингит, менингоэнцефалит, полирадикулоневрит [65, 183, 281, 298]. Однако, до сих пор не понятен патогенез этих поражений, поскольку аденовирусы не обнаруживают тропность к нервной ткани. Сами поражения нервной системы, как правило, описаны при генерализованных формах у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД, после трансплантации костного мозга, а генетический материал аденовирусов обнаруживали только в постмортальных исследованиях [329].

Только в отдельных работах описаны синдромы увеличения печени и селезенки, экзантемы (мелкопятнистую, макуло-папулезную, геморрагическую), геморрагический синдром. Такие наблюдения касались в основном описания генерализованных форм заболевания, хотя вирусы обладают тропностью к органам ретикуло-эндотелиальной системы, лимфатической системе и эндотелию сосудов и частота обнаружения этих симптомов должна быть существенно выше [116, 322, 338].

Среди осложнений ОРВИ, в том числе аденовирусной инфекции, наиболее часто упоминают вторичные бактериальные пневмонии, гнойные синуситы (гаймориты, фронтиты), отиты, тубоотиты, кардиомиопатии и миокардиты [40, 48, 123, 140, 255, 388, 392, 394]. Если зарубежные авторы пневмонии при

аденовирусных заболеваниях рассматривают как клинический вариант течения заболевания (первично аденовирусные пневмонии), часто с фатальным исходом, то отечественные исследователи пишут о пневмонии как об осложнении бактериального характера [68, 261, 267, 311, 386]. Это было связано с ограниченной доступностью к вирусологическим методам исследования отечественных пульмонологов. Только в последнее время появились работы отечественных исследователей, где упоминается вирусоспецифический характер поражения легких при пневмониях тяжелого течения и летальных пневмониях [82, 410]. Для клинической диагностики были предложены дифференциально диагностические критерии первично вирусных и вторичных бактериальных пневмоний [113]. Как осложнение аденовирусной пневмонии следует рассматривать экссудативный плеврит [362]. Офтальмологи в качестве осложнений аденовирусного поражения органов зрения выделяют кератит, кератоконъюнктивит, который у взрослых имеет длительное течение и может закончиться потерей остроты зрения [180, 181, 393]. Педиатры к числу осложнений относят редко встречающиеся у детей инвагинацию кишки и кишечную непроходимость [148].

Критические состояния развиваются при осложненном течении аденовирусных заболеваний. Частота и клинические проявления критических состояний не имеют специфичности и носят типовой характер. Наиболее часто из-за развития пневмонии отмечают острую дыхательную недостаточность [154, 183]. Важно отметить, что пневмонии у детей и военнослужащих протекают тяжелее, что связано с влиянием климатогеографических и других факторов военной службы [14, 268]. Помимо неё, а также инфекционно-токсической энцефалопатии, инфекционно-токсического шока и синдрома церебральной гипертензии у детей с клинической картиной гастроэнтерита и энтерита в качестве критического состояния указано обезвоживание – эксикоз [56, 148].

1.7. Классификация аденовирусных заболеваний

С момента открытия аденовирусов и первых описаний клинической картины заболеваний, связанных с этим возбудителем, предпринимались попытки классифицировать многообразие клинических проявлений аденовирусной инфекции. Так Heubner (1959 г.), Kaufman (1959г.) и М. Войкулеску (1963 г.) связывали особенности клинических проявлений аденовирусной инфекции с серотипом вируса и в зависимости от этого выделяли клинические формы заболевания [65]. Так было положено этиологическое и эпидемиологическое деление аденовирусной инфекции.

В качестве основы классификации аденовирусных заболеваний Е.С. Кетиладзе (1967 г.) предложил деление с учетом особенностей развития патологического процесса [65]. Эта классификация отражает патологоанатомические особенности воспаления и не может удовлетворить практикующего врача.

В классификации Министерства здравоохранения СССР (1968 г.) определяющим положением являлось определение ведущего клинического синдрома и выделение клинических вариантов. В методическом письме Министерства здравоохранения СССР к приказу № 188 от 1968 года предлагалось различать ринофарингит, ринофаринготонзиллит, ринофарингобронхит, фарингоконъюнктивальную лихорадку, аденовирусный кератоконъюнктивит и конъюнктивит. В этой классификации не учтена возможность течения инфекции по степеням тяжести и, соответственно, нет критериев этого деления. Описанные другими авторами кишечные, редкие и генерализованные клинические формы также не вошли в классификацию МЗ СССР [65]. Не отражены также особенности течения аденовирусной инфекции – острое, затяжное, рецидивирующее.

На основании клинического анализа больных с кератоконъюнктивитом в возрасте от 6 до 72 лет, у которых аденовирусная этиология заболевания была подтверждена иммунофлуоресцентным исследованием соскоба конъюнктивы с использованием поливалентной специфической сыворотки, были выделены три

варианта осложненных аденовирусных кератоконъюнктивитом – катаральная, фолликулярная и пленчатая. В классификации офтальмологов впервые было принято выделять осложненные, а также хронические и рецидивирующие формы аденовирусных поражений органов зрения – кератоконъюнктивитов [65].

Понятие «клиническая форма» было введено впервые в классификации Р.Я. Херсонской (1971 г.). В этой классификации автор выделил атипичные формы (стертая, бессимптомная) аденовирусной инфекции, а также гриппоподобную, глазную, легочную формы. И.А. Маслова (1971) все клинические варианты аденовирусных заболеваний, протекающих преимущественно по типу ринофаринготонзиллита и ринофарингоконъюнктивита, назвала «типичными формами» [65].

В педиатрической практике в целях формулировки диагноза используют клиническую классификацию аденовирусной инфекции с выделением типа, тяжести и характера течения. Выделяют типичные (фарингоконъюнктивальная лихорадка, тонзиллофарингит, «катар верхних дыхательных путей», кератоконъюнктивит, мезаденит, диарея) и атипичные (стертая, бессимптомная) формы. Типичными формами аденовирусной инфекции предложено называть формы с синдромом интоксикации и преимущественным поражением носоглотки, конъюнктив и лимфоидной ткани. По степени тяжести все аденовирусные заболевания делят легкую, среднетяжелую и тяжелую степени. По характеру течения АДВИ подразделяют на «гладкое» и «негладкое». При этом к «негладкому» течению относят развитие осложнений [33, 148]. Данная классификация представляется наиболее полной и простой для применения в практическом здравоохранении. Но вызывает вопросы деление аденовирусной инфекции по характеру течения на «гладкое» и «негладкое». В понимании «негладкое» вкладывалось также значение «осложненное». Простым в понимании и более рациональным в применении было бы деление на «осложненное» (с наличием осложнений) и «неосложненное» (без осложнений) течение. К тому же не отражена возможность затяжного течения аденовирусного заболевания.

Отдельно выделяют генерализованные формы у пациентов с иммунодефицитным состоянием после трансплантации органов и тканей, у гематологических больных, больных принимающих иммунодепрессанты, больных ВИЧ на стадии СПИДа [183]. У этих пациентов генерализованная форма описана с развитием пневмонии, цистита, энцефалита или менингоэнцефалита, гепатита с острой печеночной недостаточностью, гастроэнтерита и даже колита. У таких больных из крови, мочи, кала, с конъюнктивы удалось выделить аденовирусы различных серотипов [277]. Однако в работах патологоанатомов указывается аденовирусная этиология некоторых поражений нервной системы [222]. С другой стороны, изолированное поражение легких, кишечника, мочевого пузыря, а также генерализованные формы описывали не только у больных с тяжелым иммунодефицитным состоянием [261, 264, 294, 409, 410]. Так как летальность у иммуноскомпрометированных взрослых пациентов составила 60%, а сами аденовирусы в легких, печени, ткани головного мозга, ЖКТ, моче и крови часто были выделены постмортально, вопрос о критериях генерализованной формы и специфичности прижизненного поражения тех или иных внутренних органов остается открытым [376].

В международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) выделены следующие формы аденовирусной инфекции: аденовирусный энтерит (A08.2), аденовирусный энцефалит (A85.1), аденовирусный менингит (A87.1), кератоконъюнктивит, вызванный аденовирусом (B30.0), конъюнктивит, вызванный аденовирусом (B30.1), аденовирусная инфекция неуточнённая (B34.0), аденовирусная пневмония (J12.0) [65]. В таком виде классификация МКБ-10 представляет собой в сокращенном варианте классификацию манифестных форм аденовирусной инфекции по ведущему клиническому синдрому. Все формы, которые не представлены в классификации МКБ-10 будут попадать в рубрику «неуточненная».

Таким образом, единая и общепринятая клиническая классификация аденовирусной инфекции до настоящего времени до конца не разработана. Все имеющиеся клинические классификации построены по принципу выделения

ведущего клинического синдрома с большей или меньшей его детализацией, в частности по синдромам поражения респираторного тракта. В некоторых источниках описаны синдромы экзантемы, увеличения печени и селезенки, рецидивирующее течение, которые никак не отражены в существующих классификациях. Классификации только по ведущему клиническому синдрому не удовлетворяют требованиям практического здравоохранения. В таких классификациях отсутствует деление заболеваний по течению, по степени тяжести, наличию и отсутствию осложнений. В клинической картине аденовирусных заболеваний в зависимости от серотипа аденовируса описаны в разном сочетании и в разной степени выраженности синдромы общей инфекционной интоксикации, лихорадки, поражения респираторной системы (ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит, пневмония), а также другие синдромы (конъюнктивит, тонзиллит, лимфаденопатия, энтерит, мезаденит, цистит, экзантема, увеличение печени и селезенки), которые должны быть учтены в качестве диагностических критериев при формулировке клинического диагноза. В этой связи требуется изучение большого количества клинических данных с целью уточнения некоторых позиций клинической классификации.

1.8. Современные возможности лабораторной диагностики аденовирусных инфекций

Диагностическим лабораторным минимумом при ОРВИ у военнослужащих являются общий анализ крови, общий анализ мочи, при возможности – этиологическая диагностика. По показаниям в стационарных условиях проводят биохимическое исследование крови, исследуют газы крови, ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки и околоносовых пазух, выполняют люмбальную пункцию и исследование спинномозговой жидкости, проводят консультации врачей-специалистов – оториноларинголог, уролог, невропатолог и т.д. [45, 51, 69, 164].

По данным многих авторов в крови больных ОРВИ, в том числе аденовирусными заболеваниями, с неосложненным течением изменения могут носить разнонаправленный характер – нормоцитоз или умеренная лейкопения, может быть и лейкоцитоз. Отмечено, что лейкоцитарная формула в неосложненных случаях существенно не изменяется, иногда СОЭ незначительно увеличена. Лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом влево, повышение СОЭ ассоциируют с развитием бактериальных осложнений – гнойный тонзиллит, бактериальная пневмония, гнойные синуситы [33, 51, 56]. Однако, многие вирусные заболевания, особенно вызванные ДНК-вирусами, например инфекционный мононуклеоз, даже при отсутствие осложнений, могут сопровождаться лейкоцитозом, нейтрофилезом и ускорением СОЭ [183].

При развитии острого гнойного тонзиллита, пневмонии показано бактериологическое исследование мазков с миндалин и мокроты, определения чувствительности выделенных бактерий к антибиотикам [69, 183]. Однако, ни в одном из исследований не указан спектр выделенных микроорганизмов у больных аденовирусными заболеваниями, микробиологический профиль определен применительно к так называемому тонзиллофарингиту и внебольничной пневмонии и главным образом у детей [98, 100]. Это затрудняет эмпирический выбор антибактериальных препаратов при развитии признаков бактериального поражения у больных с аденовирусными заболеваниями.

Многообразие клинических проявлений, клинических форм и вариантов аденовирусной инфекции предусматривает проведение трудоемкой дифференциальной диагностики. Так в зависимости от клинической формы аденовирусной инфекции ее проводят с широким кругом инфекционной патологии. Респираторные формы аденовирусной инфекции дифференцируют с гриппом и другими ОРЗ, при наличии тонзиллита – с ангиной, дифтерией, инфекционным мононуклеозом, при аденовирусном мезадените – с аппендицитом, при аденовирусной пневмонии – с пневмониями другой этиологии, при экзантеме – с краснухой, псевдотуберкулезом, токсикодермией [183]. Всё это вызывает необходимость проведения большого количества

дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе современных методов этиологической диагностики [120, 164].

Этиологическая диагностика респираторных форм аденовирусной инфекции осуществляется согласно санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» [164]. В этом нормативном документе определены вирусологические и серологические методы диагностики, а также перечень показаний для их проведения. В вирусологической диагностике используют идентификацию вируса в нативном материале и методы обнаружения ДНК и специфических вирусных антигенов – метод флюоресцирующих антител (МФА), иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноцитохимический метод (ИЦХМ) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) [5, 28, 32, 54, 75, 191, 260, 269, 290]. Вирусовыделение, которое относится к методам «золотого стандарта», проводят на культурах клеток HeLa, Vero, Hep-2, MA-104 редко и только при эпидемиологических расследованиях в специализированных вирусологических лабораториях [164, 206, 389]. ПЦР позволяет также устанавливать генотип аденовируса [240, 262, 263, 282, 312, 325, 326]. Данные о диагностической эффективности ИЦХМ, МФА, ИФА и ПЦР носят отрывочный характер – касаются отдельных возрастных групп или отдельных методов исследования. При использовании МФА доля лабораторной верификации в очаге вспышки аденовирусных заболеваний составила 7-9%, при том, что чувствительность и специфичность метода определена как 85% и 92% [5]. По данным А.Г. Бокового и др. (2012 г) при обследовании 200 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, больных ОРВИ, осложненными пневмониями, АДВИ удалось верифицировать в 2% случаях [18]. По данным Я.И. Йосик и др. (2012 г) совпадение результатов ПЦР и МФА в отношении диагностики АДВИ составило только 26,2% [84]. В этой связи метод ПЦР в настоящий момент считается самым перспективным в диагностике АДВИ [124, 192, 195, 241, 283, 314, 341]. Перспективы повышения эффективности диагностики связывают с использование дуплексной или мультиплексной ПЦР в режиме реального времени [300, 340, 348, 363, 395].

Для серологической диагностики ОРВИ нормативными документами рекомендованы методы – РСК и ИФА [164]. При помощи РСК и ИФА исследуют парные сыворотки, взятые с интервалом 14-21 и более дней. Диагностическим является нарастание титра антител в РСК к антигенам аденовируса человека в 4 и более раз. В ИФА определяют содержание специфических антител классов IgM (в остром периоде) или нарастание специфических IgG в парных сыворотках (в динамике заболевания). Однако стандартные серологические исследования имеют ретроспективное эпидемиологическое значение и не применимы для определения характера этиотропной терапии. В этой связи для клинической практики из серологических исследований значение будут иметь методы определения ранних специфических иммуноглобулинов класса IgM в ИФА [99].

Санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» (СПЗ.1.2.3117-13) определяют также перечень показаний, при которых лабораторные исследования проводят в обязательном порядке. Среди прочих значатся эпидемиологические и клинические показания. Лабораторные исследования показаны при выявлении эпидемических очагов ОРВИ с множественными (5 и более) случаями заболеваний, а также заболеваний лиц из организаций с круглосуточным пребыванием. По этим двум эпидемиологическим критериям обследованию должен быть подвергнут каждый заболевший военнослужащий. Однако на практике обследуют только больных тяжелой степенью тяжести и осложненным течением ОРВИ, т.к. по клиническим показаниям обследованию подлежат пациенты с тяжелыми и необычными формами острой респираторной инфекции верхних и нижних дыхательных путей [121, 164]. В этой связи остается неясным вопрос, к какой форме (обычной, необычной) отнести наличие характерных для аденовирусных заболеваний синдромов тонзиллита, конъюнктивита, лимфаденопатии, затяжное и рецидивирующее течение.

Таким образом, несмотря на широкие возможности лабораторной и инструментальной диагностики аденовирусных заболеваний, до сих пор нет однозначных критериев оценки общих клинических анализов крови, не

определены наиболее эффективные средства и методы этиологической лабораторной диагностики и показания к их назначению применительно к молодым лицам из числа военнослужащих больным аденовирусными заболеваниями.

1.9. Терапия аденовирусных заболеваний

Задачами лечения больных ОРВИ, в том числе аденовирусными заболеваниями, являются купирование проявлений общей инфекционной интоксикации, лихорадки, улучшение качества жизни пациентов во время заболевания и профилактика развития осложнений, в первую очередь пневмоний. Учитывая особенности течения манифестных форм аденовирусной инфекции – частое развитие гнойных тонзиллитов и пневмоний специфического вирусного и вирусно-бактериального характера, затяжное и рецидивирующее течение, дополнительными задачами лечения больных аденовирусными заболеваниями будут также профилактика развития затяжного течения и рецидивов [51, 114].

Для решения этих задач в системе оказания медицинской помощи военнослужащим с учетом организационных мероприятий используют все направления лечения больных острыми респираторными заболеваниями: режим, диета, этиотропная и патогенетическая терапия [16, 53, 66, 201, 207]. В связи с особенностями течения аденовирусных заболеваний особое место в медикаментозной терапии занимают этиотропные (противовирусные, антибактериальные), противовоспалительные, иммуностропные и биологические препараты, в том числе Т-клеточные [76, 101, 159, 160, 208, 292, 299, 303, 385].

CDC в качестве показаний для назначения противовирусных препаратов при ОРВИ определило тяжелое состояние больного; бронхообструктивный синдром; острый отечный ларингит; развитие пневмонии; пожилой (от 60 лет и старше) возраст пациентов; среднетяжелое течение заболевания при наличии у пациентов хронических заболеваний в стадии субкомпенсации или

декомпенсации; беременные; дети до 1 года [303, 335, 411]. Необходимость назначения противовирусной терапии аденовирусной инфекции, даже пациентам после трансплантации костного мозга, ставится под сомнение только в некоторых исследованиях [403]. Е.В. Передельский (2015 г.) в своем диссертационном исследовании показал, что при тяжелом течении ОРВИ, в частности аденовирусной инфекцией, всем больным необходимо назначать противовирусные препараты на любых сроках периода разгара заболевания [154]. Особое внимание уделяется лечению ОРВИ в эпидемиологически значимых группах населения – детей и молодых лиц из организованных коллективов [109, 183].

Всемирной организацией здравоохранения для лечения вирусных инфекций рекомендовано применение только препаратов этиотропного действия, которые оказывают непосредственное воздействие на вирусную репродукцию [334, 411]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в качестве препаратов выбора для этиотропной противовирусной терапии аденовирусных заболеваний рекомендовало нуклеозидные и нуклеотидные аналоги – рибавирин внутривенно, цидофовир для внутривенного введения и его аналог, заключенный в липосому, для перорального использования – препарат CMX001 («химерикс») [278, 289, 295, 356, 360, 364, 375, 402].

В Российской Федерации для противовирусной терапии ОРВИ согласно стандартам оказания медицинской помощи рекомендованы и применяются препараты как с прямым механизмом действия – амантадины, нуклеозидные аналоги (рибавирин, изопринозин), ингибиторы гемагглютинаина (умифеновир) и специфические иммуноглобулины, так и иммунотропные препараты с вторичным противовирусным действием [24, 49, 83, 88, 93, 108, 125, 158]. В некоторых работах для лечения больных ОРВИ рекомендуются и гомеопатические препараты [141, 185].

Л.В. Осидак и др. (2008 г.), М.Ю. Елисеева (2009 г.), Лобзин Ю.В. и др. (2011) рекомендуют для лечения больных ОРВИ нуклеозидные аналоги, в

частности рибавирин и изопринозин [59, 148, 184].

Рибавирин (виразол, рибамидил) рекомендовано применять только при АДВИ тяжелой степени тяжести, затяжном и рецидивирующем течении, генерализованных формах, аденовирусных менингитах, менингоэнцефалитах, прогрессирующей аденовирусной пневмонии. Его назначают больным в сознании внутрь после еды, взрослым по 0,2 г 3-4 р/день, детям по 10 мг/кг/сут в 4 приема. Пациентам, находящимся на ИВЛ, рибавирин вводят ингаляционно через небулайзер в дозе 20/мг/кг/сут. Курс лечения 5-10 дней. При тяжелой степени тяжести рибавирин концентрат вводят внутривенно по схеме, указанной в аннотации к препарату. Однако в амбулаторной практике применение рибавирина ограничено из-за высокой токсичности препарата, его опыт использования ограничен только в виде ингаляций при тяжелых поражениях органов дыхания (бронхиолите, пневмонии) и в основном при респираторно-синцитиальной инфекции [184]. В связи с высоким риском развития серьезных побочных эффектов (бронхоспазма, брадикардии, остановки сердца и дыхания) рекомендуют применять рибавирин в ингаляциях у взрослых только в условиях реанимационного отделения [366].

Другой нуклеозидный аналог изопринозин был применен в клинической практике в исследованиях Е.В. Араловой и др. (2012 г.), Т.А. Бриткова и др. (2009 г.) [6, 20]. В специальном исследовании, проведенном в НИИ гриппа (Санкт-Петербург, 2009 г.), было показано, что изопринозин проявляет отчетливую активность в культуре клеток, зараженных вирусом. Особенно широкое применение изопринозин нашел в педиатрической практике [148]. Он рекомендован детям не только с лечебной, но и с профилактической целью. Его применение способствовало снижению заболеваемости. Согласно данным Л.В. Осидак и соавт. (2008) назначение изопринозина у детей, включая детей с неблагоприятным преморбидным фоном, сокращало продолжительность практически всех симптомов заболевания, в том числе температурной реакции, интоксикации и катаральных явлений. При этом продолжительность заболевания у 70% детей, принимавших изопринозин, не превышала 6-8 дней [147].

Применение в терапии ОРВИ в Российской Федерации получил препарат широкого спектра противовирусного действия умифеновир [3, 34, 56, 103]. Умифеновир относится к группе специфических шаперонов гемагглютинаина вируса и в этой связи, по мнению И.А. Леневой (2005 г.) обладает вирусоспецифическим действием. Еще в 2005 г. в своем исследовании И.А. Ленева показала, что 50%-ингибирующая репродукцию аденовирусов концентрация умифеновира оказалась сопоставимой с рибавирином [104]. Противовирусное действие умифеновира подтверждено и в зарубежных публикациях [256, 411]. В аналитическом обзоре М.М. Yee Waye и др. (2010 г.) умифеновир рассматривается как лекарственное средство потенциальное для использования в терапии аденовирусных заболеваний [411]. В 2013 г. экспертным советом ВОЗ умифеновир был включен в международную Анатомо-терапевтическую химическую классификацию лекарственных средств. В этой классификации умифеновир значится в группе другие противовирусные препараты под кодом J05AX13.

По данным Н.Е. Жарковой и др. (2006 г.), Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева (2011 г.), а также Е.В. Передельского (2015 г.), применение умифеновира способствует уменьшению длительности синдрома общей инфекционной интоксикации, синдромов поражения верхних дыхательных путей и уменьшает частоту возникновения осложнений при ОРВИ [64, 154, 165]. Однако целенаправленные клинические исследования по оценке терапевтической эффективности умифеновира при аденовирусных заболеваниях проведены только у военнослужащих. Умифеновир также с успехом применялся для профилактики ОРВИ и их осложнений у военнослужащих [115, 135].

В терапии тяжелых форм ОРВИ, особенно при ассоциации их с бактериальной микрофлорой, рекомендуют использование иммуноглобулинов [148, 182]. Специфические иммуноглобулины связывают вирусы и их антигены, оказывая вирусоспецифический эффект, а также биологически активные вещества (липиды, углеводы, гормоны) и продукты цитолиза, способствуя их инактивации и элиминации. Этим обусловлен неспецифический антитоксический эффект [148].

Кроме того, по данным М.Г. Романцова (2007 г.), иммуноглобулины улучшают опсонизирующие свойства крови, повышают ее фагоцитарную активность [174]. S. Najjar, K. McIntosh (2010 г.) использовали нормальные (стандартные) и обогащенные антителами класса IgM сывороточные иммуноглобулиновые препараты для внутривенного введения в комплексной терапии тяжелых и осложненных ОРВИ у детей с иммунодефицитными состояниями [154]. При отсутствии специфических иммуноглобулинов в терапии тяжелых форм ОРВИ рекомендуют использовать человеческий нормальный иммуноглобулин [182].

До недавнего времени в РФ производились высокотитражные секреторные иммуноглобулины А и сывороточные иммуноглобулины G направленного действия. Секреторные иммуноглобулины содержали антитела класса иммуноглобулинов IgA к АДВЧ с титрами антител 1/256 и применяли с успехом при легкой и средней степени тяжести местно интраназально в виде капель, инстилляций в конъюнктиву глаза при конъюнктивитах и ингаляционно. Высокотитражные сывороточные иммуноглобулины G направленного действия содержали антитела класса иммуноглобулинов IgG к АДВЧ в титре 1/1024. Их использовали у детей при тяжелой степени тяжести или генерализованных формах аденовирусных инфекций внутримышечно в дозе 0,1-0,2 мл/кг массы тела в первые 3 дня болезни. В силу серьезного недостатка знаний в области клинической иммунологии применения иммуноглобулинов, осторожности в отношении гемоконтактных инфекций, больших затрат на производство, сложности хранения и транспортировки, отсутствия достоверных данных об их эффективности у взрослых, широкого применения в клинической практике терапии ОРВИ иммуноглобулины не нашли. В настоящее время введение иммуноглобулинов сочетают с применением нуклеозидных аналогов [183, 365, 381].

Другой группой препаратов, рекомендованной для терапии ОРВИ, являются препараты интерферона. По мнению Ф.И. Ершова (2005 г.) интерфероны используются как препараты заместительной терапии. В работах Ф.И. Ершова и др. (2007 г.) изучены структура, места его синтеза, механизмы действия и

эффекты интерферона [61, 77]. Опосредованный противовирусный эффект интерферона, по данным Ф.И. Ершова (2005 г.) и Т.И. Чеботаревой (2013 г.), обусловлен способностью вызывать в клетке состояние невосприимчивости к вирусной инфекции благодаря конкуренции за рецепторы, а также угнетением протеинсинтетазы вирусов и стимуляцией клеточных ферментов [61, 225]. Несомненным преимуществом препаратов интерферона является возможность его использования в различных лекарственных формах – растворы, аэрозоли, свечи и т.д. [1, 30, 35, 38, 42, 57].

В работе Ю.В. Лобзина и др. (2003 г.) показано, что при пероральном назначении препаратов ИФН- α и ИФН- γ отмечалось уменьшение тяжести течения ОРВИ и предотвращение развития бактериальных осложнений [105]. Л.В. Волощук и др. (2012 г.) при лечении больных ОРВИ препаратами интерферонов отметили сокращение общей продолжительности заболевания, достоверное уменьшение длительности лихорадки, интоксикации и катаральных симптомов [36]. При лечении детей интерферон часто используется в виде ректальных суппозиторий [165, 219, 220, 224]. Препараты интерферона использовали и в терапии аденовирусной инфекции. Ю.А. Климова и др. (2009 г.) отметили положительное влияние на иммунитет у больных аденовирусной инфекцией, но достоверного влияния на клиническое течение заболевания выявлено не было [90]. Г.Н. Кареткина в своей работе отметила недостатки местного (интраназального, ректального, ингаляционного) и парентерального применения интерферонов. При местном применении невозможно точно дозировать препарат, сложно подобрать индивидуальную дозу, препарат не всасывается и быстро элиминируется со слизистых оболочек. В качестве недостатков инъекционных форм была отмечена необходимость соблюдения асептики, возможность развития инфекционных осложнений местного и системного характера [86]. Применение ингаляционных форм интерферона могут нивелировать многие недостатки инъекционных и пероральных форм [35, 36].

В Российской Федерации широкое применение для лечения больных ОРВИ нашли индукторы интерферона [224]. По данным Ф.И. Ершова и др. (2013 г.),

О.И. Киселева и др. (2009 г.), Л.В. Осидак и др. (2010 г.) индукторы интерферона оказывают противовирусное и иммуномодулирующее действие [62, 89, 149]. Наибольшее количество публикаций посвящено клиническому применению при ОРВИ препаратов тилорона – амиксину или лавомаксу, меглюмина акридонатацетата – циклоферону, а также производного полифенола – кагоцелу [4, 63, 78, 161, 177-179, 213, 216-218].

Тилорон, по данным Ф.И. Ершова и С.С. Григорян (2007 г.) стимулирует в органах и тканях образование преимущественно ИФ α и ИФ β [4]. По данным Л.В. Осидак и др. (2010 г., 2014 г.) у детей с ОРВИ, получавших тилорон, достоверно уменьшились длительность и интенсивности интоксикационного синдрома, а также катаральных явлений – ринита и фарингита. Тилороны рекомендованы для применения при ОРВИ также и у детей [148, 149, 203].

Меглюмина акридонатацетат Т.В. Сологуб и М.Г. Романцов (2008 г.) рекомендуют использовать в терапии ОРВИ у детей и взрослых [178]. Разработчики препарата признают его непрямо противовирусное действие за счет индукции эндогенного интерферона [179]. По данным М.Г. Романцова и др. (2007 г.) меглюмина акридонатацетат индуцирует высокие титры ИФ α и ИФ β в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы [174]. М.Г. Романцов и Ф.И. Ершов (2006 г.), А.А. Шульдяков (2013 г.) отмечают, что синтез раннего ИФН α начинается через 4-6 ч, а пик его выработки наблюдается уже через 8 ч [175, 177, 236]. В то же время М.Г. Романцов и И.Ю. Мельникова (2014 г.) показали, что максимальное количество интерферона в сыворотке крови достигается через 48 ч после начала применения меглюмина акридонатацетата [176]. В работах М.Г. Романцова, Ф.И. Ершова и А.Л. Коваленко (2010 г.), Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцевой (2013), а также И.Ю. Мельниковой и др. (2014 г.), данные о клинической эффективности меглюмина акридонатацетата приведены только при лечении гриппа и ОРВИ у детей [165, 175, 176]. Положительный опыт применения меглюмина акридонатацетата у военнослужащих описан в работе К.Х. Рамазановой и др. (2013 г.) [168]. При анализе этой работы обращает на себя внимание, что сравниваемые группы были

нерепрезентативными (по 25 наблюдений в каждой группе), этиология ОРВИ не была уточнена, а значит, эти группы могли быть не сопоставимыми.

С 2003 г. в клиническую практику лечения больных ОРВИ принят препарат кагоцел. Кагоцел также является индуктором эндогенного интерферона. Он вызывает в организме человека относительно позднюю и длительную продукцию ИФ- α , ИФ- β и ИФ- γ в концентрациях 32-128 ЕД/мл, обладающих высокой противовирусной активностью [126]. В.Л. Маскакова и др. (2009 г.), Е.В. Образцова и др. (2010 г.), Р.В. Вартамян и др. (2011), Ф.С. Харламова и др. (2012 г.) в своих работах отметили хороший клинический эффект кагоцела при профилактике и лечении ОРВИ как у взрослых, так и у детей [29, 130, 143, 216]. Э.М. Сергеева и др. (2010 г.), а также Ф.С. Харламова и др. (2010 г., 2011 г.) отмечали выраженный терапевтический эффект при неосложненном течении ОРВИ у детей, если кагоцел начинали применять в период до 96 ч от начала заболевания [194, 217, 218]. По мнению Г.Н. Кареткиной (2009 г.), индукторы интерферона не имеют побочных эффектов экзогенных интерферонов, а индукция эндогенного интерферона в ответ на индукцию является более физиологичной [86]. Однако в работе А.И. Синопальникова и др. (2009 г.) было показано, что применение кагоцела для профилактики пневмоний у военнослужащих не имело эффекта. Так в группе, получавших препарат пневмонии развились в 6,5 % случаев (у 3 из 46 наблюдений), получавших плацебо – в 5,6 % (у 4 из 69 наблюдений) [200].

М.Г. Романцов и др. (2011 г.), отмечают особенности фармакодинамики индукторов интерферона, которые нужно учитывать при их использовании в терапии гриппа и других ОРЗ. В частности, индукторы интерферона не способны индуцировать ИФ в ответ на последующую индукцию (состояние рефрактерности), существует разрыв между оптимальными ИФ-индуцирующей и иммуномодулирующей дозами. Например, у тилоронов ИФ-индуцирующая доза больше иммуномодулирующей в 5 раз, меглюмина акридонацетата – это соотношение равно 1 [119].

В терапии аденовирусных заболеваний с явлениями изолированных

конъюнктивита, кератита или кератоконъюнктивита используют препарат полудан в виде глазных капель и инъекций под конъюнктиву [183]. В офтальмологической практике при аденовирусных поражениях глаз также с хорошим клиническим эффектом местно используют офтальмоферон, реже – иммуноглобулин, дезоксирибонуклеазу или теброфен [183]. Недостатком такого местного лечения является длительный курс (10-15 инъекций), необходимость привлечения врача-специалиста – офтальмолога, растворенный для инъекций или инстилляций препарат хранению не подлежит. Другие вирулицидные препараты N-хлоротаурин и препарат NVC-422 для лечения эпидемических кератоконъюнктивитов проходят этапы клинических исследований [393, 412].

В последнее время в клинической практике лечения больных с ОРВИ, чаще всего у детей, используют так называемые релиз-активные препараты – анаферон и эргоферон. Анаферон по данным Р.Х. Бейгадарова и др. (2013 г.), А.Л. Заплатникова и др. (2010 г.), Л.М. Наумовой и др. (2013 г.) представляет собой афинно очищенные и потенцированные антитела к γ -интерферону человека в смеси гомеопатических разведений С12, С30. Действие анаферона проявлялось в потенцировании активности Т-хелперов, нормализации взаимоотношения CD4/CD8, стимуляции специфического иммунитета [10, 78, 139]. По данным этих же авторов использование анаферона в ранние сроки заболевания ОРВИ способствовало сокращению продолжительности проявления клинических симптомов заболевания, особенно лихорадки, интоксикации, и, соответственно, всего заболевания в целом. Л.В. Осидак и др. (2010 г.) выявили, что применение анаферона у детей уменьшало продолжительность гипертермии. Как показали авторы, анаферон оказывал положительный эффект также в случаях микстинфекции (комбинация вируса гриппа А и аденовирусов, вирусов парагриппа и др.) [148]. Другой препарат этой группы эргоферон содержит антитела не только к интерферону, но и CD4-лимфоцитам, а также к гистамину [31]. По данным Н.П. Княжеской и др. (2012 г.), Л.Д. Сидоровой и др. (2013) эргоферон обладает противовирусным, антигистаминным и противовоспалительным действиями [93, 196]. Л.Д. Сидорова и С.А. Бабанова

(2013 г.) отметили, что максимальная эффективность эргоферона проявлялась на 2-е сутки лечения, когда почти 48% исходно лихорадящих больных имели нормальную температуру тела, а средняя длительность лихорадки при применении эргоферона составила $2,3 \pm 1,2$ суток, тяжесть общих инфекционных и респираторных симптомов существенно снизилась на 3-е сутки лечения. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая ухудшения течения заболевания, не отмечено развития осложнений, требующих назначения антибиотиков или госпитализации [196]. Не смотря на активное продвижение релиз-активных препаратов в терапию ОРВИ у детей в РФ, нельзя не обратить внимание на факт отсутствия работ по применению гомеопатических препаратов у взрослых.

В качестве противовирусных средств для лечения больных с ОРВИ А.Г. Чучалин, Л.В. Колобухина (2010 г.), А.А. Зайцев и др. (2010), Н.А. Геппе (2016 г.) рекомендуют имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты. Это лекарственное средство зарегистрирован под тремя торговыми названиями – витаглутам, дикарбамин, ингавирин. Один из препаратов имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, ингавирин, зарегистрирован в 2008 г. как противовирусное средство [39, 74, 95].

С.Я. Логинова и др. (2009 г.), В.В. Зарубаев (2010, 2011, 2012 г) в своих исследованиях отмечают, что имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты эффективно ингибирует размножение аденовирусов, а механизм его противовирусного действия связан с блокадой тримеризации нуклеопротеида вируса. Оценена также противовирусная активность этого препарата на модели экспериментальной диссеминированной аденовирусной инфекции у животных [79, 80, 81, 107].

Л.В. Колобухина и др. (2009 г.), А.А. Зайцев и др. (2009), А.Я. Дзюблик и др. (2013), а также Р.В. Хамитов и др. (2013 г.) в своих исследованиях показывают эффективность имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты при раннем его применении. Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты уменьшал продолжительность кашля, частоту бактериальных осложнений, что может

являться, по мнению авторов, косвенным подтверждением активности препарата на уровне верхних и нижних дыхательных путей [50, 73, 96, 215].

В своей работе Л.В. Колобухина и др. (2010 год) показали, что прием имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты в первые 24-36 часов от начала болезни достоверно уменьшал продолжительность лихорадочного периода до 34,5 ч, а в течение первых 48 ч от начала приема – у 57,2% больных уменьшал или купировал катаральные явления. Авторы этого исследования отметили также отсутствие бактериальных осложнений, безопасность и эффективность имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты при лечении больных ОРВИ [95]. С незначительным успехом препарат использовался в терапии аденовирусных конъюнктивитов [180, 181]. В работах А.А. Шульдякова и др. (2012, 2013, 2015 гг.) препарат имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты применяли для лечения детей с ОРВИ, среди которых 29 пациентов были больны аденовирусной инфекцией, 16 детей получали препарат [234, 235, 236]. Однако выводы о лечебной эффективности были сделаны в отношении ОРВИ в целом без оценки эффективности в отношении больных аденовирусной инфекцией.

По данным иностранной литературы в терапии генерализованной аденовирусной инфекции у пациентов с иммунодефицитом с успехом используются иммунные к аденовирусам Т-клетки – CD4+ и CD8+ лимфоциты [292, 293, 299, 304, 315, 342, 414]. В РФ производство таких препаратов не налажено, исследований в этой области не ведутся.

При ОРВИ, в том числе аденовирусных заболеваниях, осложненных гнойным тонзиллитом, синуситом, отитом, пневмонией назначают антибактериальные препараты [51, 94]. В таких случаях речь о противовирусной терапии не идет. Только в последнее время появились работы и публикации о комбинированной противовирусной и антибактериальной терапии осложненных пневмонией ОРВИ. При внебольничных пневмониях спектр противовирусных препаратов ограничен осельтамивиром, имея в виду, что пневмонии наиболее тяжело протекают при гриппе [51]. Основное внимание уделяют особенностям антибактериальной терапии [229]. Антибактериальную терапию назначают по

общим принципам стартовой терапии бактериальных инфекций с последующим учетом результатов бактериологического исследования и чувствительности выделенных микробов к антибиотикам [8, 26]. Так, при гнойных тонзиллитах терапию начинают бета-лактамами антибиотиками (бензилпенициллин, аминопенициллины, цефалоспорины) по схемам лечения больных ангины [184]. При поражениях легких стартовая антибактериальная терапия проводится эмпирической комбинацией бета-лактамов антибиотиков, макролидов или их комбинацией [51, 198, 199]. Однако, специальные бактериологические исследования спектра возбудителей тонзиллитов и пневмоний при аденовирусных заболеваниях не проводились. Исследование микробиоты носоглотки проводились у военнослужащих, но их обнаружение расценивали как фактор риска возникновения ОРВИ [12]. В то время как А.Г. Боковой (2013 г.) показал, что при пневмониях на фоне ОРВИ в 68% случаев обнаружен генетический материал вирусов [19]. Антибактериальные препараты в таких случаях рекомендуют исходя из представления о ведущей роли гемолитического стрептококка и пневмококка в развитии острого тонзиллита и пневмонии, соответственно [8]. Следует также учесть, что при аденовирусных заболеваниях острый тонзиллит и пневмония могут развиваться одновременно или последовательно друг за другом, порой через значительные промежутки времени.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) больным ОРВИ, в том числе аденовирусными заболеваниями, назначают с целью купирования фебрильной и гиперпиретической лихорадочной реакции и, таким образом, отводят им роль симптоматической терапии. С этой целью используют монопрепараты НПВС (ацетилсалициловая кислота, парацетамол) или их комбинации с другими патогенетическими препаратами – гистаминолитиков, витаминов и т.д. [25, 72, 92, 97]. При этом схемы назначения (кратность приема в сутки, длительность терапии) однозначно не определены и варьируют в зависимости от представлений врача о патогенезе лихорадки [151]. Ране в исследованиях предпринимались попытки оценить эффективность различных антипиретиков при ОРВИ, однако они касались детских контингентов и не

учитывали этиологию ОРВИ [150]. При назначении жаропонижающей терапии следует учесть, что НПВС оказывают угнетающее действие на патогенез защитных воспалительных механизмов, ингибируют клеточные и гуморальные реакции, а их бессистемное применение может вызывать большой спектр побочных нежелательных явлений – от угнетения лейкопоэза до токсических гепатитов, синдромов Рея, Стивена-Джонса и Лайела [13]. Угнетающее влияние НПВС на иммунитет может также вызвать затяжное течение заболевания, развитие рецидивов и увеличение частоты развития осложнений заболевания, а также лекарственной терапии. В этой связи, систематическое применение НПВС выглядит необоснованным, а оценка эффективности различных схем применения противовоспалительных средств требует уточнения.

Таким образом, за сравнительно короткий период времени достигнуты значительные достижения в молекулярной биологии аденовирусов, эпидемиологии и инфектологии аденовирусных инфекций. Изучены строение и функции структурных белков, источники и механизмы передачи, описана клиническая картина, разработаны методы лабораторной диагностики и средства лечения больных аденовирусными заболеваниями. Однако остаются нерешенными многие вопросы. Анализ научной и медицинской литературы показал, что не определена роль аденовирусной инфекции в формировании заболеваемости ОРВИ у лиц молодого возраста из числа военнослужащих организованных в коллективы. Отсутствуют данные о клинических особенностях аденовирусных заболеваниях у лиц молодого возраста, частоте развития различных осложнений. Рецидивирующее течение ОРВИ связывают с преморбидным фоном, внешними факторами, без учета этиологии ОРВИ [212]. Результаты гематологических и иммунологических исследований у больных аденовирусными заболеваниями носят отрывочный и неполный характер, что затрудняет понимание особенностей иммунологических реакций при аденовирусной инфекции. Отсутствуют единые подходы к клинико-эпидемиологической диагностике, а также классификации клинических форм и вариантов ОРЗ аденовирусной этиологии. Результаты сравнительной оценки эффективности лабораторных методов этиологической

верификации аденовирусной инфекции выполнены на малых количествах наблюдений. Эффективность средств этиотропной (противовирусной и антибактериальной), а также патогенетической противовоспалительной терапии аденовирусных заболеваний, большей частью оценена в отношении ОРВИ в целом, без выделения аденовирусного заболевания в самостоятельную нозологическую форму. Собственно результаты оценки носят отрывочный и противоречивый характер. Отдельные исследования, в частности В.Ю. Текзы и др. (2008 г., 2009 г.), посвящены клинико-экономической эффективности лечения [210, 211]. Часто в качестве показателей эффективности используют клинически не значимые результаты, исследования не имеют повторяемости, проводятся одними научно-исследовательскими коллективами, что не может удовлетворять принципам доказательной медицины [157].

Выявлению роли аденовирусной инфекции в формировании заболеваемости ОРВИ у военнослужащих по призыву, эпидемиологических особенностей АДВИ в организованных коллективах молодых людей, особенностей клинического течения, гематологических и иммунологических изменений, а также оценке эффективности различных методов лабораторной диагностики, средств этиотропной и патогенетической терапии посвящено настоящее диссертационное исследование.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных и использованных методов исследования

Ретроспективно исследованы материалы – истории болезни, результаты лабораторных и инструментальных исследований) пациентов, находившихся на лечении с сентября 1997 по декабрь 2015 гг. в клинике при кафедре инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург), а также в ФГБУ «Военный госпиталь – в/ч 41557» МО РФ (г. Остров Псковской области, 2007 г.), ФГКУ «1409 ВМКГ» МО РФ (г. Калининград, 2010 г.), ФГКУ «354 ОВКГ ЦВО» МО РФ (г. Самара, 2012 г.), ФГКУ «321 ВКГ» МО РФ (г. Чита, 2012 г.).

Для изучения особенностей этиологической структуры ОРВИ у пациентов из разных возрастных и профессиональных групп, госпитализированных в различные месяцы года, проанализированы результаты ПЦР смывов из носоглотки, мокроты, бронхо-альвеолярного лаважа от 8096 больных ОРВИ, находившихся на лечении в детских инфекционных больницах № 3 и № 4 г. Санкт-Петербурга, а также городской инфекционной больнице № 30 имени С.П.Боткина (г. Санкт-Петербург) и в клинике инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург) в 2012-2015 гг.

Особенности клинического течения аденовирусных заболеваний изучены по индивидуальным регистрационным картам (ИРК) 2717 пациентов с ОРВИ, в том числе 1622 ИРК пациентов с верифицированной аденовирусной инфекцией (исследуемая группа) и 1095 ИРК пациентов с верифицированным диагнозом грипп (группа сравнения).

Эффективность этиотропной (противовирусной или антибактериальной) и

патогенетической терапии оценили в исследуемой группе. Все обследованные из исследуемой группы были в возрасте от 18 до 26 лет (средней возраст составил $19 \pm 0,2$ лет), мужского (97,5 %) и женского (2,5 %) пола, из организованных коллективов, объединенные одинаковыми условиями проживания, питания и повседневной деятельности. Средний срок поступления от начала аденовирусного заболевания составил $3,0 \pm 0,11$ дня.

Для унификации сбора информации была разработана программа обследования, включающая в себя получение сведений об эпидемиологическом анамнезе, анамнезе жизни, характере начала заболевания, клинических синдромах, результатов лабораторной и инструментальной диагностики, а также терапии острых респираторных заболеваний аденовирусной этиологии. Все данные фиксировали в истории болезни. Непосредственно у больного при поступлении (дежурным врачом) и первичном осмотре (лечащим врачом) получали сведения о болезни – данные об анамнезе заболевания, динамике появления симптомов до поступления в стационар, определяли характер начала болезни (острое, подострое или постепенное). Причины заболевания выясняли во время сбора эпидемиологического анамнеза, который включал выявление контактов с больными с подобными симптомами заболевания, фактов переохлаждения или нахождения в очаге инфекции в период эпидемического подъема заболеваемости, а также наличие прививок, в том числе гриппозной вакциной.

Симптомы заболевания (субъективные и объективные признаки) оценивали в динамике, а степень их выраженности («слабо выражен», «умеренно выражен», «выражен», «резко выражен») отмечали ежедневно в истории болезни. Выраженность каждого симптома при переносе данных из истории болезни в ИРК обозначали «+», «++», «+++» и «++++», соответственно. Согласно клинической классификации степеней тяжести ОРЗ, разработанной на кафедре инфекционных болезней ВМедА им. С.М.Кирова (2011 г.) различали аденовирусное заболевание легкой, средней и тяжелой степени тяжести [183]. Оценку степени тяжести заболеваний проводили по совокупности выраженности синдромов общей

инфекционной интоксикации (СОИИ), лихорадки, характеру и распространённости поражения респираторного тракта, наличию или отсутствию осложнений и критических состояний. Критерии оценки степени тяжести представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Критерии оценки степени тяжести заболевания

Критерии	Степень тяжести		
	легкая	средняя	тяжелая
Синдром общей инфекционной интоксикации (выраженность)	+	++ (+++)	++++
Лихорадка (выраженность)	<38°С	38-39,9°С	≥40°С
Характер воспаления	катаральное	экссудативное	некротическое
Распространенность поражения дыхательных путей	1-2 отдела	3 и более отдела	3 и более отдела
Осложнения	нет	единичное	множественные
Критические состояния	нет	нет	есть

По совокупности синдромов поражения респираторного тракта (ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит или их сочетание), а также других синдромов (конъюнктивит, тонзиллит) диагностировали клинические варианты аденовирусной инфекции. Например, ринофарингит, ринофарингобронхит, ринофаринготонзиллит, ринофарингоконъюнктивит и т.д. [51]. Форму аденовирусного заболевания определяли по наличию поражений различных систем органов. Например, если поражение захватывало только органы респираторной системы (ринофарингобронхит), то форму обозначали как «респираторная», если респираторной и лимфоидной (ринофаринготонзиллит), то форму называли «смешанная».

2.2. Программа обследования пациентов

При обследовании больных острыми респираторными заболеваниями, в том числе аденовирусной этиологии, применяли лабораторные и инструментальные методы исследования:

1. Общие клинические анализы крови и мочи – при поступлении (1-5 дни болезни – I точка) и при выписке (6-10 дни болезни – II точка). При задержке пациента в стационаре (затяжное или рецидивирующее течение, развитии осложнений) проводили дополнительные общие клинические исследования крови и мочи на 11-15 дни болезни (III точка) и позже 15-го дня заболевания (IV точка).

2. Бактериологическое исследование (посев) материалов с миндалин и задней стенки глотки назначали при развитии острого бактериального тонзиллита, бактериального фарингита («ангины боковых валиков глотки») и тонзиллофарингита.

3. Общее клиническое исследование мокроты, бронхо-альвеолярного лаважа, микроскопию с окраской по Грамму, посев на питательные среды для выделения микрофлоры с последующим определением ее чувствительности к антибиотикам, проводили при наличии мокроты у больных с синдромами бронхита и поражения легочной ткани.

4. Рентгенологические исследования органов грудной клетки и околоносовых пазух, электрокардиографию проводили всем пациентам при поступлении. Компьютерную томографию, спирографию, консультации врачей-специалистов (оториноларинголог, терапевт), лечебно-диагностические пункции околоносовых пазух проводили при наличии показаний.

5. Вирусологические, молекулярно-биологические (молекулярно-генетические) и серологические методы исследования проводили для этиологической верификации ОРВИ согласно регламентирующим документам [164].

Материал для исследований (соскоб со слизистой оболочки носа и задней стенки глотки, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж) собирали у пациентов в

первые сутки госпитализации в стационар. Материал из носоглотки брали после туалета полости носа с помощью сухих стерильных зондов с ватным тампоном или велюровой щеточкой на конце зонда [313]. После забора материала рабочую часть зонда помещали в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой для хранения и транспортировки респираторных мазков (транспортные системы «Соран», Италия). При одновременном заборе мазков из носовой полости и ротоглотки двумя зондами – их совмещали в одной пробирке. Клинический материал хранили в холодильной камере при температуре от +2°C до +6°C до 3 дней или замораживали в день забора и хранили в морозильной камере при температуре –20°C.

Для серологических исследований первую сыворотку забирали у пациентов в периоде разгара заболевания (первые сутки госпитализации в стационар), повторную – в период реконвалесценции (перед выпиской).

С целью этиологической диагностики гриппа применяли методы экспресс-диагностики, для диагностики гриппа и других ОРВИ – метод флюоресцирующих антител (МФА), метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), метод иммуноферментного анализа (ИФА) и метод вирусыведения [132].

Для экспресс-диагностики гриппа использовали тест-системы «Flu OIA» («Thermo Electron Corporation», США), «BioStar OIA Flu A/B» («Invernes Medical-BioStar Inc.», США) «Bio Line A/B» («Standard Diagnostics», Южная Корея), «QuickVue Influenza A+B» («Quidel Corporation», США), «BD Veritor System» («Becton, Dickinson and Company», США).

Молекулярно-биологические исследования проводили методом ПЦР с использованием наборов реагентов производства ООО «ИнтерЛабСервис» (Россия). Экстракцию нуклеиновых кислот вирусов осуществляли с применением набора «Рибо-преп», реакцию обратной транскрипции – «Реверта-L». Для выявления РНК вирусов гриппа А и В и определения их подтипа использовали тест-системы «АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс® Influenza vims A/H1-swine-FL», «АмплиСенс® Influenza virus A-тип-FL», для выявления РНК респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа I,

II, III и IV типов, коронавирусов, риновирусов, ДНК аденовирусов групп В, С и Е и бокавируса – тест-системы «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL». ПЦР проводили в приборах с функцией флуоресцентной детекции в режиме реального времени: «Rotor-Gene» 6000 («Corbett Research», Австралия) и «Rotor Gene Q» («Qiagen», Германия) [117].

В ИФА использовали тест-системы «Грипп-виротест» (ООО «ППДП», Россия) на обнаружение антигенов вирусов гриппа А, вирусов гриппа В, вирусов парагриппа I и III типов, а также адено- и РС-вирусов.

Выделение вирусов гриппа проводили на культурах клеток эпителия почек собак MDCK (Madin Darby canine kidney), куриных эмбрионах. Аденовирусы культивировали в культуре эпителиальных клеток человека и животных: MA-104 (культура клеток почки макаки-резус), Vero (культура клеток почки плода зеленой африканской мартышки), Hep-2 (культура клеток карциномы гортани), HeLa (культура клеток карциномы шейки матки). Типирование АДВ проводили в реакции нейтрализации со специфическими поликлональными кроличьими сыворотками к АДВ 1-7 и 21 серотипов (ООО «ППДП», Россия) [116].

Серологическое исследование парных сывороток крови проводили с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА), реакции связывания комплемента (РСК) и иммуноферментного анализа (ИФА). В РТГА определяли титры антител к антигенам вирусов гриппа А (H1N1, H3N2) и гриппа В, вирусов парагриппа I, II и III типов, в РСК – титры антител к антигенам аденовирусов, респираторно-синцитиального вируса, коронавирусов, хламидий и микоплазм, в ИФА – содержание специфических антител классов IgM и IgG в единицах оптической плотности (е.о.п.) к антигенам вирусов гриппа А и В, вирусов парагриппа I и III типов, аденовирусов, РС-вирусов. За диагностически достоверное принимали 4-кратное и более увеличение титров антител в РТГА, РСК, а также увеличение оптической плотности на 0,4 е.о.п. и более при исследовании повторной сыворотки методом ИФА, взятой в период реконвалесценции, по сравнению с сывороткой острой фазы заболевания [130].

Критериями установления предварительного диагноза согласно Санитарно-

эпидемиологическим правилам СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» и Указаниям по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных Силах Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение острых респираторных заболеваний и гриппа», методическому пособию «Диагностика и лечение острых респираторных заболеваний» были эпидемиологические и клинические данные [51, 164].

Предварительный диагноз «аденовирусная инфекция» считали верифицированным и окончательным, если она была подтверждена лабораторно, а также был исключен альтернативный диагноз («грипп», «парагрипп», «РС-вирусная инфекция» и т.д.). Для лабораторной верификации диагноза, а также исключения синдромосходного заболевания принимали результаты одного или нескольких методов, сертифицированных на территории РФ:

- экспресс-метода обнаружения антигенов возбудителей гриппа;
- ПЦР материала со слизистой оболочки носа и задней стенки глотки, мокроты или БАЛ;
- нарастание титра антител в 4 раза и более в РТГА и РСК;
- высокие значения специфических антител IgM (в остром периоде) или увеличение концентрации IgG (в динамике заболевания) на 0,4 и более единиц оптической плотности в ИФА с антигенами гриппа и других ОРЗ [132, 154].

6. Субпопуляции лимфоцитов исследовали в сыворотке крови, которую забирали в острый период заболевания и через 5-10 дней (в стадии реконвалесценции).

Количество лейкоцитов и формулу определяли общепринятыми методами в цельной венозной крови, гепаринизированной добавлением 25 ЕД/мл гепарина, полученной из локтевой вены пациентов.

Из 10 мл крови выделяли лимфоциты (ЛЦ) методом центрифугирования в градиенте плотности ($\rho=1,077$) фиколл-урографина («Pharmacia», Швеция). Выход ЛЦ составлял от 3×10^6 до 6×10^6 при жизнеспособности 93-98 %, определяемой 0,1%-ным трипановым синим. После троекратного отмывания в растворе Хенкса готовили лимфоцитарную взвесь в среде RPMI-1640 («Биолот», Россия) в

концентрации 2×10^6 кл/мл.

Имунофенотипирование субпопуляций лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител (МАТ) в лимфоцитотоксическом тесте с двойным флуоресцентным окрашиванием. Для этого предварительно в лунки микрокамеры Тарасаки под минеральное масло вносили моноклональные антитела (НПЦ «МедБиоСпектор») по 1 мкл в 3-х повторностях, куда в день исследования добавляли полученную взвесь лимфоцитов в таком же объеме. Для контроля неспецифического взаимодействия клеток с комплементом использовали эмбриональную инактивированную телячью сыворотку (ЭТС), которую вносили также в 3-х повторностях вместо МАТ. Планшеты со смесью инкубировали 40 мин при температуре $+18-20^\circ\text{C}$. Затем добавляли кроличий комплемент (АО «Гисанс», НИИ гематологии и трансфузиологии, Россия) по 4 мкл и вновь инкубировали 50 мин при той же температуре. Окрашивали содержимое лунки последовательно 1 мкл акридинового оранжевого (0,1% раствор), 1 мкл этидиум бромида (0,01%) и затем вносили 4 мкл смеси ЭДТА (5%), азида натрия (0,01%) и человеческого гемоглобина (100 мг/мл) [133].

Исследуемые субпопуляции лимфоцитов представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Спектр исследуемых субпопуляций лимфоцитов

Кластеры дифференцировки	Субпопуляции и популяции клеток
CD3	Т-клетки
CD4	Т-хелперы
CD8	Т-цитотоксические
Соотношение CD4/CD8	Т-хелперы/Т-цитотоксические
CD16	НК-клетки, моноциты, гранулоциты
CD20	В-лимфоциты
CD25	Рецептор интерлейкина-2
CD95	Рецептор апоптоза

Учет результатов проводили, определяя число токсированных клеток на 100 лимфоцитов в каждой лунке, вычитая контроль (процент токсированных клеток в лунках с ЭТС) по формуле в соответствии с методикой. Количество клеток, несущих соответствующий маркер, высчитывали в абсолютных и относительных (в процентах) величинах [133].

Функциональную активность нейтрофилов периферической крови оценивали в НСТ-тесте. Для этой цели использовали спонтанную и индуцированную зимозаном («Sigma», Белоруссия) реакцию восстановления нитросинего тетразолия, позволяющую определить образование супероксидного анион-радикала. Если НСТ восстанавливается, диформазаз выпадает в клетке в виде нерастворимых синих гранул. Число нейтрофилов (НФ), содержащих эти гранулы, выражали в процентах. Разница между показателями активированного и спонтанного тестов, характеризовала резерв функциональной активности этих клеток [133].

Функциональную активность естественных киллеров (ЕК) оценивали по цитотоксическому действию на клетки мишени К-562 (ООО «БиолоТ», Россия). Для оценки функциональной активности естественных киллеров в круглодонные 96-луночные планшеты вносили в трех повторностях по 50 мкл суспензии исследуемых лимфоцитов и клеток мишеней К-562 в соотношении 20:1 суспензированных в среде RPMI (НПП «ПанЭко», Россия). Контроль: 50 мкл среды 199 («Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов им. Чумакова», Россия) и суспензии клеток К-562. Опытную и контрольную суспензии инкубировали при температуре 37⁰С во влажной камере 4 часа. Жизнеспособность клеток мишеней определяли при окрашивании 0,3% трипановым синим после инкубации. Учет результатов проводили, определяя процент токсированных клеток в каждой лунке, вычитая процент токсированных клеток в контроле по формуле в соответствии с методикой [133].

7. Состояние неспецифической защиты организма оценивали по содержанию в сыворотки крови ее факторов – циркулирующих иммунных комплексов, сывороточного интерферона, миелопероксидазы, нафтол-AS-

ацетэстеразы, лизоцима [136].

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК, усл.ед.) в сыворотке крови определяли методом, предложенным Ю.А.Гриневичем и А.Н.Алферовым (1981). Этот метод основан на селективной преципитации комплексов антиген-антитело в 3,7% полиэтиленгликоле с последующим определением плотности преципитата, далее учитывали разность показателей оптической плотности на спектрофотометре. При увеличении содержания ЦИК процент пропускания лучей снижался [136].

Интерферон (ИФ, ЕД/мл) в сыворотки крови определяли микрометодом по подавлению цитопатического действия (ЦПД) тест-вируса энцефаломиокардита мышей (ЭМКМ) на клеточной культуре.

В 96-луночные пластиковые панели «Linbro» («Flow labor», Великобритания) автоматической микропипеткой сеяли клетки с исходной концентрацией $1-5 \times 10^4$ кл/в 200 мкл среды Игла («Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов им. Чумакова», Россия) или 199 с 10% сыворотки крупного рогатого скота и антибиотиком (канамицин, гентамицин, пенициллин) в дозе 100 ЕД/мл. Клетки инкубировали во влажной камере при температуре $+37^\circ\text{C}$ в атмосфере 5% CO_2 в течение 24-28 часов. Качество сформировавшегося монослоя наблюдали с помощью инвертированного микроскопа GX-51 («Olympus», Япония). Из лунок панели автоматической микропипеткой отбирали по 100 мкл среды и вносили в первую лунку 20-100 (в зависимости от выбранного шага титрования) мкл пробы сывороточного интерферона. Материал перемешивали пипетированием и готовили двукратно возрастающие разведения последовательным переносом материала пипеткой. На каждой панели заполняли средой по 4 лунки контроля клеток и тест-вируса энцефаломиокардита мышей (ЭМКМ) [136].

Культуру инкубировали в течение 5-7 часов при температуре 37°C в атмосфере 5% CO_2 , после чего в лунки вносили тест-вирус ЭМКМ ресуспендированный в культуральной среде без сыворотки или с 2% сывороткой крупного рогатого скота в объеме 100 мкл в рабочей дозе, вызывающей развитие

ЦПД клеток через 18-24 часа. Культуру снова инкубировали при температуре 37°C в атмосфере 5% CO₂. Результаты снимали с помощью инвертированного микроскопа.

В ходе опыта проводили сравнение уровня эндогенного интерферона (ИФ), индуцированного инфекцией или исследуемым препаратом с референс-препаратом интерферона, имеющим заведомо известный титр. За титр ИФ принимали число, обратное его наибольшему разведению, вызывающему задержку цитопатического действия (ЦПД) тест-вируса ЭМКМ на 50%.

Миелопероксидаза (МПО, усл.ед.). Непосредственно перед постановкой реакции готовили тест-реактив, пробу для анализа и контроль.

Тест-реактив – к 100 мл 0,1% раствора бензидина добавляли 0,1 мл 3,0% раствор перекиси водорода.

Проба для анализа – в лунку планшета с плоским дном для иммунологических исследований помещали 0,1 мл исследуемой сыворотки и добавляли 0,1 мл тест-реактива. Полученную опытную пробу тщательно перемешивали и инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 60 мин.

Контрольная проба – в лунку планшета с плоским дном для иммунологических исследований помещали 0,1 мл физиологического раствора и добавляли 0,1 мл тест-реактива. Полученную контрольную пробу тщательно перемешивали и инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 60 мин.

По истечении времени инкубации планшет с опытной и контрольной пробами вынимали из термостата и производили замер экстинкции на вертикальном микропланшетном фотометре типа «Дайнатек» при длине волны 492 нм [136].

Нафтол-AS-ацетэстераза (НАСА, усл.ед.). Непосредственно перед постановкой реакции готовили тест-реактив, пробу для анализа и контроль.

Тест-реактив. К 4 мг нафтол-AS-ацетата добавляли 0,1 мл ацетона и 40 мл физиологического раствора, в получившемся растворе растворяли прочный синий

ВВ.

Проба для анализа. В лунку планшета с плоским дном для иммунологических исследований помещали 0,1 мл исследуемой сыворотки и добавляли 0,1 мл тест-реактива. Полученную опытную пробу тщательно перемешивали и инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 60 мин.

Контрольная проба. В лунку планшета с плоским дном для иммунологических исследований помещали 0,1 мл физиологического раствора и добавляли 0,1 мл тест-реактива. Полученную контрольную пробу тщательно перемешивали и инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 60 мин.

По истечении времени инкубации планшет с опытной и контрольной пробами вынимали из термостата и производили замер экстинкции на вертикальном фотометре типа «Дайнатек» при длине волны 492 нм [134].

Лизоцим (мурамидаза, мукопептидглюкогидролаза, мкг/мл). Непосредственно перед постановкой реакции готовили тест-культуру, пробу для анализа и контрольную пробу.

Тест-культура. В пробирки с односуточной культурой *M. lysodeicticus*, выращенной на мясопептонном агаре, добавляли физиологический раствор таким образом, чтобы он полностью покрыл культуру. Культуру аккуратно смывали с косяков в стерильную колбу. Оптическую плотность тест-культуры доводили до 0,66 с помощью физиологического раствора и периодического измерения на фотоколориметре (фильтр №6) против физиологического раствора.

Проба для анализа. В стерильную пробирку помещали 0,1 мл исследуемой сыворотки и добавляли 0,4 мл физиологического раствора и 2,0 мл тест-культуры. Полученную опытную пробу тщательно перемешивали и инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 30 мин.

Контрольная проба. В стерильную пробирку помещали 0,5 мл физиологического раствора и 2,0 мл тест-культуры. Полученную контрольную пробу тщательно перемешивали и инкубировали в термостате при температуре

37°C в течение 30 мин.

По истечении времени инкубации пробирки с опытной и контрольной пробами вынимали из термостата и производили замер экстинкции на фотоколориметре (против физиологического раствора, светофильтр №6).

Расчет фактической концентрации лизоцима в сыворотке крови производили по специальным таблицам (О.В.Бухарин, 1974) [136].

8. Цитокиновую составляющую иммунитета у больных ОРВИ оценивали по содержанию в сыворотки крови интерлейкина-1 альфа (ИЛ-1 α , пг/мл), интерлейкина-4 (ИЛ-4, пг/мл), интерлейкина-10 (ИЛ-10, пг/мл), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α , пг/мл), интерферона-гамма (ИФ- γ , пг/мл) [131].

Для определения уровня цитокинов использовали отечественные тест-системы, разработанные в ГосНИИ ОЧБ (Санкт-Петербург) и фирм «Протеиновый контур» и «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Лабораторные исследования проводили:

- в центральной клинико-диагностической лаборатории ВМедА им. С.М. Кирова (заведующая – доктор медицинских наук О.П. Гумилевская);
- в лаборатории биотехнологии диагностических препаратов НИИ гриппа МЗ РФ (заведующая – доктор медицинских наук профессор А.А. Соминина);
- в лаборатории молекулярной генетики вирусов НИИ гриппа МЗ РФ (заведующий – кандидат биологических наук М.П. Грудинин);
- в лаборатории этиологии гриппа НИИ гриппа МЗ РФ (заведующий – доктор медицинских наук профессор М.Ю. Еропкин);
- в лаборатории воздушно-капельных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера Роспотребнадзора (заведующая – доктор медицинских наук М.А. Бичурина);
- в ФГКУ «985 ЦГСЭН» МО РФ (начальник – полковник медицинской службы С.С. Котов);
- в лаборатории референс-центра по мониторингу за инфекциями верхних и нижних дыхательных путей ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (руководитель – кандидат биологических наук С.Б. Яцышина).

- в иммунологической лаборатории 34 отдела научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) научно-исследовательского испытательного института военной медицины МО РФ (начальник – доктор медицинских наук А.И. Шевченко);

- в Государственном НИИ особо чистых биопрепаратов (директор – доктор медицинских наук профессор А.А. Симбирцев).

Перечень методов исследования, количество обследованных пациентов и общее количество исследований представлены в таблице 4.

2.3 Схемы лечения больных ОРВИ

Лечение больных ОРВИ (в том числе, аденовирусными заболеваниями) осуществляли согласно Указаниям по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных Силах Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение острых респираторных заболеваний и гриппа», утвержденным Начальником Главного военно-медицинского управления МО РФ (2015). Всем пациентам назначали режим: при легкой степени тяжести – палатный, средней – полупостельный, тяжелой – строгий постельный в ОРИТ, диету (№15 – при легкой и средней степенях тяжести, №2 – при тяжелой степени тяжести) и поливитамины, патогенетическое лечение (сосудосуживающие капли в нос, нестероидные противовоспалительные средства, противокашлевые или отхаркивающие средства, бронхолитики, гистаминолитики). Противовирусные препараты прямого и непрямого действия назначали по схемам согласно аннотациям, утвержденным фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения. При ретроспективном анализе противовирусной терапии, назначенной в первые два дня аденовирусных заболеваний, выделены 8 репрезентативных групп (1 группа контроля и 7 групп сравнения):

Таблица 4 – Перечень и объем выполненных исследований

Метод	Количество, абс. число	
	пациентов	исследований
Общий клинический анализ крови	1622	3747
Общий клинический анализ мочи	1622	3244
Бактериологический посев с миндалин и задней стенки глотки	538	538
Бактериологический посев мокроты, БАЛ	103	103
Люминесцентная микроскопия носоглоточных смывов	157	157
ИФА носоглоточных смывов на обнаружение антигенов вирусов	197	197
ПЦР на обнаружение РНК, ДНК вирусов	656	656
Выделение вирусов на культуре клеток MDCK и КЭ, HeLa, Hep-2	403	403
РТГА с антигенами вирусов гриппа и парагриппа, РСК с антигенами АДВ, РСВ, КВ, хламидий и микоплазм	548	1098
ИФА на обнаружение антител IgM к вирусам гриппа и ОРВИ	201	402
ИФА на обнаружение антител IgG к вирусам гриппа и ОРВИ	339	678
Абсолютное число лейкоцитов, абсолютное и относительное число лимфоцитов, CD3, CD4, CD8, соотношение CD4/CD8, CD16, CD25, НСТ спонтанный %, НСТ активированный %, ЕК %	27	54
ЦИК, NASA, ИФ, МПО, лизоцим	160	456
Цитокины крови: ИЛ-1 α , ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α , ИФ- γ	51	102
Рентгенография органов грудной клетки	1202	1649
Рентгенография околоносовых пазух	1009	1426
Лечебно-диагностическая пункция околоносовых пазух	414	506
Всего выполненных манипуляций		15416

Примечание: АДВ – аденовирус, ПГ – парагрипп, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ИФА – иммуноферментный анализ, КВ – коронавирус, КЭ – куриные эмбрионы, ОГК – органы грудной клетки, ОНП – околоносовые пазухи, ПЦР – полимеразная цепная реакция, РНК – рибонуклеиновая кислота, РСВ – респираторно-синцитиальный вирус, РСК – реакция связывания комплимента, РТГА – реакция торможения гемагглютинации, HeLa – культура клеток карциномы шейки матки, Hep-2 – культура клеток карциномы гортани, MDCK – культура клеток эпителия почек щенка кокера спаниеля.

I группа контроля (795 больных) – получали только базисную и патогенетическую терапию;

I группа сравнения (249 больных) – получали базисную и патогенетическую терапию, а также рибавирин внутрь из расчета 10 мг/кг/сут в 3-4 приема 5 дней;

II группа сравнения (199 больных) – получали базисную и патогенетическую терапию, а также умифеновир («Арбидол», «Арпефлю», «Арпетол») внутрь по 200 мг до еды 4 раза в сутки 5 дней;

III группа сравнения (58 больных) – получали базисную и патогенетическую терапию, а также меглюмина акридоацетат («Циклоферон») в таблетках внутрь по 4 таблетки на прием на первый и второй дни, затем по 2 таблетки на 4, 6, 8 сутки. Курс 1,5-3 г (10-20 таблеток);

IV группа сравнения (47 больных) – получали базисную и патогенетическую терапию, а также кагоцел 12 мг в таблетках внутрь по 2 таблетки 3 раза в сутки в первые два дня лечения, по 1 таблетки 3 раза в сутки – на 3 и 4 день лечения. Курс 4 дня;

V группа сравнения (44 больных) – получали базисную и патогенетическую терапию, а также препараты тилорона («Амиксин», «Лавомакс») 125 мг в таблетках внутрь по 1 таблетки в сутки в течение первого и второго дня лечения, затем по 1 таблетки через 48 часов – на 4 и 6 день назначения;

VI группа сравнения (43 больных) – получали базисную и патогенетическую терапию, а также имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты 90 мг («Ингавирин») в капсулах внутрь по 1 капсуле 1 раз в сутки. Курс 5 дней со дня назначения;

VII группа сравнения (40 больных) – получали базисную и патогенетическую терапию, а также человеческий лейкоцитарный интерферон 250 000 МЕ ингаляционно в аэрозоле средней степени дисперсии 1 раз в сутки в течении 3 дней [136].

Выбор противовирусного препарата для лечения больных ОРЗ средней и тяжелой степени тяжести осуществляли исходя из наличия лекарственного препарата на снабжении.

Больным аденовирусными заболеваниями при бактериальных осложнениях (гнойный тонзиллит, пневмония, гнойный синусит) назначали антибактериальные препараты согласно методическим указаниям «Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих МО РФ» (2009, 2014) и в соответствии с рекомендациями врачей-специалистов. При ретроспективном анализе стартовой антибактериальной терапии острых гнойных тонзиллитов, гнойных синуситов и пневмоний также сформированы группы сравнения:

I группа (контрольная, 431 пациентов) – получали базисную терапию без использования антибактериальных препаратов;

II группа (389 пациентов) – получали базисную терапию и бензилпенициллин 500 000 ЕД внутримышечно 6 раз в сутки 3 дня, на 4-й день – бициллин-3 1200000 ЕД внутримышечно однократно;

III группа (34 пациентов) – получали базисную терапию и бензилпенициллин 500000-1000000 ЕД внутримышечно 6 раз в сутки 5-7 дней и гентамицин 180-240 мг внутримышечно 1 раз в сутки 5-7 дней

IV группа (299 пациентов) – получали базисную терапию и цефтриаксон 1,0 г внутримышечно по 1,0-2,0 г 5-7 дней;

V группа (166 пациентов) – получали базисную терапию и азитромицин 0,5 г внутрь по 0,5 г 1 раз в сутки 3-5 дней;

VI группа (109 пациентов) – получали базисную терапию и цефтриаксон 1,0 г внутримышечно по 1,0-2,0 г 5-7 дней, а также азитромицин внутрь по 0,5 г 1 раз в сутки 3-5 дней;

VII группа (59 пациентов) – получали базисную терапию и препараты из группы респираторных фторхинолонов (левофлоксацин 500 мг, моксифлоксацин 400 мг) внутривенно или внутрь 1 раз в сутки 5-7 дней.

2.4 Рандомизация в исследовании

При поступлении больных острыми респираторными заболеваниями проводили скринирование пациентов. Оценивали степень тяжести, наличие осложнений и критических состояний. При ОРЗ средней и тяжелой степени тяжести больным назначали одну из схем лечения согласно руководящим документам. Больные с ОРВИ легкой степени тяжести получали базисную терапию.

Рандомизацию лекарственных препаратов больным с ОРВИ средней и тяжелой степени тяжести проводили по номеру истории болезни, генерируемому электронной системой регистрации больных «Эрмедис». Все больные проходили обследование, лечение и динамическое наблюдение. После выписки пациентов все данные о течении заболевания переносили из истории болезни в индивидуальные регистрационные карты.

После получения результатов этиологической расшифровки проводили скрининг индивидуальных регистрационных карт больных ОРВИ по этиологии. Индивидуальные регистрационные карты больных ОРВИ с не верифицированным лабораторными методами этиологической диагностики диагнозом в исследование не включали.

Таким образом, в исследовании дважды осуществляли скринирование пациентов по степени тяжести и этиологии, и однократно рандомизацию по препаратам, применяемых для лечения больных аденовирусной инфекцией.

Данные клинического обследования, лабораторных и инструментальных исследований, консультаций врачей-специалистов из индивидуальных регистрационных карт переносили в базу данных, которая сформирована в модуле «Data» пакета прикладных программ «Statistica» [131].

Блок-схема скринирования и рандомизации в исследовании представлена на рисунки 2.

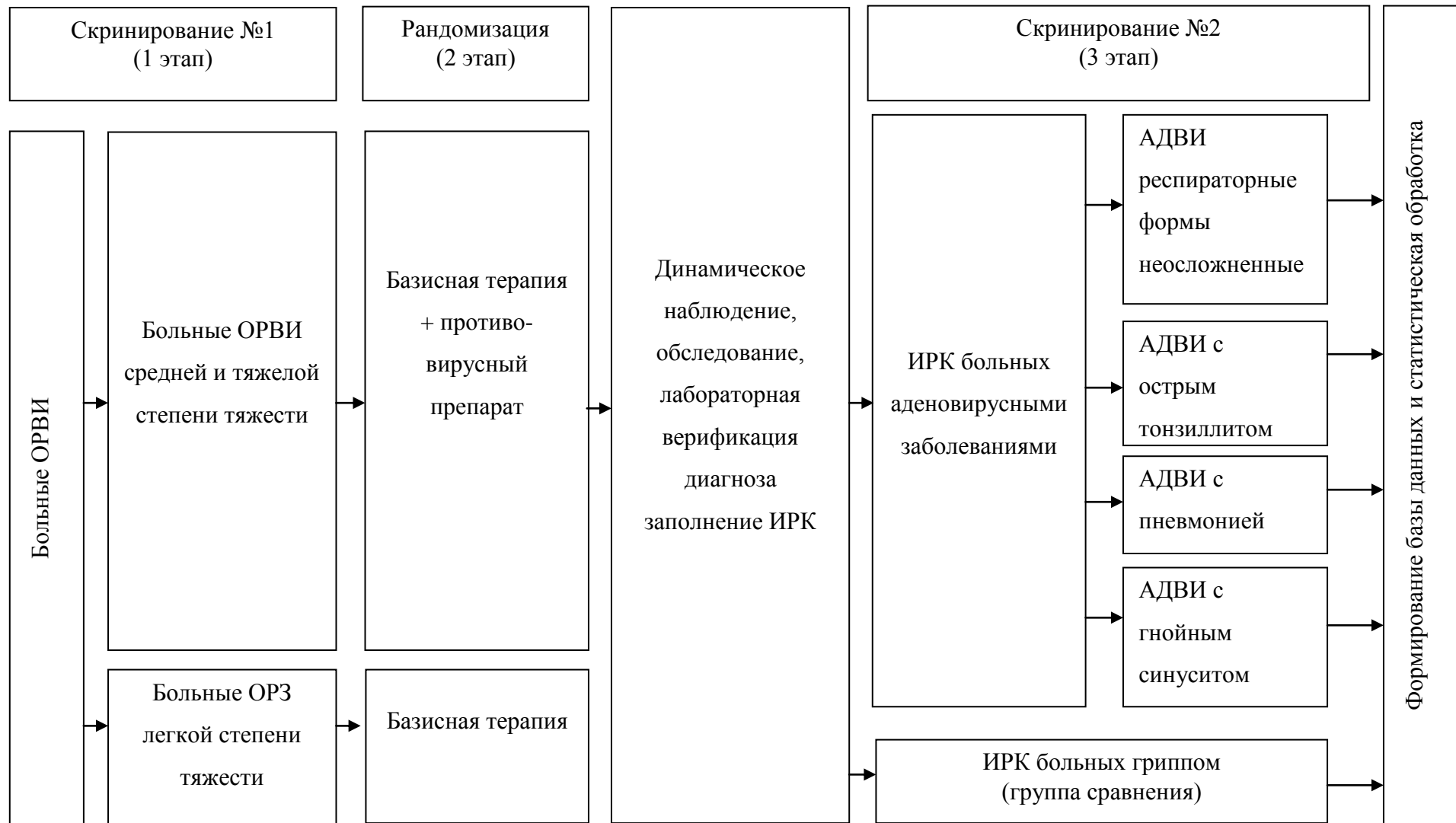


Рисунок 2 – Блок-схема рандомизации препаратов и скринирования ИРК в исследовании.

2.5. Математико-статистические методы исследования

Хранение и первичную обработку полученных данных производили с помощью персональной электронно-вычислительной машины (ЭВМ).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows» (Stat Soft, Inc., США) версия 10.0. При этом использовали модули описательной статистики – определение числовых характеристик переменных, средней арифметической (M), средней ошибки выборки (m_x), непараметрической статистики – определение различия частоты встречаемости признака в независимых репрезентативных выборках по критерию Пирсона (χ^2), в независимых малых выборках - по точному критерию Фишера (φ^2).

Достоверность различия частоты встречаемости случаев рассчитывали при помощи модуля Nonparametrics с использованием четырехпольной таблицы 2X2 Tables. За достоверность различия (p) по t-критерию Стьюдента, критерию Пирсона (χ^2) и точному критерию Фишера (φ^2) в независимых выборках принимали $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v.8.0. [131, 163, 169].

Исследование одобрено Комитетом по вопросам этики при ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург) 16 июля 2013 года (протокол № 139).

Глава 3. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ И МЕСТО В НЕЙ АДЕНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

С целью выявления особенностей этиологической структуры ОРВИ у военнослужащих исследована этиология острых респираторных инфекций у госпитализированных больных средней и тяжелой степенью тяжести за три эпидемических сезона (2012-2013, 2013-2014 и 2014-2015 гг.). Изучена этиологическая структура верифицированных ОРВИ как за весь период наблюдения (2012-2015 гг.), так и в различные эпидемические сезоны (2012-2013, 2013-2014 и 2014-2015 гг.), в отдельные месяцы этих сезонов, а также в отдельных возрастных и профессиональных категориях. Выявление особенностей этиологической структуры ОРВИ у молодых лиц из организованных коллективов военнослужащих проводили путем статистического сравнения этиологии диагностированных вирусных ОРЗ у молодых лиц призывного возраста (18-26 лет) из числа гражданских лиц и из числа военнослужащих.

3.1. Этиологическая структура ОРВИ в 2012-2015 гг.

С августа 2012 г. по май 2015 г. обследовано 8098 стационарных больных острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) средней и тяжелой степенью тяжести, а так же с осложненным пневмонией течением. Генетический материал вирусов был обнаружен в 4836 (59,7%) случаях, в 3262 (40,3%) случаях ОРЗ были не верифицированы. Частоту встречаемости случаев каждой конкретной ОРВИ, в том числе в вирусно-вирусных ассоциациях, рассчитывали от общего числа верифицированных случаев острых респираторных заболеваний. Частота лабораторной верификации ОРВИ в эпидемические сезоны 2012-2013, 2013-2014 и 2014-2015 гг. представлена на рисунке 3.

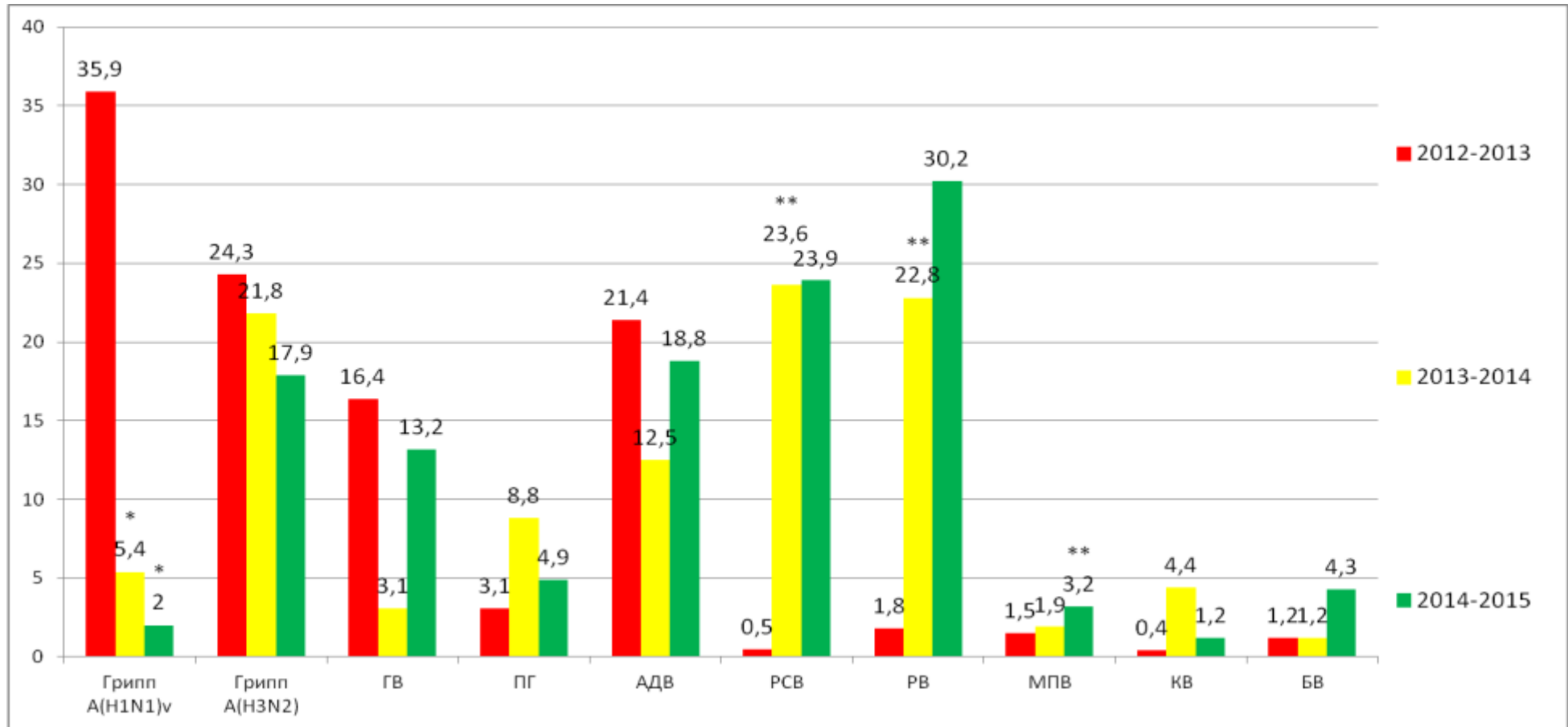


Рисунок 3 – Частота лабораторной верификации ОРВИ в эпидемические сезоны в 2012-2013, 2013-2014 и 2014-2015 гг.

Примечание: ГВ – грипп В, ПГ – парагрипп, АДВ – аденовирусы, РСВ – респираторно-синцитиальный вирус, МПВ – метапневмовирус, КВ – коронавирус, БВ – бокавирус; * – достоверно меньше, по сравнению с предыдущим эпидемическим сезоном; ** – достоверно больше по сравнению с предыдущим эпидемическим сезоном.

Как показано на рисунке 3, частота регистрации пандемического гриппа A(H1N1)pdm в эпидемический сезон 2012-2013 гг. составила 35,9% и в последующие эпидемические сезоны достоверно снижалась и была ниже в 2013-2014 гг. по отношению к 2012-2013 гг. (5,4% против 35,9%, $p < 0,05$) и в 2014-2015 гг. (2,0% против 35,9%, $p < 0,05$). Снижение частоты регистрации пандемического гриппа A(H1N1)pdm в течении периода наблюдения, вероятно, связано с проэпидемичиванием населения и вытеснением штаммов пандемического гриппа вирусами сезонного гриппа A(H3N2) и гриппа B, а также увеличением частоты верификации других нереспираторных вирусов, в первую очередь риновирусов и респираторно-синцитиальных вирусов. Это привело к достоверному уменьшению общей доли верифицированного гриппа за период наблюдения (таблица 5).

Из данных, приведенных в таблице 5, следует, что частота регистрации гриппа A и B в 2012-2013 гг. составила 76,6%, а в 2013-2014 гг. – 30,2% против 76,5% ($p < 0,05$), в 2014-2015 гг. – 33,1% против 76,5% ($p < 0,05$). Достоверных различий между эпидемическими сезонами 2013-2014 гг. и 2014-2015 гг. обнаружено не было (30,2% против 33,1%, соответственно, $p < 0,05$).

Частота регистрации парагриппозной инфекции в 2012-2013 гг. составила 3,1%, в 2013-2014 гг. – 8,8% против 3,1% ($p < 0,05$), в 2014-2015 гг. – 4,9% против 3,1% ($p < 0,05$). В 2013-2014 гг. частота регистрации парагриппа была достоверно больше чем в 2014-2015 гг. – 8,8% против 4,9% ($p < 0,05$).

Аденовирусная инфекция (АДВИ) одинаково часто зарегистрирована во все три эпидемических сезона и составила, в 2012-2013 гг. – 21,4%, в 2013-2014 гг. – 12,5%, в 2014-2015 гг. – 18,8%.

В эпидемический сезон 2012-2013гг. частота регистрации РС-вирусной инфекции (РСВИ) составила 0,5%, а в последующие два эпидемических сезона была достоверно выше и составила в 2013-2014 гг. – 22,8% против 0,5% ($p < 0,05$), в 2014-2015 гг. – 23,9% против 0,5% ($p < 0,05$). Достоверных различий в частоте регистрации РС-вирусной инфекции в эпидемические сезоны 2013-2014 и 2014-2015 гг. обнаружено не было (23,6% против 23,9%, соответственно, $p > 0,05$).

Таблица 5 – Частота (%) лабораторной верификации ОРВИ методом ПЦР в 2012-2015 гг.

ОРВИ		Эпидемические сезоны						Всего (n=8098)		
		2012-2013 (n=1888)		2013-2014 (n=2202)		2014-2015 (n=4008)				
Не дифференцированные		50,6		39,0		36,1		40,3		
Дифференцированные		49,4		61,0		63,9		59,7		
В том числе	Грипп А(H1N1)pdm	Грипп (всего)	35,9	76,6	5,4*	30,2*	2,0*	33,1*	9,5	40,7
	Грипп А(H3N2)		24,3		21,8		17,9		20,2	
	Грипп В		16,4		3,1*		13,2		11,0	
	Парагрипп I-IV типов		3,1	8,8**	4,9**	5,7				
	Аденовирус		21,4	12,5	18,8	17,6				
	РС-вирус		0,5	23,6**	23,9**	19,3				
	Риновирус		1,8	22,8**	30,2**	22,7				
	Метапневмовирус		1,5	1,9	3,2**	2,5				
	Коронавирус		0,4	4,4**	1,2**	1,9				
	Бокавирус		1,2	1,2	4,3**	2,9				

Примечание: * – достоверно ($p < 0,05$) меньше по сравнению с эпидемическим сезоном 2012-2013 гг., ** – достоверно ($p < 0,05$) больше по сравнению с эпидемическим сезоном 2012-2013 гг.

Такая же тенденция обнаружена и в отношении риновирусной инфекции (РВИ). В эпидемический сезон 2012-2013 гг. частота регистрации РВИ составила 1,8%, в 2013-2014 гг. – 22,8% против 1,8% ($p < 0,05$), в 2014-2015 гг. – 30,2% против 1,8% ($p < 0,05$). Однако частота регистрации РВИ в 2014-2015 гг. оказалась достоверно больше чем в 2013-2014 гг. – 30,2% против 22,8% ($p < 0,05$).

Метапневмовирусная инфекция (МПВИ) одинаково часто была зарегистрирована в 2012-2013 гг. и в 2013-2014 гг. – в 1,5% и 1,9% случаев, соответственно ($p > 0,05$). Достоверно чаще МПВИ регистрировали в

эпидемический сезон 2014-2015 гг. как по сравнению с 2012-2013 гг. (3,2% против 1,5%, $p < 0,05$), так и по сравнению с 2013-2014 гг. (3,2 против 1,9%, $p < 0,05$).

Коронавирусная инфекция (КВИ) выявлена в 0,4% случаев в 2012-2013 гг., достоверно чаще в 2013-2014 гг. (4,4% против 0,4%, $p < 0,05$) и в 2014-2015 гг. (1,2% против 0,4%, $p < 0,05$). В эпидемический сезон 2013-2014 гг. частота регистрации КВИ была достоверно больше чем в 2014-2015 гг. (4,4% против 1,2%, $p < 0,05$).

Бокавирусная инфекция (БВИ) одинаково часто верифицирована в 2012-2013 гг. и в 2013-2014 гг. (1,2% против 1,2%, $p > 0,05$). Достоверно чаще БВИ выявлена в 2014-2015 гг., как по отношению к 2012-2013 гг. (4,3% против 1,2%, $p < 0,05$), так и по отношению к 2013-2014 гг. (4,3% против 1,2%, $p < 0,05$).

В целом, за 2012-2015 гг. наиболее часто в этиологической структуре верифицированных ОРВИ регистрировали гриппозную (40,7%, $p < 0,05$), риновирусную (22,7%, $p < 0,05$), РС-вирусную (19,3%, $p < 0,05$) и аденовирусную (17,6%, $p < 0,05$) инфекции. Доля других респираторных вирусов в общей этиологической структуре ОРВИ была достоверно меньше и составила для парагриппа 5,7% ($p < 0,05$), метапневмовирусной инфекции – 2,5% ($p < 0,05$), коронавирусной инфекции – 1,9% ($p < 0,05$), бокавирусной инфекции – 2,9% ($p < 0,05$). Эти данные в целом соответствуют данным И.В. Бабаченко (2014 г) и В.Б. Ровного (2014 г.) [7, 172]

Таким образом, аденовирусная инфекция (АДВИ) входит в число наиболее часто регистрируемых респираторных вирусных инфекций и, соответственно, эпидемически значимых ОРВИ. Причем, в течение последних трех эпидемических сезонов 2012-2015 гг. доля верифицированной АДВИ была стабильно высокой.

3.2. Частота регистрации случаев ОРВИ в различные месяцы эпидемических сезонов 2012-2015 гг.

Известно, что для ОРВИ характерна определенная сезонность (осенняя, зимняя, весенняя, летняя) отдельно была исследована помесечная структура ОРВИ за 2012-2015 гг. [148, 183].

При определении частоты регистрации верифицированных ОРВИ выявлено, что в августе она составила 98,2 %, в сентябре – 77,5%, октябре – 60,8%, ноябре – 37,9%, декабре – 55,6%, январе – 64,2%, феврале – 63,6%, марте – 56,3%, апреле – 56,2%, мае – 50,2% случаев.

Доля (%) гриппа, парагриппа (ПГ), аденовирусных (АДВ), респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ), риновирусной (РВ), метапневмовирусной (МПВ), коронавирусной (КВ) и бокавирусной (БВ) инфекций в общей структуре ОРВИ по месяцам года за эпидемические сезоны 2012-2015 гг. представлена на рисунке 4.

Как видно из рисунка 4 гриппозная инфекция достоверно чаще регистрируется в зимне-весеннее время по сравнению с осенне-зимним периодом. В январе она верифицирована в 48,8% случаев ($p<0,05$), в феврале – в 66,1% ($p<0,05$), в марте – в 45,1% случаев ($p<0,05$), в апреле – в 27,9% случаев ($p<0,05$), в мае – в 19,8% случаев ($p<0,05$).

Пик регистрации парагриппозной инфекции приходится на октябрь, ноябрь и декабрь месяцы и составляет в общей этиологической структуре ОРВИ 22,4%, 15,1% и 20,6%, соответственно. Это достоверно больше чем в сентябре (5,8%, $p<0,05$), январе (7,4%, $p<0,05$), феврале (2,8%, $p<0,05$), марте (3,1%, $p<0,05$), апреле (4,3%, $p<0,05$) и мае (7,8%, $p<0,05$).

Аденовирусные заболевания были выявлены в августе в 89,4%, сентябре – в 61,6%, октябре – в 34,8% ($p<0,05$), ноябре – в 43,4%, декабре – в 31,5%, случаях. Такая высокая частота выявления была достоверно большей, чем в январе (17,1%, $p<0,05$), феврале (8,2%, $p<0,05$), марте (10,4%, $p<0,05$), апреле (8,8%, $p<0,05$) и мае (18,1%, $p<0,05$).

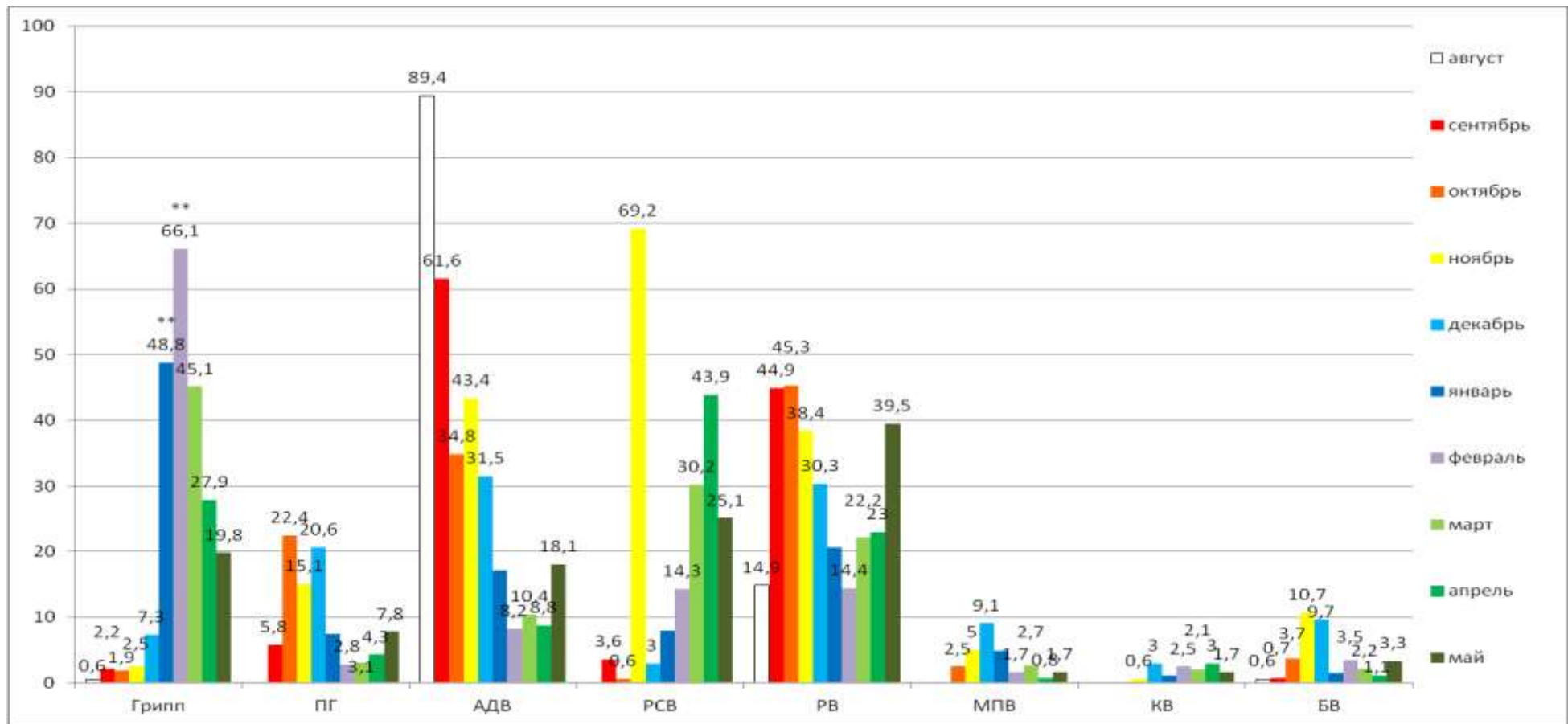


Рисунок 4 – Частота (%) ОРВИ различной этиологии в общей структуре по месяцам эпидемического сезона 2012-2015 гг.

Примечание: ПГ – парагрипп, АДВ – аденовирусы, РСВ – респираторно-синцитиальный вирус, МПВ – метапневмовирус, КВ – коронавирус, БВ – бокавирус; ** – достоверно больше по сравнению с предыдущим месяцем.

Годовая динамика РС-вирусных заболеваний имеет две волны повышения заболеваемости. В период наблюдения с 2012 по 2015 гг. первый пик регистрации РС-вирусной инфекции отмечен в ноябре (69,2%), второй – в марте (30,2%, $p < 0,05$), апреле (43,9%, $p < 0,05$) и мае (25,1%, $p < 0,05$). Относительно благополучными по РС-вирусным инфекциям были сентябрь (3,6%, $p < 0,05$), октябрь (0,6%, $p < 0,05$) и январь (8,0%, $p < 0,05$). Вероятно, это связано с циркуляцией двух серотипов РС-вирусов и постепенной сменой одного серотипа другим [7, 173].

Риновирусная инфекция (РВИ) зарегистрирована во все месяцы периода наблюдения и составила в августе 14,9% от общей структуры верифицированных ОРВИ, в феврале – 14,4% (когда доминирует грипп), в сентябре – 44,9% (второе место в структуре ОРВИ) и в октябре – 45,5%. В сентябре и октябре РВИ уступает по частоте только аденовирусной инфекции. В остальные месяцы доля РВИ составляет от 22,2% (в марте) до 39,5% (в мае месяце).

Метапневмовирусная инфекция (МПВИ) в общей структуре ОРВИ регистрируется с октября (2,5%, $p > 0,05$) с пиком в декабре (9,1%, $p < 0,05$) и постепенным снижением к апрелю и маю (0,8% и 1,7%, соответственно, $p > 0,05$).

Коронавирусная инфекция (КВИ) также как и метапневмовирусная инфекция существенного вклада в заболеваемость ОРВИ не имеет и регистрируется от 0,6% случаев (в ноябре) до 3,0% случаев (декабре и апреле). Причем достоверных различий между уровнем заболеваемости КВИ в ноябре по сравнению с декабрем и апрелем, соответственно, выявлено не было – 0,6% в ноябре против 3,0% в декабре ($p > 0,05$) и апреле ($p > 0,05$). Это может свидетельствовать о фоновом характере этой инфекции в общей структуре ОРВИ.

Бокавирусная инфекция (БВИ) диагностирована во все месяцы трехлетнего периода наблюдения, начиная с августа и заканчивая маем месяцем с пиком регистрации в ноябре месяце (10,7%) по сравнению с августом (0,6% против 10,7%, $p < 0,05$) и маем (3,3% против 10,7%, $p < 0,05$).

Ежемесячное изучение этиологической структуры за трехлетний период с 2012 по 2015 гг. позволяет сделать вывод, что метапневмовирусные,

коронавирусные и бокавирусные инфекции существенного значения в этиологической структуре ОРВИ не имеют. Повышение их доли в структуре острых респираторных инфекций наблюдается в осенне-весенний период – в период повышения заболеваемости по ОРВИ, что может быть связано с увеличением общего количества лабораторных исследований для этиологической диагностики.

Гриппозная инфекция закономерно имела зимне-весеннюю сезонность (с января по март), когда доля ее была существенна и составляла в январе – 48,8%, в феврале – 66,1% и в марте – 45,1%. Если парагриппозная инфекция имела один пик повышения в осенне-зимний сезон (октябрь-ноябрь-декабрь) с долей 22,4%, 15,1% и 20,6%, соответственно, то РС-вирусная инфекция две – осенью с пиком в ноябре (69,2%) и весной с пиком в апреле (43,9%). Риновирусную инфекцию (РВИ) регистрировали равномерно во все месяцы без существенных колебаний и подъемов, уступая то аденовирусной инфекции и РС-инфекции в осенний период, то гриппу – в зимне-весенний период. По всей вероятности РВИ выступает как ко-инфекция клинически более значимым ОРВИ (грипп, РС-вирусные и аденовирусные заболевания).

Таким образом, в отличие от других эпидемически значимых ОРВИ, аденовирусная инфекция имеет четко выраженную летне-осеннюю сезонность с максимальными значениями в августе (89,4%) и сентябре (61,6%), что необходимо учитывать при планировании и организации профилактики гриппа и других ОРВИ.

3.3. Особенности этиологической структуры ОРВИ у детей и взрослых

Поскольку некоторые возбудители ОРВИ не обладают антигенным разнообразием (например, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирусы и т.д.), а постинфекционный иммунитет у преморбидно здоровых людей характеризуется большой продолжительностью,

можно ожидать различие частоты встречаемости того или иного респираторного вирусного заболевания в группах пациентов, относящихся к различным возрастным категориям. С другой стороны, если вирусы обладают антигенным разнообразием (вирусы гриппа, аденовирусы и риновирусы), можно предположить, что различия в частоте встречаемости ОРВИ, вызванными этими возбудителями, в разных возрастных группах будут отсутствовать. Для проверки этой гипотезы проанализирована частота встречаемости различных по этиологии ОРВИ в отдельных возрастных группах детей и взрослых.

Всего за 2012-2015 гг. методом ПЦР обследовано 4705 детей (58,1% от общего числа обследованных) и 3391 взрослых (41,9%). Среди детей обследовано: новорожденных до 1 месяца жизни – 273 (3,4%), грудных детей от 1-6 мес. – 607 (7,5%), детей 6-12 мес. – 630 (7,8%), от 1 до 3 лет – 1596 (19,7%), от 3 до 6 лет – 917 (11,3%), от 6 до 12 лет – 415 (5,1%), от 12 до 18 лет – 267 (3,3%) больных. Взрослых обследовано: лиц призывного возраста 18-26 лет – 1936 (23,9%), пациентов 27-39 лет – 575 (7,1%), 40-59 лет – 579 (7,2%), 60 и старше лет – 301(3,7%) пациентов.

Частота лабораторного (методом ПЦР) подтверждения респираторной вирусной инфекции, в том числе случаев смешанной инфекции, от общего количества верифицированных ОРВИ у детей и взрослых, а также в отдельных возрастных группах, представлена в таблице 6.

При сравнении этиологической структуры верифицированных ОРВИ у детей и взрослых выявлено, что грипп достоверно чаще регистрировали у взрослых, чем у детей (55,0% против 31,2% ($p<0,05$)). В том числе грипп А(Н1N1)pdm – 15,8% против 5,3% ($p<0,05$), грипп А(Н3N2) – 26,9% против 16,2% ($p<0,05$), грипп В – 12,3% против 9,7% ($p<0,05$), соответственно. Это может быть связано с достоверным преобладанием в этиологической структуре у детей ОРВИ негриппозной этиологии и более широким охватом специфической профилактикой гриппа детей.

Таблица 6 – Частота встречаемости (%) респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых (2012-2015 гг.)

Острые респираторные заболевания		Частота встречаемости (%) ОРВИ в различных возрастных группах												
		Дети	Взрослые	Возрастные группы										
				<1 мес.	1-6 мес.	6-12 мес.	1-3 лет	3-6 лет	7-12 лет	12-18 лет	18-26 лет	27-39 лет	40-59 лет	60 лет и старше
Всего наблюдений, абс		4705	3391	273	607	630	1576	917	415	267	1936	575	579	301
Не дифференцированные		37,6	44,0	40,3	33,9	37,6	31,7	39,5	51,8	50,6	37,6	57,0	50,1	48,2
Дифференцированные		62,4	56,0	59,7	66,1	62,3	68,3	60,5	48,2	49,4	62,4	43,0	49,9	51,8
В том числе	Грипп А(Н1N1)р	5,3	15,8**	6,1	2,7	6,1	5,2	5,9	6,0	6,1	11,6	25,1 ^(***)	23,5 ^(***)	19,9
	Грипп А(Н3N2)	16,2	26,9**	12,3	10,7	14,0	15,2	18,6	24,5 ⁽⁺⁾	30,3 ⁽⁺⁾	24,3	27,9	33,6 ^(***)	32,7
	Грипп В	9,7	12,3**	6,7	6,2	6,4	7,9	10,8	25,0 ⁽⁺⁾	20,5 ⁽⁺⁾	7,7	13,8	23,9 ^(***)	23,7^(***)
	Парагрипп I-IV тип	7,7*	2,4	1,8 ⁽⁻⁾	5,2	5,9	11,4 ⁽⁺⁾	7,4	7,0	-	1,6	2,8	4,5	3,8
	Аденовирусы	7,8	32,6**	3,7	3,2	5,6	8,6	10,5	9,0	12,9	45,6 ^(***)	8,9 ^(*)	9,3 ^(*)	12,2 ^(*)
	РС-вирусы	29,3*	1,7	60,1 ⁽⁺⁾	57,4 ⁽⁺⁾	24,7	24,5	26,3	6,5 ⁽⁻⁾	6,8 ⁽⁻⁾	1,2	2,8	1,7	3,8
	Риновирусы	26,1*	17,4	18,4	21,7	29,3	26,7	27,6	25,0	29,5	17,5	20,7	14,5	16,7
	Метапневмовирусы	3,6*	0,7	-	3,7	3,1	4,1	4,3	3,5	1,5	0,5	2,4	1,4	-
	Коронавирусы	2,6*	1,1	2,5	2,0	4,3	2,9	1,1	2,5	2,3	0,9	2,0	1,0	0,6
	Бокавирусы	3,7*	1,6	-	1,2	4,6	5,9	2,9	0,5	3,0	1,2	2,8	1,0	3,8

Примечание: * - достоверно чаще, чем у взрослых; ** - достоверно чаще, чем у детей; ⁽⁺⁾ – значение показателя в возрастной группе детей достоверно больше среднего показателя у детей.

У детей достоверно чаще, чем у взрослых, были зарегистрированы парагрипп (7,7% против 2,4%, $p < 0,05$), респираторно-синцитиальная (29,3% против 1,7%, $p < 0,05$), риновирусная (26,1% против 17,4%, $p < 0,05$), метапневмовирусная (3,6% против 0,7%, $p < 0,05$), коронавирусная инфекция (2,6% против 1,1%, $p < 0,05$) и бокавирусная (3,7% против 1,6%, $p < 0,05$) инфекции.

В общей структуре ОРВИ аденовирусная инфекция у взрослых была зарегистрирована достоверно чаще, чем у детей (в 32,6% против 7,8% случаев, $\chi^2 = 491,1$, $p < 0,05$). Вероятно, это связано, с одной стороны – с антигенным разнообразием аденовирусов, с другой стороны – более выраженным этиологическим разнообразием ОРВИ у детей.

При отдельном рассмотрении частоты встречаемости ОРВИ у детей в разных возрастных группах выявлено, что грипп А(H1N1)pdm одинаково редко (2,7-6,1%) встречался во всех возрастных группах детей, в то время как частота регистрации сезонного гриппа А(H3N2) и гриппа В по сравнению со средними значениями у всех детей была достоверно больше в группах детей 7-12 лет (24,5% против 16,2% и 25,0% против 9,7%, соответственно, $p < 0,05$) и 12-18 лет (30,3% против 16,2% и 20,5% против 9,7%, соответственно, $p < 0,05$).

Парагриппозная инфекция по сравнению со средними значениями у всех детей достоверно реже зарегистрирована у детей до 1 мес. жизни (1,8% против 7,7%, $p < 0,05$) и достоверно чаще у детей 1-3 лет (11,4% против 7,7%, $p < 0,05$). Это может быть связано с тем, что парагриппозная инфекция у детей 1-3 лет жизни сопровождается развитием ларингита и ложного крупа, требующего госпитализации в стационар и, соответственно, лабораторной верификации [148]. В остальных возрастных группах (1-6 мес., 6-12 мес., 3-6 лет и 6-12 лет) частота регистрации парагриппа достоверно не отличалась от средней для всех детей значений и составила 5,2%, 5,9%, 7,4% и 7,0%, соответственно ($p > 0,05$).

Особое внимание заслуживает выявление достоверных различий частоты регистрации РС-вирусной инфекции у детей отдельных возрастных групп. Достоверно чаще, чем в среднем у всех детей, РС-вирусная инфекция зарегистрирована у детей до 1 мес. жизни (60,1% против 29,3%, $p < 0,05$) и детей от

1 до 6 мес. жизни (57,4% против 29,3%, $p < 0,05$). У детей 6-12 мес., 1-3 лет и 3-6 лет частота выявления РС-вирусных заболеваний составила 24,7%, 24,5% и 26,3%, соответственно, и достоверно не отличалась от средних значений для всех детей (29,3%, $p > 0,05$). В 6-12 лет и 6-12 лет частота регистрации РС-вирусной инфекции была достоверно меньше средней для всех детей и составила 6,5% против 29,3% ($p < 0,05$) и 6,8% против 29,3% ($p < 0,05$), соответственно. Эти данные в целом соответствуют данным отечественных и зарубежных исследований [7, 152, 172, 173, 265, 271].

Риновирусная инфекция у детей одинаково часто (от 18,4% до 29,5%) верифицирована во всех возрастных группах и достоверно не отличалась от средних значений частоты для всех детей (26,1%, $p > 0,05$). Такие же данные получены для метапневмовирусной (1,5-4,3% против 3,6%, $p > 0,05$), коронавирусной (1,1-4,3% против 2,6%, $p > 0,05$) и бокавирусной (1,2-5,9% против 3,7%, $p > 0,05$) инфекций. Это может быть связано с антигенным разнообразием риновирусов [37].

Частота регистрации аденовирусных заболеваний у детей во всех возрастных группах достоверно не отличалась от средних значений (7,8%) и составила у детей 1-6 мес. жизни – 3,2%, у детей 12-18 лет – 12,9% ($p < 0,05$).

Таким образом, для детей первых 6 месяцев жизни характерно ведущее этиологическое значение в общей структуре ОРВИ респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, а для детей от 6 мес. до 3 лет жизни – парагриппозной инфекции. В школьном возрасте эпидемиологическую значимость приобретает гриппозная инфекция.

При сравнении частоты регистрации ОРВИ в различных возрастных группах взрослых было отмечено, что грипп A(H1N1)pdm достоверно реже чем в среднем у всех взрослых зарегистрирован у молодых лиц в возрасте 18-26 лет (11,6% против 15,8%, $p < 0,05$). Грипп A(H1N1)pdm достоверно чаще, чем в среднем, верифицирован у взрослых в возрасте 27-39 лет (25,1% против 15,8%, $p < 0,05$) и в возрасте 40-59 лет (23,5% против 13,2%, $p < 0,05$). Сезонный грипп A(H3N2) достоверно чаще выявляли у взрослых в возрасте 40-59 лет (33,6%

против 26,9%, $p < 0,05$). Грипп В достоверно реже подтвержден у молодых лиц 18-26 лет (7,7% против 12,3%, $p < 0,05$), достоверно чаще – у больных ОРВИ в возрасте 40-59 лет (23,9% против 12,3%, $p < 0,05$) и пожилых лиц в возрасте 60 и больше лет (23,7% против 12,3%, $p < 0,05$). Такие показатели по заболеваемости гриппом, вероятно, связаны с активной иммунизацией гриппозными вакцинами лиц в возрасте 18-26 лет.

Парагриппозная инфекция у взрослых одинаково редко встречалась во всех возрастных группах и составила от 1,6% до 4,5% ($p < 0,05$). Частота регистрации РС-вирусной, риновирусной, метапневмовирусной и бокавирусной инфекций у взрослых во всех возрастных группах составила 1,2-3,8%, 14,5-20,7%, 0,5-2,4%, 0,6-2,0% и 1,0-3,8%, соответственно, и достоверно не отличалась от средних значений (1,7%, 17,4%, 0,7%, 1,1% и 1,6%, соответственно, $p > 0,05$).

При анализе частоты встречаемости аденовирусной инфекции среди госпитализированных с ОРВИ взрослых обращает на себя внимание достоверно большая регистрация ее у лиц в возрасте от 18 до 26 лет (45,6% против 32,6%, $p < 0,05$). В остальных возрастных группах АДВИ зарегистрирована достоверно меньше, чем в среднем у всех взрослых: в 27-39 лет – в 8,9% случаях против 32,6% ($p < 0,05$), в 40-59 лет – в 9,3% случаях против 32,6% ($p < 0,05$), в 60 лет и старше – в 12,2% случаях против 32,6% ($p < 0,05$). Таким образом, частота регистрации аденовирусной инфекции у взрослых старше 26 лет сопоставима с частотой регистрации у детей (8,9-12,2% против 3,2-12,9%, $p > 0,05$).

Математико-статистическое сравнение частоты лабораторной верификации случаев респираторных вирусных инфекций в разных возрастных группах выявило, что аденовирусная инфекция наиболее часто регистрируется у лиц в возрасте 18-26 лет. Эта возрастная группа людей мужского пола относится к категории лиц, призываемых на военную службу, и привлекает особое внимание медицинской службы Вооруженных Сил РФ.

3.4. Этиологическая структура ОРВИ у лиц 18-26 лет из организованных коллективов военнослужащих в 2012-2015 гг.

Особый интерес для исследования представляла группа молодых лиц в возрасте 18-26 лет. С одной стороны, лица 18-26 лет составляют категорию лиц призывного возраста, с другой – именно эта группа обследованных больных характеризовалась достоверными различиями в этиологической структуре ОРВИ по сравнению с другими категориями взрослых. В связи с этим группа обследованных больных ОРВИ в возрасте 18-26 лет была разделена на две подгруппы – подгруппу больных ОРВИ из организованных коллективов военнослужащих и подгруппу больных из числа гражданских лиц.

Частота встречаемости различных ОРВИ (%) у взрослых лиц призывного возраста (18-26 лет) из числа гражданских и военнослужащих представлена в таблице 7.

Сравнительный математико-статистический анализ данных из таблицы 7 показал, что среди госпитализированных с ОРВИ пациентов в возрасте 18-26 лет из числа гражданских лиц, по сравнению со всей когортой взрослых пациентов госпитализированных с ОРВИ, достоверно чаще верифицировали грипп (75,8% против 55,0%, $p < 0,05$), в том числе грипп А(Н1N1)pdm (28,8% против 15,8%, $p < 0,05$) и грипп А(Н3N2) (35,4% против 26,9%, $p < 0,05$), а также коронавирусную инфекцию (2,3% против 1,1%, $p < 0,05$). В этой группе обследованных больных достоверно реже регистрировали только парагрипп (0,8% против 2,4%, $p < 0,05$) и аденовирусную инфекцию (6,6% против 32,6%, $p < 0,05$). Одинаково часто у этих пациентов с ОРВИ и всех взрослых зарегистрированы грипп В (11,6% против 12,3%, $p > 0,05$), РС-вирусная (2,5% против 1,7%, $p > 0,05$), риновирусная (17,7% против 17,4%, $p > 0,05$), метапневмовирусная (0,5% против 0,7%, $p > 0,05$) и бокавирусная (2,3% против 1,6%, $p > 0,05$) инфекции.

Таблица 7 – Частота встречаемости различных ОРВИ (%) за 2012-2015 гг. у взрослых, молодых лиц призывного возраста (18-26 лет) из числа гражданских и военнослужащих

ОРВИ			Частота встречаемости (%) в общей структуре ОРВИ					
			взрослые все (n=3391)	в том числе, в возрасте 18-26 лет				
				гражданские (n=871)		военнослужащие (n=1032)		
Не дифференцированные			44,0	54,5		22,3		
Дифференцированные			56,0	45,5		77,7		
В том числе	Грипп А(H1N1)pdm09	Грипп (всего)	15,8	55,5	28,8**	75,8**	3,5* ^(*)	28,2* ^(*)
	Грипп А(H3N2)		26,9		35,4**		18,7* ^(*)	
	Грипп В		12,3		11,6		6,0* ^(*)	
	Парагрипп I-IV типов		2,4	0,8*		1,9		
	Аденовирусные		32,6	6,6*		64,6** ^(**)		
	РС-вирусные		1,7	2,5		0,9 ^(*)		
	Риновирусные		17,4	17,7		16,6		
	Метапневмовирусные		0,7	0,5		0,5		
	Коронавирусные		1,1	2,3**		0,3* ^(*)		
	Бокавирусные		1,6	2,3		0,5* ^(*)		

Примечание: * – достоверно меньше ($p < 0,05$) по сравнению с показателем частоты встречаемости среди всех взрослых; ** – достоверно больше ($p < 0,05$) по сравнению с показателем для всех взрослых; ^(*) – достоверно меньше ($p < 0,05$) по сравнению с показателем для лиц 18-26 лет из числа гражданских; ^(**) – достоверно больше ($p < 0,05$) по сравнению с показателем частоты для лиц 18-26 лет из числа гражданских.

У больных ОРВИ военнослужащих 18-26 лет по сравнению со всеми взрослыми и гражданскими лицами 18-26 лет достоверно реже зарегистрированы грипп (28,2% против 55,5% и 75,8%, соответственно, $p < 0,05$), в том числе грипп А(H1N1)pdm – 3,5% против 15,8% и 28,8%, ($p < 0,05$), грипп А(H3N2) – 18,7% против 26,9% и 35,4%, ($p < 0,05$), грипп В – 6,0% против 12,3% и 11,6% ($p < 0,05$), а

также коронавирусная (0,3% против 1,1%, и 2,3%, $p < 0,05$) и бокавирусная (0,5% против 1,6% и 2,3%, $p < 0,05$), соответственно, инфекции. Частота РС-вирусной инфекции у военнослужащих 18-26 лет была достоверно реже зарегистрирована только по отношению к молодым лицам призывного возраста (0,9% против 2,5%, $p < 0,05$), но достоверно не отличалась от показателей частоты у всех взрослых (0,9% против 1,7%, $p > 0,05$).

Частота регистрации парагриппа, риновирусной инфекции и метапневмовирусная инфекции достоверно не различалась при сравнении этого показателя у военнослужащих 18-26 лет и у всех взрослых, а также у гражданских лиц призывного возраста, и составила 1,9% против 2,4% и 0,8% ($p > 0,05$), 16,6% против 17,4% и 17,7% ($p > 0,05$), 0,5% против 0,7% и 0,5% ($p > 0,05$), соответственно.

Достоверно чаще у военнослужащих 18-26 лет по сравнению со всеми взрослыми, а также лицами призывного возраста из числа гражданских, зарегистрирована только аденовирусная инфекция – 64,6% против 32,6% и 6,6%, соответственно ($p < 0,05$). Это может быть связано с уменьшением в этиологической структуре ОРВИ доли гриппозной инфекции в результате активного проведения специфической профилактики гриппа у молодых лиц из числа военнослужащих.

Таким образом, аденовирусная инфекция у лиц 18-26 лет из организованных коллективов военнослужащих, является ведущей в этиологической структуре ОРВИ и достоверно чаще встречается в этой профессиональной категории, чем другие ОРВИ, а также чем в других возрастных и профессиональных группах.

3.5. Годовая динамика этиологической структуры ОРВИ у военнослужащих

Для изучения особенностей годовой динамики этиологической структуры ОРВИ у военнослужащих сравнили частоту встречаемости актуальных ОРВИ

(грипп, парагрипп, аденовирусная, РС-вирусная и риновирусная инфекции) в каждый конкретный месяц (с августа по май) за эпидемические сезоны 2012-2015 гг. Группу сравнения составили дети и взрослые из числа гражданских лиц с диагнозом ОРВИ (7035 обследованных). Группу изучения образовали лица 18-26 лет из организованных коллективов военнослужащих, поступивших в клинику инфекционных болезней ВМедА им. С.М.Кирова с диагнозом ОРВИ (1018 обследованных).

Частоту каждой конкретной ОРВИ рассчитывали от общего числа верифицированных ОРВИ в каждый конкретный месяц. Верификацию респираторной вирусной инфекции проводили методом ПЦР.

Частота регистрации актуальных ОРВИ у детей и взрослых, а также лиц призывного возраста из числа военнослужащих представлена на рисунке 5.

При статистической обработке данных, представленных на рисунке 5, следует, что гриппозная инфекция характеризуется выраженной сезонностью (январь-март, пик в феврале) и достоверно чаще регистрируется в обеих сравниваемых группах. Однако, у военнослужащих, по сравнению с группой сравнения, частота регистрации гриппа достоверно выше в феврале (86,7% против 65,9%, $p < 0,05$) и марте (70,9% против 43,7%, $p < 0,05$). Это вероятно связано, во-первых, с высокой долей ОРВИ негриппозной этиологии (парагрипп, РС-вирусная инфекция) у детей, во-вторых, – с разобщенностью гражданских лиц и, соответственно, большей продолжительностью эпидемического процесса.

Доля парагриппозной инфекции у военнослужащих, по сравнению с группой сравнения, регистрируется достоверно редко и не во все месяцы наблюдения. Большая часть, зарегистрированного у военнослужащих, парагриппа приходится на сентябрь, октябрь и ноябрь месяцы.

Причем, частота его регистрации достоверно меньше чем в группе сравнения в сентябре (1,8% против 21,4%, $p < 0,05$) и ноябре (4,0% против 20,2%, $p < 0,05$). Только в октябре частота регистрации парагриппа у военнослужащих была сопоставима с группой сравнения (14,5% против 26,4%, $p > 0,05$).

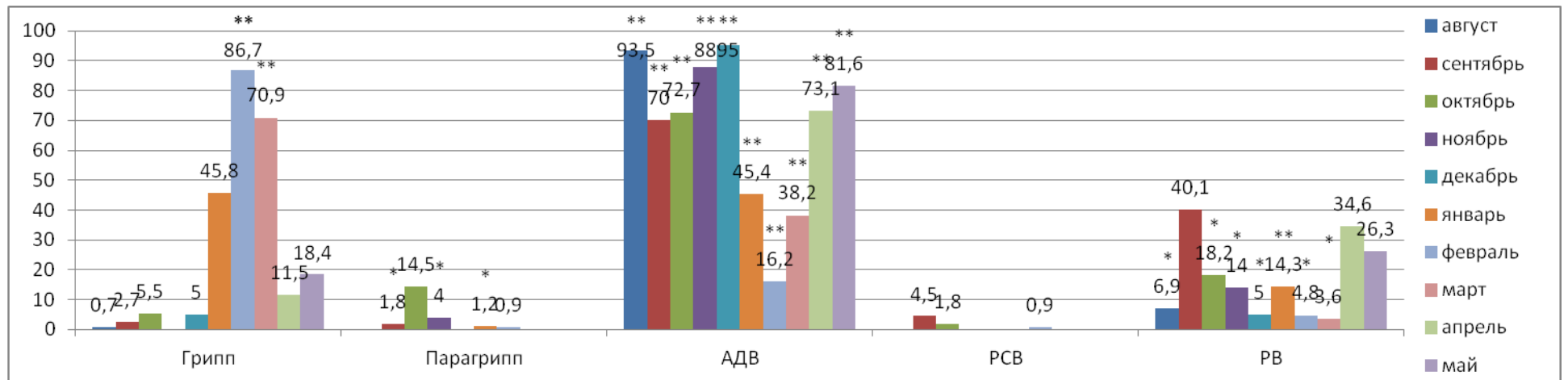
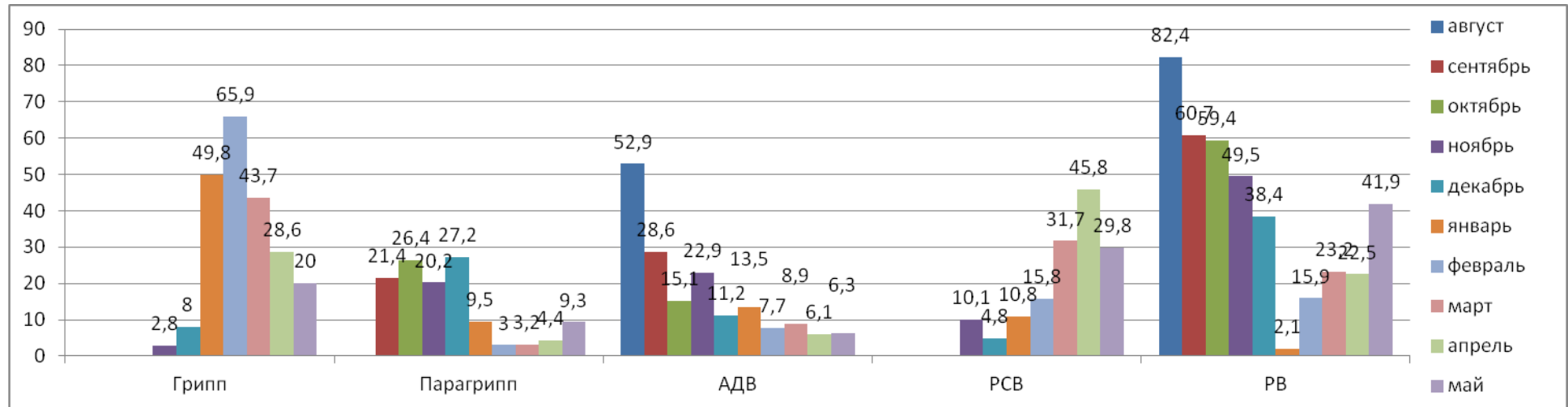


Рисунок 5 – Частота встречаемости различных ОРВИ у гражданских лиц (верхняя часть рисунка) и военнослужащих (нижняя часть рисунка) по месяцам эпидемических сезонов 2012-2015 гг.

Примечание: * – достоверно меньше ($p < 0,05$) по сравнению с группой сравнения; ** – достоверно больше ($p < 0,05$) по сравнению с группой сравнения

В декабре, а также в весенние месяцы, за весь период наблюдения 2012-2015 гг. парагрипп зарегистрирован не был.

Частота верификации аденовирусной инфекции у военнослужащих, по отношению к группе сравнения, оказалась достоверно выше во все месяцы наблюдения. Она была максимальной в августе (93,8% против 52,9%, $p < 0,05$), сентябре (70,0% против 28,6%, $p < 0,05$), октябре (72,7% против 15,1%, $p < 0,05$), ноябре (88,0% против 22,9%, $p < 0,05$) и декабре (95,0% против 11,2%, $p < 0,05$), а также в апреле (73,1% против 6,1%, $p < 0,05$) и мае (81,6% против 6,3%, $p < 0,05$). Только в январе, феврале и марте частота регистрации аденовирусных ОРВИ у военнослужащих уступала частоте регистрации гриппа, но была достоверно выше, чем в группе сравнения – 45,2% против 13,5% ($p < 0,05$), 16,2% против 7,7% ($p < 0,05$) и 38,2% против 8,9% ($p < 0,05$), соответственно.

Как было показано ранее, РС-вирусная инфекция (РСВИ) достоверно чаще зарегистрирована у детей. У взрослых, в том числе у военнослужащих, она встречается спорадически и в основном в осенний период. На рисунке 5 показано, что пик заболеваемости РСВИ у гражданских лиц (в первую очередь у детей) приходится на весенний период – март, апрель, май и составляет 31,7%, 45,8% и 29,8% случаев ($p < 0,05$), соответственно. Это достоверно чаще, чем у лиц 18-26 лет из числа военнослужащих, в осенний и зимний периоды, так и в весенние месяцы.

Годовая динамика частоты встречаемости риновирусной инфекции (РВИ) у военнослужащих и у пациентов группы сравнения в целом соответствовали. РВИ чаще регистрировали в осенние и весенние месяцы, реже – в период подъема заболеваемости по гриппу. Однако у военнослужащих РВИ достоверно реже, чем в группе сравнения, встречалась в августе (6,9% против 82,4%, $p < 0,05$), октябре (18,2% против 59,4%, $p < 0,05$), ноябре (14,0% против 49,5%, $p < 0,05$), декабре (5,0% против 38,4%, $p < 0,05$), феврале (4,8% против 15,9%, $p < 0,05$) и марте (3,6% против 23,2%, $p < 0,05$). Только в январе частота регистрации риновирусной инфекции у военнослужащих была достоверно выше, чем в группе сравнения и составила 14,3% против 2,1 % ($p < 0,05$). В апреле и мае частота регистрации РВИ у военнослужащих и в группе сравнения достоверно не отличалась и составила в

апреле 34,6% против 22,5%, в мае – 26,3% против 41,9% ($p > 0,05$).

Таким образом, у лиц 18-26 лет из числа военнослужащих, заболеваемость гриппом и риновирусными инфекциями имеет такую же сезонность как у гражданских лиц. Для гриппа характерна зимне-весенняя, для риновирусной инфекции – осенняя и весенняя сезонность. Аденовирусная инфекция у гражданских лиц характеризуется летне-осенней сезонностью, у военнослужащих – имеет круглогодичную сезонность. Это может быть связано с тем, что у гражданских лиц существенный вклад в общую заболеваемость ОРВИ имеет заболеваемость детей. Именно осенью происходит формирование детских дошкольных и школьных коллективов, во время которого происходит занос инфекции и подъем заболеваемости.

3.6. Особенности годовой динамики частоты встречаемости ОРВИ аденовирусной этиологии у военнослужащих при однократном и двукратном формировании коллективов

Отличительной от детских школьных и дошкольных коллективов особенностью формирования воинских коллективов является их трехразовое комплектование. Коллективы военнослужащих по призыву формируются два раза в год – во время осеннего и весеннего призыва, коллективы учащихся ВВУЗ – однократно (во время летнего набора курсантов). Априори можно полагать, что вслед за формированием новых коллективов вследствие заноса инфекции извне могут сформироваться эпидемические очаги заболеваний и увеличится количество случаев зарегистрированных ОРВИ, в частности аденовирусной инфекции.

Для проверки этой гипотезы сравнили частоту регистрации АДВИ в разные месяцы трех эпидемических сезонов 2012-2013, 2013-2014 и 2014-2015 гг. Принципиально эти эпидемические сезоны отличались тем, что госпитализация в клинику инфекционных болезней ВМедА осуществлялась по разным принципам:

- в 2012-2013 гг. госпитализировали только военнослужащих по призыву из воинских частей гарнизона г. Санкт-Петербурга, призванные осенью (модель 1 – осенний призыв на военную службу);

- в 2013-2014 гг. госпитализировали курсантов ВВУЗ, дислоцированных на территории г. Санкт-Петербурга, а весной – и военнослужащих срочной службы из воинских частей гарнизона г. Санкт-Петербурга, призванных весной (модель 2 – летний набор курсантов и весенний призыв на военную службу);

- в 2014-2015 гг. госпитализировали только курсантов ВВУЗ г. Санкт-Петербурга (модель 3 – летний набор курсантов).

Частоту регистрации АДВИ рассчитывали по месяцам каждого эпидемического сезона относительно общего количества случаев верифицированных аденовирусных заболеваний за соответствующие эпидемические сезоны. Всего у военнослужащих за 2012-2015 гг. верифицировано 508 случаев АДВЗ, в том числе в эпидемический сезон 2012-2013 гг. – 171 случая (33,6%), в 2013-2014 гг. – 115 случаев (22,6%), в 2014-2015 гг. – 222 случая (43,7%).

Частота регистрации аденовирусной инфекции у военнослужащих по месяцам эпидемических сезонов 2012-2013 гг., 2013-2014 гг. и 2014-2015 гг. и сроки формирования воинских коллективов представлены на рисунке 6.

При сравнении эпидемических сезонов 2012-2013 и 2013-2014 гг. отмечено, что в 2013-2014 гг. аденовирусная инфекция зарегистрирована чаще, чем в 2012-2013 гг.. При этом она верифицирована в августе в 5,2% против 1,2% ($p<0,05$), в сентябре – в 23,4% против 1,2% ($p<0,05$), в мае – в 22,6% против 2,9% ($p<0,05$) случаев.

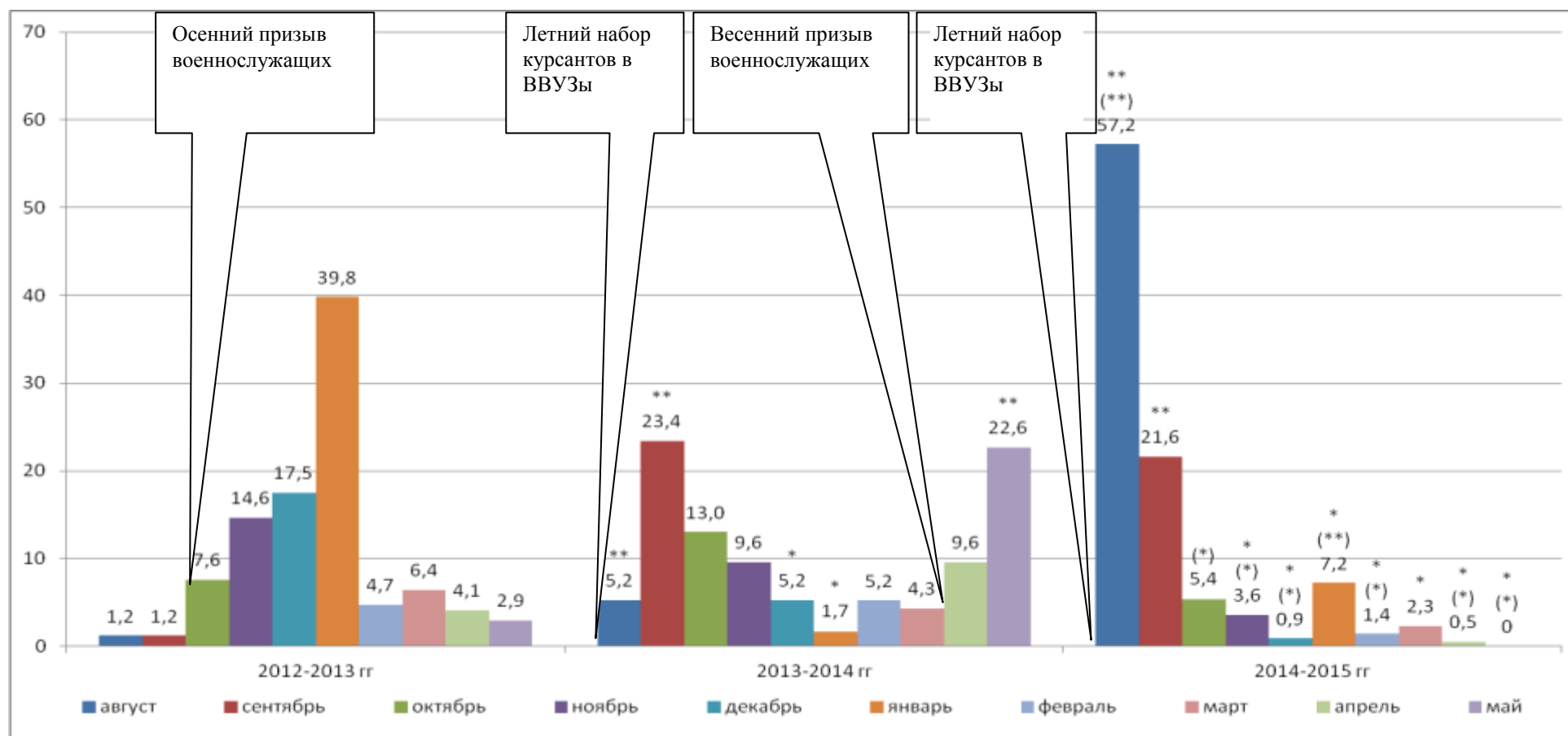


Рисунок 6 – Частота регистрации АДВИ (%) в различные месяцы эпидемических сезонов 2012-2013, 2013-2014 и 2014-2015 гг. в зависимости от сроков формирования воинских коллективов.

Примечание: * – достоверно меньше по сравнению с 2012-2013 гг.; ** – достоверно больше по сравнению с 2012-2013 гг.; (*) – достоверно меньше по сравнению с 2013-2014 гг.; (**) – достоверно больше по сравнению с 2013-2014 гг.;

Первый подъем заболеваемости аденовирусными инфекциями связан с периодом формирования коллективов обучаемых среди курсантов ВВУЗ, второй – с периодом формирования воинских коллективов военнослужащих срочной службы весеннего призыва. При формировании коллективов военнослужащих срочной службы осенью 2012 г., пик регистрации аденовирусной инфекции пришелся на декабрь и январь – 17,5% против 5,2% ($p < 0,05$) и 39,8% против 1,7% ($p < 0,05$), соответственно.

Связь повышения регистрации АДВИ в августе и сентябре месяцах 2013-2014 гг. с периодом формирования воинских коллективов курсантов ВВУЗ подтверждается аналогичными данными за эпидемический сезон 2014-2015 гг., когда в клинику инфекционных болезней ВМедА за весь период наблюдения поступали только курсанты первых курсов ВВУЗ. При сравнении частоты регистрации АДВИ в 2014-2015 и в 2013-2014 гг. отмечено, что пик заболеваемости в 2014-2015 гг., как и в 2013-2014 гг., пришелся на август и сентябрь месяцы.

В августе 2014 г., по сравнению с августом 2012 и 2013 гг., частота АДВИ составила 57,2% против 1,2% и 5,2% ($p < 0,05$), соответственно. В сентябре 2014 г., по сравнению с сентябрем 2012 г., частота АДВИ составила 21,6% против 1,2% ($p < 0,05$). В последующие месяцы доля АДВИ снижалась. В 2014-2015 гг. она была достоверно меньше, чем в 2012-2013 гг.. В ноябре частота регистрации АДВИ составила 3,6% против 14,6% ($p < 0,05$), в декабре – 0,9% против 17,5% ($p < 0,05$), в январе – 7,2% против 39,8% ($p < 0,05$), в феврале – 1,4% против 4,7% ($p < 0,05$), в марте – 2,3% против 6,4% ($p < 0,05$), в апреле – 0,5% против 4,1% ($p < 0,05$) и в мае – 0,0% против 2,9% ($p < 0,05$), соответственно. Только в октябре месяце 2014-2015 и 2012-2013 гг. заболеваемость АДВИ были сопоставимы (5,4% против 7,6%, $p > 0,05$).

В эпидемический сезон 2014-2015 гг., по сравнению с 2013-2014 гг., частота регистрации АДВИ также была достоверно меньше в октябре (5,4% против 13,0%, $p < 0,05$), в ноябре (3,6% против 9,6%, $p < 0,05$), в декабре (0,9% против 17,5%, $p < 0,05$), в феврале (1,4% против 5,2%, $p < 0,05$), в апреле (0,5% против 9,6%,

$p < 0,05$) и в мае (0,0% против 22,6%, $p < 0,05$).

Таким образом, анализ частоты регистрации АДВИ у госпитализированных больных в различные эпидемические сезоны показал, что подъем заболеваемости АДВИ связан с периодом формирования воинских коллективов. Набор курсантов на первый курс ВВУЗ определяет летне-осеннюю сезонность (август-сентябрь). Осенний призыв на военную службу сопровождается осенне-зимним подъемом заболеваемости (с ноября по январь включительно), весенний призыв – весенне-летним. В пользу последнего, свидетельствуют подъем заболеваемости среди военнослужащих весеннего призыва в 2013-2014 гг. и наблюдаемые нами летние вспышки аденовирусных заболеваний среди военнослужащих весеннего призыва в гарнизонах г. Остров (Псковской области) в 2006 г. и г. Самара – в 2012 г.

По результатам эпидемиологического расследования вспышки острых респираторных инфекций (ОРИ), тонзиллитов, острых бронхитов и пневмоний в гарнизоне г. Самара (Центральный военный округ) в июне-июле 2012 года было установлено, что подъем заболеваемости начался в начале июня 2012 г и продолжался до августа 2012 г. Больные с ОРИ, острыми тонзиллитами, бронхитами и пневмониями были госпитализированы в инфекционные и терапевтические отделения двух гарнизонных госпиталей и медицинскую роту мотострелковой бригады. Комиссией ГВМУ МО РФ в составе эпидемиолога, терапевта и инфекциониста был проведен клинико-эпидемиологический анализ. С учетом эпидемических предпосылок (период формирования воинских коллективов, весенне-летний сезон, переохлаждение и промокание обмундирования у военнослужащих, неэффективность средств экстренной профилактики дибазолом, бицилином-5 и ремантадином), а также клинических данных (полиморфизм клинических проявлений – ОРИ с тонзиллитами, односторонними конъюнктивитами, бронхитами и рецидивирующим течением, частым развитием пневмоний) и лабораторных (нормоцитоз, лимфо- и моноцитоз, высеивание с миндалин и из мокроты больных условно-патогенных бактерий) данных, комиссией было высказано предположение об аденовирусной природе заболеваний. Проведенное в ЦГСЭН ЦВО и лаборатории молекулярной генетики

вирусов НИИ гриппа Минздрава РФ молекулярно-биологическое исследование мазков из носоглотки и мокроты от 92 больных (охват 24,9%) методом ПЦР в 72 образцах (85,9% от общего числа обследованных) был выявлен генетический материал аденовирусов. Результаты исследований на альтернативные актуальные возбудители ОРВИ и пневмоний (вирусы гриппа А(Н1N1), А(Н1N1)pdm, А(Н3N2), гриппа В, РС-вирусы, энтеровирусы, микоплазмы пневмонии, хламидофиллы пневмонии, легионеллы пневмофилы) были отрицательные. Эти данные позволили сделать вывод о моноэтиологическом характере вспышки ОРВИ, тонзиллитов, острых бронхитов и пневмоний, которая была вызвана аденовирусами [115].

3.7. Значение отдельных серотипов аденовирусов в этиологической структуре аденовирусной инфекции у военнослужащих

Известно, что манифестные формы ОРВИ аденовирусной этиологии вызывают различные серотипы аденовирусов, что затрудняет создание вакцин и проведение специфической профилактики, особенно у военнослужащих, у которых доля аденовирусных заболеваний, как было показано ранее, может превышать 50% от общего количества ОРВИ, регистрируемых за год. В этой связи нами была исследована частота выявления аденовирусов различных серотипов.

Всего вирусологическому обследованию подвергнуто 970 больных аденовирусными заболеваниями, находившихся на лечении в клинике инфекционных болезней ВМедА в 1997-2015 гг., в том числе на вирусовыделение – 415 больных (42,8%), на ПЦР – 555 пациентов (57,2%).

Результаты выделения вирусов из носоглотки, мокроты или бронхоальвеолярном лаваже в чувствительных культурах клеток МА-104, Vero, Нер-2 и HeLa (ООО «ППДП», Россия), типирования аденовирусов в реакции нейтрализации (РН) со специфическими поликлональными кроличьими

сыворотками к аденовирусам 1-7 и 21 серотипов (ООО «ППДП», Санкт-Петербург, Россия), а также генотипирования гексонов аденовирусов в ПЦР представлены в таблице 8. Частота выделения АДВ различных серотипов и генотипов была рассчитана от общего числа положительных результатов вирусывыделения или обнаружения генетического материала аденовирусов, соответственно.

Таблица 8 – Частота вирусывыделения (на культурах клеток) и обнаружения генетического материала (в ОТ-ПЦР), а также серо- и генотипирования аденовирусов (%)

		Метод исследования	
		Выделение вирусов на культурах клеток	ПЦР
Отрицательно		49,6	12,6
Положительно		50,4	87,4
В том числе, различных серо- или генотипов АДВ	АДВ 1	3,8	(-)
	АДВ 2	1,4	(-)
	АДВ 3	30,6	(-)
	АДВ 4	18,2	22,3
	АДВ 5	10,0	(-)
	АДВ 6	2,9	(-)
	АДВ 7	19,1	11,3
	АДВ 21	6,2	(-)

Примечание: (-) – генотип аденовируса в ПЦР не определяли

У 209 больных АДВИ в культурах клеток были выделены аденовирусы. При типировании выделенных вирусов в 8 случаях (3,8%) идентифицированы аденовирусы 1 серотипа, в 3 (1,4%) – 2 серотипа, в 64 случаях (30,6%) – 3 серотипа, в 38 случаях (18,2%) – 4 серотипа, в 21 случаях (10,0%) – 5 серотипа, в 6

случаях (2,9%) – 6 серотипа, в 40 случаях (19,1%) – 7 серотипа, в 13 случаях (6,2%) – 21 серотипа. В остальных 16 случаях (7,7%) серотип аденовируса установлен не был.

Как видно из данных, представленных в таблице 8, на аденовирусы 3, 4 и 7 серотипов приходится 67,9% случаев всех выделенных и типированных аденовирусов. При генотипировании аденовирусов как в наших исследованиях, так и в исследованиях Н. Ghanaïem и др. (2011 г.) были получены схожие результаты [240, 305].

Для определения достоверности различия частоты выделения типированных аденовирусов провели математико-статистическое сравнение абсолютных показателей с использованием четырехпольной таблицы модуля непараметрической статистики. В связи с тем, что количество выделений некоторых типов аденовирусов было менее 30 использовали точный критерий Фишера (φ^2) [131, 163].

Частота выделения (%) аденовирусов различных серотипов от больных ОРВИ и значение точного критерия Фишера (φ^2) в сравниваемых группах при $p < 0,05$ представлена в таблице 9.

При сравнительном анализе частоты выделения на чувствительных культурах клеток различных серотипов аденовирусов выявлено, что аденовирусы 3, 4 и 7-го серотипов выделены достоверно чаще, чем аденовирусы 1, 2, 5, 6, 21. Частота их выделения составила, соответственно, 30,6%, 18,2% и 19,1% случаев. Эти данные подтверждены при последующих молекулярно-генетических исследованиях с определением генотипов аденовирусов методом ПЦР [240].

Таким образом, у больных аденовирусными заболеваниями военнослужащих достоверно чаще других выделяли аденовирусы 3, 4 и 7 серотипов, общая доля которых среди всех определенных серотипов составила 67,9% против 32,1% ($p < 0,05$), что позволяет определить эти серотипы как эпидемиологически значимые.

Таблица 9 – Частота выделения (%) аденовирусов различных серотипов и значение точного критерия Фишера (ϕ^2) в сравниваемых группах при $p < 0,05$

Серотипы АДВ (количество выделений, n)								
	АДВ 1 (n=8)	АДВ 2 (n=3)	АДВ 3 (n=64)	АДВ 4 (n=42)	АДВ5 (n=15)	АДВ6 (n=2)	АДВ7 (n=38)	АДВ21 (n=11)
АДВ 1 (n=8)	3,8%	(-)	53,2	26,4	(-)	(-)	22,1	(-)
АДВ 2 (n=3)		1,4%	66,8	38,1	8,4	(-)	33,3	4,7
АДВ 3 (n=64)			30,6%	6,2	37,9	62,8	8,9	46,2
АДВ 4 (n=42)				18,2%	14,9	40,9	(-)	20,9
АДВ 5 (n=15)					10,0%	10,4	11,5	(-)
АДВ 6 (n=2)						2,9%	36,0	6,4
АДВ 7 (n=38)							19,1%	17,0
АДВ21 (n=11)								6,2%

Примечание: по диагонали – частота (%) выделения аденовирусов соответствующих серотипов; в клетках на пересечениях строк и столбцов – значение критерия ϕ^2 (фи-квадрат) Фишера при достоверном различии ($p < 0,05$) в сравниваемых по горизонтали и вертикали группах; (-) – различие в сравниваемых по горизонтали и вертикали группах не достоверно ($p > 0,05$).

Результаты этиологической расшифровки ОРВИ, сравнительного анализа этиологической структуры в различных возрастных группах, в том числе у лиц из организованных коллективов, а также в различные месяцы эпидемического

сезона, изучение зависимости подъемов заболеваемости АДВИ от времени формирования воинских коллективов и частоты выделения аденовирусов различных серотипов позволяют сделать важные выводы.

У лиц 18-26 лет из числа военнослужащих, характерно доминирование в этиологической структуре ОРВИ аденовирусной инфекции. В Вооруженных Силах РФ наблюдается круглогодичная регистрация аденовирусных заболеваний. Увеличение доли аденовирусных заболеваний связано с формированием воинских коллективов. Подъемы заболеваемости аденовирусной инфекцией у военнослужащих определяется временем формирования воинского коллектива. При наборе курсантов в ВВУЗы характерна летне-осенняя сезонность, осенний призыв определяет осенне-зимнюю, весенний призыв – весенне-летнюю сезонность. В этиологической структуре АДВИ подавляющее большинство приходится на аденовирусы 3, 4 и 7 серотипов.

Этиологическую значимость аденовирусной инфекции в общей структуре ОРВИ и эпидемиологические особенности аденовирусных заболеваний у военнослужащих необходимо учитывать при разработке средств специфической профилактики, клинико-эпидемиологической диагностике аденовирусных заболеваний, определении перечня методов этиологической лабораторной диагностики, средств и методов лечения больных ОРВИ аденовирусной этиологии.

Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АДЕНОВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Аденовирусы, в отличие от других возбудителей ОРВИ, содержат ДНК, обладают тропизмом не только к эпителию дыхательной системы, но и к лимфоидной ткани, склонны к персистированию в тканях человека, что может определять особенности клинической картины (нереспираторные синдромы) и течения (затяжное и рецидивирующее) [183]. Для выявления особенностей клинической картины аденовирусных заболеваний у молодых лиц из организованных коллективов была определена частота встречаемости различных синдромов острых респираторных заболеваний, а также других (нереспираторных) синдромов, характер течения (острое циклическое, затяжное и рецидивирующее), частота и особенности осложнений аденовирусных заболеваний у военнослужащих.

4.1. Сравнение клинической картины аденовирусных заболеваний и гриппа у военнослужащих

С целью выявления особенностей клинической картины аденовирусных заболеваний у военнослужащих, поступивших на лечение в клинику инфекционных болезней ВМедА имени С.М. Кирова в эпидемические сезоны 1997-2015 гг., провели сравнительную оценку частоты встречаемости и длительности основных клинических синдромов и симптомов, а также осложнений при аденовирусных заболеваниях и при гриппе.

Предварительно изучили распределение больных по срокам поступления в стационар, по степени тяжести, частоте встречаемости (в процентах) и продолжительности ($M \pm SD$) основных клинических синдромов и осложнений при аденовирусных заболеваниях и гриппе.

При анализе сроков поступления больных аденовирусными заболеваниями и гриппом выявлено следующее распределение: в первые сутки заболевания поступили соответственно 26,5% и 28,4% пациентов ($p>0,05$), на вторые сутки заболевания – 27,1% и 33,5% пациентов ($p<0,05$), на третьи сутки – 19,7% и 19,6% ($p>0,05$), на четвертые сутки заболевания – 13,1% и 9,7% ($p<0,05$), на пятые сутки от начала заболевания и позже – 15,7% и 8,8% ($p<0,05$) пациентов (таблица 10).

Таблица 10 – Доля пациентов (%) с аденовирусными заболеваниями и гриппом по срокам поступления в клинику инфекционных болезней ВМедА им. С.М. Кирова

Срок поступления в клинику от начала болезни	АДВЗ	Грипп
1 день	26,5%	28,4%
2 день	27,1%	33,5% **
3 день	19,7%	19,6%
4 день	13,1% *	9,7%
5 день и позже	15,7% *	8,8%

Примечание: * – достоверно больше по сравнению с гриппом; ** – достоверно больше по сравнению с аденовирусными заболеваниями.

Из представленных в таблице 10 данных установлено, что большая часть пациентов с аденовирусными заболеваниями и гриппом (53,6% и 61,9%, соответственно) поступали на 1-2 сутки заболевания, что связано как с острым началом заболеваний, так и с ранним и активным выявлением больных военнослужащих. Это определило возможность раннего назначения противовирусных препаратов. С другой стороны, значительная часть (28,8%) больных аденовирусными заболеваниями поступала позже 3-го дня заболевания, несмотря на адекватную организацию раннего и активного выявления. Это может косвенно указывать на подострое или постепенное начало этих случаев

заболевания, отсутствие в начальном периоде выраженных жалоб, явных признаков заболевания и повода обратиться к врачу.

По степени тяжести больные с аденовирусными заболеваниями и гриппом распределились следующим образом: с легкой степенью тяжести поступили 15,5% и 16,0% ($p>0,05$), со средней степенью тяжести – 74,9% и 80,1% ($p>0,05$), тяжелой степени тяжести – 9,6% и 3,9% ($p<0,05$) пациентов, соответственно.

Распределение пациентов, поступивших в клинику инфекционных болезней ВМедА им. С.М.Кирова, с аденовирусными заболеваниями и гриппом по степени тяжести заболевания представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение пациентов, поступивших в клинику инфекционных болезней ВМедА им. С.М.Кирова, с аденовирусными заболеваниями и гриппом по степени тяжести заболевания

Степень тяжести	АДВЗ	Грипп
Легкая	15,5%	16,0%
Средняя	74,9%	80,1%
Тяжелая	9,6%*	3,9%

Примечание: * – $p<0,05$ по сравнению с гриппом.

При сравнительном анализе частоты встречаемости различных степеней тяжести аденовирусных заболеваний и гриппа у военнослужащих, госпитализированных в клинику инфекционных болезней, большую часть составляли больные легкой и средней степени тяжести с равной частотой (90,4% и 96,1%, соответственно, $p>0,05$). Однако, при аденовирусных заболеваниях частота регистрации тяжелой степени тяжести была достоверно больше по сравнению с гриппозной инфекцией (9,6% против 3,9%, $p<0,05$) и превысила почти в 3 раза. Вероятно, это связано с большим процентом больных аденовирусными

заболеваниями, поступивших на более поздних сроках заболевания и, соответственно, с отсутствием специфической этиотропной терапии в начале заболевания. В тоже время, частота тяжелой степени тяжести аденовирусной инфекции у военнослужащих (9,6%) оказалась ниже, чем у детей. Так по данным Т.К. Чудаковой и И.Ю. Широковой (2012 г.) частота аденовирусной инфекции тяжелой степени тяжести у детей составила 33,3% [228].

При аденовирусных заболеваниях, как и при гриппе, наиболее постоянными общими инфекционными синдромами были синдромы общей инфекционной интоксикации и лихорадки, выраженность которых является критерием оценки степени тяжести [51].

Средние значения выраженности лихорадки ($^{\circ}\text{C}$), частота регистрации субфебрильной (менее $38,0^{\circ}\text{C}$), фебрильной ($38,0-39,9^{\circ}\text{C}$) и гиперпиретической лихорадки ($40,0^{\circ}\text{C}$ и более), а также выраженность (в баллах) и частота регистрации синдрома общей инфекционной интоксикации (СОИИ) при аденовирусных заболеваниях и гриппе представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Средние значения ($M\pm SD$) выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации и частота (%) встречаемости субфебрильной, фебрильной и гиперпиретической лихорадки, а также общей инфекционной интоксикации при ОРВИ аденовирусной и гриппозной этиологии

Клинические синдромы	АДВЗ (n=1622)	Грипп (n=1095)
Температура максимальная, $^{\circ}\text{C}$	$38,9\pm 0,06$	$38,7\pm 0,08$
Лихорадка $<38,0^{\circ}\text{C}$	12,9%	15,6%
Лихорадка $38,0-39,9^{\circ}\text{C}$	78,2%	78,5%
Лихорадка $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$	4,9%	5,9%
Синдром общей инфекционной интоксикации, (%)	100,0%	100,0%
Выраженность СОИИ, в баллах	$2,6\pm 0,07$	$2,7\pm 0,08$

Как видно из таблицы 12 средние значения максимальной выраженности лихорадки ($38,9 \pm 0,06^\circ\text{C}$ против $38,7 \pm 0,08^\circ\text{C}$, $p > 0,05$), а также частота регистрации субфебрильной ($12,9\%$ против $15,6\%$, $p > 0,05$), фебрильной ($78,2\%$ против $78,5\%$, $p > 0,05$) и гиперпиретической ($4,6\%$ против $5,9\%$, $p > 0,05$) лихорадки при аденовирусной инфекции и гриппе достоверно не различалась и были сопоставимы. Частота регистрации синдрома общей инфекционной интоксикации ($100,0\%$ против $100,0\%$, $p > 0,05$), а также его выраженность ($2,6 \pm 0,07$ против $2,7 \pm 0,08$ баллов, $p > 0,05$) при аденовирусной и гриппозной инфекции были также сопоставимы. Эти факты могут свидетельствовать в пользу того, что выраженность лихорадочной реакции не зависит от свойств возбудителя.

В тоже время длительность общих инфекционных синдромов (интоксикации и лихорадки) является одним из лимитирующих факторов пребывания больного в стационаре и длительности патогенетической (главным образом дезинтоксикационной и противовоспалительной) терапии (таблица 13).

Таблица 13 – Продолжительность синдромов лихорадки и общей инфекционной интоксикации ($M \pm SD$, в днях) при аденовирусных заболеваниях и гриппе

Клинические синдромы	Длительность (дни), $M \pm SD$	
	АДВЗ	Грипп (n=659)
	1	2
Лихорадка (общая продолжительность)	$3,7 \pm 0,08$	$3,8 \pm 0,08$
Лихорадка $> 38,0^\circ\text{C}$	$2,2 \pm 0,06$	$2,2 \pm 0,06$
Синдром общей инфекционной интоксикации	$3,8 \pm 0,09$	$3,8 \pm 0,09$

Сравнительный анализ длительности (в днях) общих инфекционных проявлений аденовирусной и гриппозной инфекций показал, что продолжительность лихорадки ($3,7 \pm 0,08$ против $3,8 \pm 0,08$ дня, $p > 0,05$),

фебрильной лихорадки ($2,2 \pm 0,06$ против $2,2 \pm 0,06$ дня, $p > 0,05$), а также проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации не различались.

Аденовирусы, так же как и вирусы гриппа, тропны к эпителиальной ткани дыхательных путей, что определяет сходство клинической симптоматики этих заболеваний с развитием клинической картины острого респираторного заболевания. Вместе с тем, различие биологических свойств ДНК- и РНК-вирусов (аденовирусов и вирусов гриппа, соответственно), различная тропность возбудителей к тем или иным тканевым рецепторам могут определять некоторые различия в клинической картине, в том числе в частоте встречаемости и длительности синдромов поражения респираторного тракта. Наличие того или иного синдрома поражения респираторного тракта определяли по совокупности субъективных (жалобы) и объективных физикальных и инструментальных данных.

Частота развития синдромов поражения респираторного тракта у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом представлена в таблице 14.

При сравнении частоты обнаружения синдромов поражения респираторного тракта при аденовирусных заболеваниях и гриппе, одинаково часто обнаруживали ринит ($96,1\%$ против $92,5\%$, $p > 0,05$) и фарингит ($99,9\%$ против $100,0\%$, $p > 0,05$). Относительно редко при аденовирусной и гриппозной инфекциях диагностировали ларингит ($8,9\%$ против $11,6\%$, $p > 0,05$) и бронхит ($22,6\%$ против $20,3\%$, $p > 0,05$). При аденовирусных заболеваниях достоверно реже, чем при гриппе, были обнаружены признаки трахеита – $14,6\%$ против $36,9\%$ ($p < 0,05$). Этот факт можно использовать для дифференциальной диагностики между аденовирусной и гриппозной инфекциями. Относительно редкая регистрация синдромов ларингита, трахеита и бронхита при аденовирусной инфекции ($8,9\%$, $14,6\%$, $22,6\%$, соответственно) отрицает суждение о нисходящем ползучем характере поражения респираторной системы при аденовирусных заболеваниях [148, 182].

Таблица 14 – Частота встречаемости (%) синдромов и симптомов поражения респираторного тракта при аденовирусных заболеваниях и гриппе

Синдромы поражения респираторного тракта	Частота встречаемости (%) синдромов поражения респираторного тракта	
	Аденовирусные заболевания (n=1622)	Грипп (n=1095)
	1	2
Ринит	96,1%	92,5%
Фарингит	99,9%	100,0%
Ларингит	8,9%	11,6%
Трахеит	14,6%	36,9% *
Бронхит	22,6%	20,3%

Примечание: * – $p < 0,05$

С целью выяснения возможности длительного персистирования и репликации аденовирусов в эпителиальной ткани дыхательных путей оценили длительность (в днях) синдромов поражения респираторного тракта при ОРВИ аденовирусной и гриппозной этиологии (ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит) и кашля. Выделение кашля в отдельный самостоятельный клинический критерий обусловлено универсальностью этого симптома для респираторных заболеваний. Кашель сопровождает все респираторные синдромы острого респираторного заболевания в острой фазе (катаральной и экссудативной стадии) воспаления, в том числе ринит (риногенный кашель), и часто регистрируется в периоде реконвалесценции, оставаясь, порой, единственной и существенной жалобой, ухудшающей качество жизни больного и требующей патогенетической проведения терапии [25].

Продолжительность синдромов поражения респираторного тракта и кашля у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Продолжительность синдромов поражения респираторного тракта и кашля у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом

Синдромы и симптомы поражения респираторного тракта	Длительность (дни), M±SD	
	АДВЗ (n=1622)	Грипп (n=1095)
	1	2
Ринит	6,7±0,15*	5,6±0,12
Фарингит	5,2±0,11*	4,5±0,09
Ларингит	5,3±0,29*	3,8±0,27
Трахеит	4,4±0,23*	3,3±0,15
Бронхит	8,2±0,36*	5,4±0,27
Кашель	7,1±0,18*	5,6±0,14

Примечание: * – $p < 0,05$

Сравнительный статистический анализ длительности респираторных синдромов показал, что при аденовирусных заболеваниях, в отличие от гриппа, наблюдались достоверно большая продолжительность ринита ($6,7 \pm 0,15$ против $5,6 \pm 0,12$ дней, $p < 0,05$), фарингита ($5,2 \pm 0,11$ против $4,5 \pm 0,09$ дней, $p < 0,05$), ларингита ($5,3 \pm 0,29$ против $3,8 \pm 0,27$ дней, $p < 0,05$), трахеита ($4,4 \pm 0,23$ против $3,3 \pm 0,15$ дней, $p < 0,05$) и бронхита ($8,2 \pm 0,36$ против $5,4 \pm 0,27$ дней, $p < 0,05$) и, соответственно, продолжительность кашля ($7,1 \pm 0,18$ против $5,6 \pm 0,14$ дней, $p < 0,05$).

Выявленные достоверные различия в длительности респираторных синдромов при аденовирусных заболеваниях и гриппе, при отсутствии достоверных различий в выраженности и длительности общих инфекционных синдромов (интоксикации и лихорадки) могут косвенно свидетельствовать о влиянии этиологического фактора на характер (локализацию и длительность) поражения респираторной системы. С другой стороны выраженность и

длительность лихорадки, по всей видимости, связаны не со свойствами микроорганизма, а с реакцией макроорганизма, как одной из важных составляющих инфекционного процесса [183].

Таким образом, сравнение частоты встречаемости и длительности общих инфекционных синдромов и синдромов поражения респираторного тракта показало, что при аденовирусных заболеваниях, в отличие от гриппа, достоверно реже наблюдают трахеит, но течение респираторных синдромов более длительное, что можно использовать в клинической дифференциальной диагностике и необходимо учитывать при определении продолжительности лечебных мероприятий.

4.2. Частота обнаружения и длительность нереспираторных синдромов у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом

Известно, что возбудители аденовирусных заболеваний и гриппа обладают способностью проникать в кровь, распространяться по организму и, благодаря тропности к специфическим рецепторам, поражать другие ткани и органы как прилежащие к респираторной системе, так и находящиеся отдаленно от нее в результате гематогенной диссеминации. При острых респираторных заболеваниях помимо респираторных синдромов описаны поражения конъюнктивы глаза, ретикулоэндотелиальной системы (лимфоидной ткани, печени и селезенки), желудочно-кишечного тракта (гастриты, энтериты), сердечно-сосудистой системы (миокардиты, васкулиты), системы кроветворения (тромбоцитопении), центральной и периферической нервной системы (менингиты, невриты, нейропатии) и т.д. [281, 298, 308, 323, 374, 392, 407]. Патогенез этих изменений может быть различен – от прямого вирусного воздействия (вирусоспецифическое) до иммуноопосредованного действия (аутоиммунное) [99, 183]. Для выявления специфического характера поражений нереспираторных тканей и органов сравнили частоту выявления синдромов конъюнктивита, поражения лимфоидной

ткани (тонзиллит, лимфаденопатия, мезаденит), ретикулоэндотелиальной системы (увеличение печени и селезенки), желудочно-кишечного тракта (энтерит), геморрагического синдрома (как проявление тромбоцитопении или геморрагического васкулита), сердца (миокардита, миокардиопатии), нервной системы (менингита), а также экзантемы.

Частота выявления синдромов конъюнктивита, тонзиллита, лимфаденопатии, увеличения печени и селезенки, поражения сердца и нервной системы при аденовирусных заболеваниях и гриппе представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Частота (%) выявления других (нереспираторных) синдромов при аденовирусных заболеваниях и гриппе

Нереспираторные синдромы	Частота встречаемости (%)	
	АДВЗ (n=1622)	Грипп (n=1095)
	1	2
Конъюнктивит	24,3%	18,9%
Тонзиллит (всего)	45,6%*	19,5%
Тонзиллит (с налетом)	32,7%*	6,2%
Лимфаденопатия регионарная	45,6%*	26,5%
Терминальный илеит	2,9%*	(-)
Мезаденит	1,1%*	(-)
Увеличение печени	7,2%*	0,2%
Увеличение селезенки	4,0%*	(-)
Миокардит	0,5%	(-)
Менингит, менингоэнцефалит	(-)	0,2%
Экзантема	2,6%*	0,1%

Примечание: * – $p < 0,05$; (-) – синдром не выявлен

Данные таблицы 16 свидетельствуют о полиморфизме клинических проявлений аденовирусных заболеваний по сравнению с гриппом. При сравнительном анализе частоты физикального обнаружения нереспираторных синдромов выявлено, что при аденовирусных заболеваниях, в отличие от гриппа, достоверно чаще обнаруживали синдромы тонзиллита (45,6% против 19,5%, $p < 0,05$), в том числе с налетом на миндалинах (32,7% против 6,2%, $p < 0,05$), регионарную (шейную) лимфаденопатию (45,6% против 26,5%, $p < 0,05$), энтерит (2,9% против 0,0%, $p < 0,05$), мезаденит (1,1% против 0,0%, $p < 0,05$), увеличение печени (7,2% против 0,2%, $p < 0,05$) и селезенки (4,0% против 0,0%, $p < 0,05$), а также экзантему (2,6% против 0,1%, $p < 0,05$).

Отдельно следует проанализировать частоту и особенности выявления синдрома конъюнктивита у больных аденовирусными заболеваниями. По мнению большинства авторов, конъюнктивит является характерным синдромом аденовирусной инфекции [148, 182]. Однако, в исследовании частота его выявления у военнослужащих больных аденовирусными заболеваниями, в отличие от гриппа, составила 24,3% против 18,9% ($p > 0,05$).

Особенностью изменений конъюнктив при аденовирусных заболеваниях в случаях регистрации конъюнктивита были гиперемия и отек, наличие слизистого или слизисто-гнойного отделяемого и даже налет, которые носили чаще всего односторонний характер. Эти изменения были более выражены на конъюнктиве одного из обоих глаз. При гриппе за конъюнктивит ошибочно принимали выраженную инъекцию конъюнктивы глаз, которая носила обязательно двусторонний характер и была, вероятно, проявлением вазопатического действия вирусов гриппа [44, 186].

Достоверно более частое выявление синдромов поражения лимфоидной ткани (тонзиллит, лимфаденопатия, мезаденит) и органов ретикуло-эндотелиальной системы (увеличение печени и селезенки) прямо указывает на специфическую тропность аденовирусов. Выявление этих синдромов можно использовать для диагностики и дифференциальной диагностики аденовирусных заболеваний с гриппом. Увеличение печени и селезенки, генерализованная

экзантема, вероятно, связана с гематогенной диссеминацией аденовирусов. Это позволяет говорить о развитии генерализованной формы аденовирусных заболеваниях у лиц без явных причин тяжелого иммунодефицита (СПИД, трансплантация органов и тканей, прием иммунодепрессантов, онкологические и лимфопролиферативные заболевания). Некоторые экзантемы развивались на фоне патогенетической лекарственной терапии и носили токсико-аллергический характер. Это, вероятно связано с более выраженными изменениями иммунитета у пациентов с аденовирусными заболеваниями. Последнее подтверждает факт более частого, чем при гриппе, развития макуло-папулезной экзантемы при схожей патогенетической лекарственной терапии.

Признаки терминального илеита (урчание в животе, боли при пальпации в правой подвздошной области, кашицеобразный стул без патологических примесей слизи, крови и гноя) в совокупности с признаками мезаденита (боли при глубокой пальпации в правой подвздошной области, обнаружение конгломерата увеличенных мезентериальных лимфатических узлов, симптомы Падалки, Трусевича, Штернберга, Мак-Феддена и Клея) могут свидетельствовать о поражении лимфоидного аппарата тонкой кишки аденовирусами. Проникновение аденовирусов в кишечник возможно при заглатывание выделений дыхательных путей или гематогенной диссеминации [183].

Эти признаки в совокупности с другими клиническими критериями могут также быть использованы для диагностики и дифференциальной диагностики аденовирусных заболеваний и других ОРВИ, при отсутствии, конечно, других причин их возникновения, например псевдотуберкулеза.

Поражения центральной нервной системы (менингит) и сердца (миокардит) у военнослужащих больных аденовирусными заболеваниями не отмечены (менингит – 0,0%) или встречались редко (миокардит – 0,5%). Частота их обнаружения при аденовирусной инфекции достоверно не отличалась от частоты возникновения при гриппе: миокардит – 0,5% против 0,0% ($p>0,05$), менингит, менингоэнцефалит – 0,0% против 0,2% ($p>0,05$). Это может свидетельствовать об отсутствии специфической тропности аденовирусов к нервной и мышечной

тканям и неспецифическом (аутоиммунном, токсическом) характере развития поражений сердца и ЦНС [281, 392, 394].

Таким образом, в качестве дифференциально-диагностических критериев аденовирусных заболеваний можно использовать признаки поражения лимфоидной ткани (острый тонзиллит, лимфаденопатию, мезаденит). Причем острый тонзиллит, вероятно, следует рассматривать не как осложнение аденовирусного заболевания, а как его характерный патогномоничный синдром, что позволяет выделить ринофаринготонзиллит как отдельный клинический вариант смешанной (респираторно-лимфоидной) формы. Выявление признаков увеличения печени и селезенки может свидетельствовать в пользу гематогенной диссеминации и генерализации аденовирусной инфекции.

Развитие генерализованной формы и специфического поражения легких, печени и селезенки у больных аденовирусными заболеваниями без тяжелой сопутствующей патологии подтверждается клиническим примером течения аденовирусной инфекции.

Пример №1. Пациент, 21 год. Заболел остро 23 февраля, когда почувствовал общую слабость, головную боль, лихорадку, ломоту в мышцах и суставах, першение и боли в горле. Обратился в медицинский пункт части. При осмотре выявлены повышение температуры до 38,5°С, проявления общей инфекционной интоксикации, ринита, фарингита. С диагнозом ОРВИ по типу ринофарингита средней степени тяжести пациент помещен в лазарет медицинского пункта части. Назначено лечение: режим, диета, ремантадин таблетки по 50 мг внутрь по схеме: 1-й день лечения – по 2 таблетке 3 раза в сутки, 2 и 3 дни – по 2 таблетке 2 раза в сутки, 4-й день – 2 таблетке 1 раз в сутки. Дополнительно пациент получал дезинтоксикационную терапию, поливитамины, сосудосуживающие капли в нос, нестероидные противовоспалительные средства. На фоне проводимого лечения сохранялась фебрильная лихорадка, проявления интоксикации, ринита, фарингита. 02 марта (8 день болезни) в связи с отсутствием положительной динамики была назначена антибактериальная терапия. Отмечен положительный эффект в виде снижения лихорадки до субфебрильных цифр (37,0°С-37,4°С).

05 марта (11 день болезни) вновь повысилась температура тела до 39,0°C, усилились проявления общей инфекционной интоксикации и кашель. В этот же день пациент был переведен в филиал ФГБУ ЦВКГ. При поступлении в ЦВКГ выполнена флюорография органов грудной клетки и околоносовых пазух, был осмотрен терапевтом и оториноларингологом. При осмотре выявлены признаки лихорадки, инфекционной интоксикации, ринита, фарингита, бронхита. При рентгенологическом исследовании инфильтративные изменения легких не выявлены, получены данные за левосторонний верхнечелюстной синусит и киста правой верхнечелюстной пазухи. От предложенной лечебно-диагностической пункции верхнечелюстных пазух пациент письменно отказался. С диагнозом острое респираторное заболевание по типу ринофарингита, острый бронхит, затяжное течение, осложненное левосторонним верхнечелюстным синуситом, пациент был госпитализирован в инфекционный центр филиала ЦВКГ. Назначено лечение: режим, диета, антибактериальная (цефтриаксон 1,0 г внутримышечно 2 раза в сутки) и дезинтоксикационная терапия, а также НПВС, поливитамины, сосудосуживающие капли в нос, отхаркивающие средства.

08 марта (14 день болезни) в связи с сохраняющейся фебрильной лихорадкой, отсутствием положительной динамики пациент переведен в отделение интенсивной терапии инфекционного центра филиала ЦВКГ, к лечению был добавлен кларитромицин 500 мг внутрь 2 раза в сутки.

09 марта (15 день болезни) выполнены контрольные исследования (флюорография и последующая КТ органов грудной клетки, общий клинический и биохимический анализы крови, прокальцитониновый тест), проведен врачебный консилиум. В ходе контрольных исследований была выявлена воспалительная инфильтрация в 2, 3, 4, 5, 6 сегментах левого легкого, левосторонний плеврит со свободной жидкостью 60 мл и осумкованной 130 мл в дорзальном синусе. В общем клиническом анализе крови лейкоциты $3,3 \times 10^9$ /л. Результаты биохимического исследования крови (билирубин, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, общий белок) были в норме, прокальцитониновый тест был слабо положительный (0,5 нг/мл). Решением консилиума произведена смена

антибактериальной терапии – назначен моксифлоксацин («Авелокс») 400 мг внутривенно 1 раз в сутки, 1-бета-метил-карбапенем («Эртапенем») 1,0 г внутривенно 1 раз в сутки. С целью иммунокоррекции был назначен иммуноивенин внутривенно по схеме. Выполнена пункция левой верхнечелюстной пазухи.

10 марта (16 день болезни) на фоне проводимой терапии была отмечена отрицательная динамика – появилась и стала нарастать дыхательная недостаточность (ДН). При контрольной КТ органов грудной клетки в верхней доле левого легкого была выявлена обширная зона инфильтрации легочной ткани. Остальные отделы легких и бронхи были воздушны, без очаговых и инфильтративных изменений. Бронхиальное дерево проходимо, внутригрудные лимфатические узлы не увеличены, плевральные полости свободные. Пациент для дальнейшего лечения был переведен из филиала в ФГБУ ЦВКГ.

При поступлении в ЦВКГ из-за выраженных проявлений интоксикации, дыхательной недостаточности и гипоксемии общее состояние пациента было расценено как крайне тяжелое. В связи с этим больной был помещен ОРИТ для гнойных и септических больных, подключен к аппарату ИВЛ, произведена катетеризация центральной вены, начата вено-венозная гемофильтрация. Вновь была изменена антибактериальная терапия на меропенем 6,0 г в сутки и линезолид («Зивокс») 1,2 г в сутки. Дополнительно пациент получал противовирусную (осельтамивир внутрь 75 мг 2 раза в сутки), заместительную (внутривенно пентаглобин 300 мл в сутки и альбумин 300 мл в сутки), противовоспалительную (преднизолон внутривенно 180 мг в сутки) и противоязвенную (омепразол внутрь 20 мг в сутки) терапия.

Выполнены контрольные общие клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, а также исследование газового состава и электролитов, посев мокроты на микрофлору и чувствительность выделенных микробов к антибиотикам.

Результаты общего клинического анализа крови от 10 марта: эритроциты – $4,66 \times 10^{12}/л$ (норма – $4,2-6,1 \times 10^{12}/л$), гемоглобин – 141 г/л (норма – 120-180 г/л),

гематокрит – 39,7% (норма – 37-52%), тромбоциты – $93 \times 10^9/\text{л}$ (норма $130-400 \times 10^9/\text{л}$), лейкоциты – $2,13 \times 10^9/\text{л}$ (норма $5,2-12,4 \times 10^9/\text{л}$), гранулоциты 86,3% ($1,84 \times 10^9/\text{л}$ при норме $1,9-8,0 \times 10^9/\text{л}$), лимфоциты – 11,4% (норма 19-48%) или $0,24 \times 10^9/\text{л}$ (норма $0,9-5,2 \times 10^9/\text{л}$), моноциты – 2,3% (норма 3,4-9,0%) или $0,05 \times 10^9/\text{л}$ (норма $0,16-1,0 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ – 13 мм/ч.

Общий анализ мочи от 10 марта: цвет – желтый, плотность – 1020 кг/м^3 , реакция – кислая, белок – 0,066 г/л, глюкоза – 0 ммоль/л, ацетон – 0 ммоль/л, лейкоциты – 20 кл/поле зрения, эритроциты – 10-12 кл/поле зрения, цилиндры гиалиновые – 1-2 в поле зрения, клетки эпителия – единичные в поле зрения.

Биохимическое исследование крови от 10 марта: общий белок – 52,8 г/л (норма – 64-83 г/л), общий билирубин – 6,7 мкмоль/л (норма 3,4-20,5 мкмоль/л), АЛТ – 35,0 ЕД/л (норма 0-55 ЕД/л), АСТ – 231 ЕД/л (норма – 5-34 ЕД/л), креатинин – 166,9 мкмоль/л (норма 53-115 мкмоль/л), мочевины – 12,5 ммоль/л (норма 2,5-9,2 ммоль/л), КФК – 4019,1 ЕД/л (норма – 29-200 ЕД/л), КФК-МВ – 109,9 ЕД/л (норма – 0-25 ЕД/л), глюкоза – 6,7 ммоль/л (норма – 3,9-6,0 ммоль/л), амилаза – 79 ЕД/л (норма – 28-100 ЕД/л).

Исследование газов крови и электролитов от 10 марта: pH – 7,29; $p\text{CO}_2$ – 42,5 ммНг; $p\text{O}_2$ – 42,9 ммНг; $e\text{HCO}_3\text{-aet}$ – 20,0 ммоль/л; $ct\text{CO}_2(\text{P})e$ – 21,3 ммоль/л; $\text{BE}(\text{V})$ – 6,3 ммоль/л; $\text{BE}(\text{ecl})$ – 6,6 ммоль/л; $s\text{O}_2$ – 77,0%; $c\text{HCO}_3\text{-std}$ – 18,9 ммоль/л.

Прокальцитониновый тест от 10 марта 2 нг/мл (положительный).

В посевах мокроты от 10 марта выделены *Klebsiella pneumonia* и *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительные к тигециклину (тигациллу) и меропенему (меронему).

11 марта (17 день болезни) отмечена отрицательная динамика в виде нарастания признаков интоксикации, гипоксемии, полиорганной недостаточности. В связи с неэффективностью ИВЛ пациент был подключен к аппарату ЭКМО, с появлением септического шока – увеличена доза преднизолона.

13 марта (19 день болезни) была произведена смена антибиотиков на тигециклин (тигацилл) внутривенно 100 мг в сутки в комбинации с анидулофунгином (эраксис) внутривенно 100 мг в сутки.

17 марта (23 день болезни) выполнена пункция левой плевральной полости, получено 1000,0 мл серозной жидкости. 22 марта (28 день болезни) у пациента появилась подкожная эмфизема мягких тканей шеи, туловища, передней брюшной стенки. По этому поводу выполнен ревизионный торакоцентез, выявлен малый пневмоторакс, произведено дренирование левой плевральной полости. 25 марта (31 день болезни) диагностирован правосторонний пневмоторакс, выполнено дренирование правой плевральной полости микродренажем. 27 марта (33 день болезни) диагностирован левосторонний гемоторакс, повторно выполнен торакоцентез, было получено 800 мл лизированной крови, а левая плевральная полость дренирована.

19 марта (25 день болезни) был собран материал (мокрота и бронхоальвеолярный лаваж) для исследования методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией РНК вирусов гриппа, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, ДНК аденовирусов, микоплазмы пневмонии, хламидофиллы пневмонии, менингококка, гемофильной палочки, пневмококка. В материалах была обнаружена ДНК аденовирусов.

29 марта (35 день болезни) на фоне проводимой терапии развилась нестабильная гемодинамика, рецидив пневмоторакса слева и гидроторакса справа, выросла подкожная эмфизема мягких тканей передней грудной стенки. Повторно выполнены торакоцентез и дренирование правой плевральной полости.

30 марта (36 день болезни) развилось кровотечение по дренажам из правой плевральной полости в объеме 3300 мл, а 31 марта – 5350 мл. Проведены гемостатическая терапия и повторная торакотомия (31 марта) с хирургической остановкой внутриплеврального кровотечения, санацией и дренированием плевральной полости. В посевах крови, мокроты, отделяемого из плевральной полости были выделены *Klebsiella pneumonia* и *Pseudomonas aeruginosa*, частично

чувствительные только к тигациллу. К остальным антибактериальным препаратам выявили резистентность выделенных микроорганизмов.

01 апреля (38 день болезни) из-за сформировавшегося наружного бронхиального свища выполнена бронхоблокация среднедолевого бронха справа, а 02 апреля – бронхоблокация верхнедолевого бронха слева.

08 апреля (45 день болезни) развилось диффузное кровотечение из операционных ран и швов, по дренажам из плевральной полости, причиной которого стал развившийся ДВС-синдром (АЧТВ – 69,5, протромбин, фибриноген и МНО – не определялись). Проводилась консервативная гемостатическая терапия – тампонирование ран гемостатическими губками, инфузии свежзамороженной плазмы, эритроцитарной массы и тромбофлекса. 09 и 10 апреля из правой плевральной полости объем геморрагического отделяемого составил 8800 мл. По жизненным показаниям дважды (9 и 10 марта) были выполнены реторакотомия и хирургическая остановка кровотечения.

11 апреля (48 день болезни) появился и стал нарастать отек легких, развилась брадикардия и асистолия. Реанимационные мероприятия в течение 20 мин восстановили сердечную деятельность.

12 апреля выполнены контрольные анализы. Общий клинический анализа крови: эритроциты – $3,77 \times 10^{12}/\text{л}$ (норма – $4,2-6,1 \times 10^{12}/\text{л}$), гемоглобин – 118 г/л (норма – 120-180 г/л), гематокрит – 30,0% (норма – 37-52%), тромбоциты – $60 \times 10^9/\text{л}$ (норма $130-400 \times 10^9/\text{л}$), лейкоциты – $3,52 \times 10^9/\text{л}$ (норма $5,2-12,4 \times 10^9/\text{л}$), гранулоциты 72,4% или $2,55 \times 10^9/\text{л}$ (норма – $1,9-8,0 \times 10^9/\text{л}$), лимфоциты – 25,6% (норма 19-48%) или $0,9 \times 10^9/\text{л}$ (норма $0,9-5,2 \times 10^9/\text{л}$), моноциты – 2,1% (норма 3,4-9,0%) или $0,07 \times 10^9/\text{л}$ (норма $0,16-1,0 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ – 14 мм/ч.

Биохимическое исследование крови: общий белок – 60,3 г/л (норма – 64-83 г/л), общий билирубин – 152,2 мкмоль/л (норма 3,4-20,5 мкмоль/л), АЛТ – 32,0 ЕД/л (норма 0-55 ЕД/л), АСТ – 113 ЕД/л (норма – 5-34 ЕД/л), креатинин – 37,4 мкмоль/л (норма 53-115 мкмоль/л), мочевины – 11,8 ммоль/л (норма 2,5-9,2 ммоль/л), КФК – 305,0 ЕД/л (норма – 29-200 ЕД/л), КФК-МВ – 45,0 ЕД/л (норма –

0-25 ЕД/л), глюкоза – 1,0 ммоль/л (норма – 3,9-6,0 ммоль/л), амилаза – 51 ЕД/л (норма – 28-100 ЕД/л).

Исследование газов венозной крови и электролитов: рН – 7,46; рСО₂ – 41,2 ммНг; рО₂ – 58,2 ммНг; сНСО₃-aet – 28,7 ммоль/л; ctСО₂(P)e – 30,0 ммоль/л; ВЕ(В) – 4,5 ммоль/л; ВЕ(ecl) – 4,9 ммоль/л; sO₂ – 91,6%; сНСО₃-std – 28,3 ммоль/л.

12 апреля у больного произошла остановка сердечной деятельности, АД не определялось, зрачки были расширены и не реагировали на свет, на кардиомониторе зафиксирована асистолия. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут были не эффективны, из-за чего была констатирована биологическая смерть пациента.

При анализе клинического примера обращает на себя внимание затяжное рецидивирующее течение острого респираторного заболевания у больного, вовлечение в процесс сначала верхних отделов (ринит, фарингит), затем – нижних отделов (бронхит, пневмония) респираторного тракта, неэффективность противовирусной терапии противогриппозными препаратами (ремантадин, осельтамивир), а также антибактериальных средств различных фармакологических групп, несмотря на то, что выделенные бактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) изначально были чувствительны к тигациклину и меронему. Это косвенно свидетельствует в пользу ведущего значения в развитии и прогрессировании заболевания аденовирусов, ДНК которых были обнаружены прижизненно в бронхоальвеолярном лаваже. Однако это обстоятельство не было учтено, что привело к фатальному течению заболевания, развитию полиорганной недостаточности и летальному исходу.

Селективная тропность аденовирусов к ткани легких, ретикуло-эндотелиальной системы (лимфоциты, селезенка), эпителиальной ткани тонкой кишки в данном случае выявлена при молекулярно-биологическом исследовании. При исследовании биологического посмертного материала (кровь, фрагменты ткани легких, печени, почек, сердца, селезенки, головного мозга, тонкой кишки) методом ПЦР обнаружена ДНК аденовирусов человека только в тканях легкого,

крови, селезенки и тонкой кишки. Генетический материал аденовирусов и других возбудителей респираторных инфекций в иных исследованных тканях обнаружен не был.

Важной предпосылкой прогрессирования аденовирусной инфекции было наличие у больного косвенных признаков иммунодефицитного состояния (ИДС). Оно проявлялось дефицитом массы тела, лейкопенией ($2,1 \times 10^9/\text{л}$), абсолютной нейтропенией ($1,8 \times 10^9/\text{л}$), относительной и абсолютной лимфоцитопенией (11,4% и $0,2 \times 10^9/\text{л}$, соответственно), относительной и абсолютной моноцитопенией (2,3% и $0,05 \times 10^9/\text{л}$, соответственно), а также гипопропротеинемией (52,8 г/л). Однако многочисленные попытки компенсировать ИДС (курсы иммуновенина, альбумина, пентаглобина, переливание свежезамороженной плазмы крови) не привели к улучшению состояния. Это также косвенно свидетельствует в пользу того, что ведущее значение для профилактики прогрессирования аденовирусной инфекции тяжелого течения у больных с ИДС может иметь назначение специфической противовирусной терапии.

С учетом более длительного течения респираторных синдромов, выявление случаев затяжного и рецидивирующего течения аденовирусных заболеваний отдельно следует остановиться на особенностях течения аденовирусной инфекции.

4.3. Особенности течения аденовирусных заболеваний

Как показано в главе 4.1. у больных аденовирусными заболеваниями достоверно дольше наблюдают синдромы поражения респираторного тракта, что связано, вероятно, с медленной репликативной активностью аденовирусов. Это может определять развитие затяжного течения заболевания. Лимфотропность аденовирусов, интеграция вирусов в лимфатические клетки, а также более длительная по времени регенерация лимфоидной ткани, по сравнению с эпителиальной, может приводить к развитию рецидивирующего течения. Для

выявления особенностей течения определили частоту развития затяжного и рецидивирующего течения аденовирусных заболеваний и гриппа.

Затяжным течением ОРВИ с неосложненным течением считали сохранение признаков периода разгара (лихорадки, респираторных синдромов, а также конъюнктивита и тонзиллита у больных аденовирусных заболеваниях) при легкой степени тяжести – более 1 недели, средней – более 2 недель, тяжелой – более 3 недель.

Рецидивом ОРВИ с неосложненным течением считали повторное появление признаков периода разгара заболевания в период реконвалесценции при условии, что во время рецидива выделили штамм возбудителя того же серотипа.

Частота затяжного и рецидивирующего течения аденовирусных заболеваний и гриппа представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Частота (%) затяжного и рецидивирующего течения аденовирусных заболеваний и гриппа

Течение	Аденовирусное заболевание (n=1622)	Грипп (n=1095)
Затяжное	10,5%*	-
Рецидивирующее	7,7%*	-

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с гриппом.

Как видно из таблицы 17 при гриппе (сезонном и пандемическом А(Н1N1), А(Н3N2) и гриппе В) не было выявлено ни одного случая неосложненного затяжного и рецидивирующего течения. Это подтверждает устоявшееся определение гриппа как острого инфекционного заболевания с циклическим течением [44].

При аденовирусных заболеваниях частота затяжного течения, в отличие от гриппа, составила 10,5% ($\chi^2=123,2$, $p<0,05$), рецидивирующего течения – 7,7% ($\chi^2=88,5$, $p<0,05$). Ретроспективный анализ клинических случаев рецидивирующего течения аденовирусной инфекции показал, что клиническая форма и вариант каждого эпизода рецидива могут быть разными. В качестве примера приводим описание клинического случая рецидивирующего течения аденовирусного заболевания.

Пример № 2. Пациент, 18 лет. Курсант 1 курса ВВУЗ. При поступлении в ВВУЗ военно-врачебной комиссией курсант был признан здоровым и годным к службе в Вооруженных Силах РФ.

Эпизод 1. Заболел остро 07 ноября. В этот же день обратился в клинику инфекционных болезней, был госпитализирован и изолирован. При поступлении выявлены проявления общей инфекционной интоксикации, фебрильной лихорадки ($38,5^{\circ}\text{C}$), ринита, фарингита. Диагностировано «Острое респираторное заболевание по типу ринофарингита, состояние средней степени тяжести, период разгара, 1-й день болезни».

Назначено лечение: режим – полупостельный, диета №15, дезинтоксикационная терапия внутрь, поливитамины, жаропонижающие средства, сосудосуживающие капли в нос, противокашлевые средства, полоскание ротоглотки раствором фурацилина (1:5000), физиотерапия.

Проведено обследование: общие клинические анализы крови и мочи, рентгенография органов грудной клетки и околоносовых пазух, соскоб из носоглотки на вирусовыделение, кровь на РТГА и РСК с антигенами возбудителей ОРЗ. Патологических изменений в общих клинических и рентгенологических исследованиях, выявлено не было.

Заболевание протекало обычно – лихорадка купировалась к вечеру вторых суток болезни, проявления общей инфекционной интоксикации и першение в горле – к утру 3 суток. Сохранялись незначительные явления ринита без нарушения функции носового дыхания.

При контрольных исследованиях крови и мочи патологических изменения выявлено не было, и пациент на 10 день болезни был выписан по выздоровлению в часть с рекомендациями освободить от внешних нарядов, физической подготовки и строевой на 3 суток.

Эпизод 2. Заболел остро 22 ноября (спустя 6 дней после выписки из стационара). Беспокоили лихорадка, слабость, насморк, першение в горле. К врачам не обращался, лечился самостоятельно – обильное питьё, жаропонижающие, сосудосуживающие капли в нос, ингаляции ингалятора. В связи с неэффективностью терапии и ухудшением состояния обратился 27 ноября (5-й день 2-го эпизода болезни) в медицинскую службу, где был осмотрен дежурным врачом и направлен на повторную госпитализацию в клинику инфекционных болезней.

При поступлении в клинику инфекционных болезней выявлены признаки общей инфекционной интоксикации, лихорадка 39,2°С, явления ринита, фарингита, конъюнктивита, шейной лимфаденопатии. Дежурным врачом диагностировано «Острое респираторное заболевание по типу ринофарингита, средней степени тяжести, период разгара, 5-й день болезни».

Назначено лечение: режим – полупостельный, диета № 15, тилорон («Амиксин») в таблетках 0,125 г внутрь по 1 таблетки в 1, 2, 4 и 6 день лечения, дезинтоксикационная терапия внутрь, поливитамины, жаропонижающие и противокашлевые средства, сосудосуживающие капли в нос, полоскание ротоглотки раствором фурацилина (1:5000), физиотерапия.

Было проведено обследование, включающее в себя общие клинические анализы крови и мочи, соскоб из носоглотки на вирусовыделение, кровь на РТГА и РСК с антигенами возбудителей ОРЗ. В общем клиническом анализе крови выявили повышение СОЭ (20 мм/ч), анализ мочи – без патологических изменений.

На второй день стационарного лечения (6-й день 2-го эпизода болезни) сохранялись фебрильная лихорадка, явления общей инфекционной интоксикации, ринита, фарингита, шейной лимфаденопатии, конъюнктивита. Появились боли в

горле, «казеозное» содержимое в лакунах миндалин. В связи с изменением клинической картины лечащим врачом был выставлен диагноз «Ангина первичная лакунарная средней степени тяжести». Дополнительно к терапии назначен бензилпенициллин натриевая соль внутримышечно 500 000 ЕД 6 раз в сутки в течение 3 дней, на 4-й день – бициллин-3 внутримышечно 1200000 ЕД однократно. В план обследования добавлено бактериологическое исследование миндалин. Результат посева с миндалин – роста бактериальной микрофлоры не выявлено.

Заболевания протекало обычно. Лихорадка и явления общей инфекционной интоксикации исчезли к утру третьих суток стационарного лечения (7 сутки 2-го эпизода болезни), тонзиллит – к утру 4 суток (8 сутки эпизода болезни) проявления ринита и фарингита – к утру 6 суток (10 сутки эпизода болезни), конъюнктивит и шейная лимфаденопатия – к утру 8 суток (12 сутки эпизода болезни). Сохранялись незначительные явления ринита без нарушения функции носового дыхания.

При контрольных исследованиях крови и мочи патологических изменений выявлено не было. Пациент был выписан на 14 день болезни в подразделение по выздоровлению с рекомендациями освободить от внешних нарядов, физической подготовки и строевой на 3 суток.

Эпизод 3. Заболел остро 11 декабря (спустя 5 дней после предыдущей выписки), когда появились лихорадка, слабость, головокружение, головная боль, влажный кашель со слизисто-гнойной мокротой, боли в грудной клетке при дыхании и кашле. В этот же день обратился к врачу и с диагнозом «Внебольничная пневмония» был госпитализирован в терапевтическую клинику. При поступлении в клинику выявлены признаки общей инфекционной интоксикации, лихорадка 40,6°С, признаки очагового поражения легочной ткани без дыхательной недостаточности. Выставлен диагноз «Внебольничная пневмония нетяжелого течения с поражением нижней доли левого легкого. ДН0».

Назначено лечение: режим – полупостельный, диета № 15, цефтриаксон внутримышечно 1,0 г 2 раза в сутки, азитромицин 0,5 г внутрь 1 раз в сутки,

дезинтоксикационная инфузионная терапия, поливитамины, жаропонижающие, отхаркивающие, бронхолитические и муколитические средства, физиотерапия.

План обследования включал общие клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, общее клиническое исследование мокроты, бактериоскопия мокроты, бактериологический посев мокроты на микрофлору с определением чувствительности выделенного микроба к антибиотикам, а также соскоб из носоглотки и сбор мокроты на вирусовыделение, исследование крови в РТГА и РСК с антигенами возбудителей ОРВИ, в ИФА – на антитела к хламидиям, микоплазмам и легионеллам. Проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки и околоносовых пазух.

В общем клиническом анализе крови при поступлении выявлены: лейкоцитоз ($22,0 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез (91%), повышение СОЭ (15 мм/ч). Анализ мочи был без патологических изменений. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки была выявлена инфильтрация легочной ткани в 6 и 7 сегментах левого легкого. В околоносовых пазухах патологических изменений не выявлено.

На фоне проводимой терапии в течении 2 дней лихорадка снизилась до $38,0^\circ\text{C}$, однако появились и стали нарастать признаки дыхательной недостаточности I степени. При контрольной рентгенографии органов грудной клетки инфильтрация легочной ткани выросла и выявлялась в 5, 6, 7, 8 сегментах слева. Из-за отрицательной динамики с целью интенсивного наблюдения пациент был переведен в палату интенсивной терапии, где проводили неинвазивную вентиляцию легких, антибактериальную терапию меропенемом и амикацином.

Через 2 дня терапии продолжали сохраняться субфебрильная лихорадка, слабость, одышка, выросла дыхательная недостаточность до II степени. При контрольной рентгенографии органов грудной клетки отмечено усиление инфильтрации легочной ткани в 5, 6, 7, 8 сегментах слева, а также появление инфильтративных изменений в 5-7 сегментах справа. Результаты контрольных общего клинического анализа крови – лейкоцитоз $8,4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез (71%), повышение СОЭ (30 мм/ч). В мокроте выделен зеленящий стрептококк.

В связи с неэффективностью проводимой антибактериальной терапии, прогрессирующим характером поражения легких, а также нарастанием дыхательной недостаточности проведен врачебный консилиум с участием врача-инфекциониста.

Учитывая рецидивирующий характер течения острого респираторного заболевания, различные клинические варианты каждого рецидива (ринофарингит, ринофаринготонзиллит и конъюнктивит, пневмония), наличие проявлений общей инфекционной интоксикации, подострую фебрильную лихорадку волнообразного типа, генерализованную лимфаденопатию, конъюнктивит, ринит, фарингит, бронхит, пневмонию, а также тонзиллит и конъюнктивит, отсутствие выделения патогенных бактерий в мокроте и неэффективность комбинаций антибиотиков, было высказано предположение об аденовирусной этиологии заболевания, рецидивирующем его течении и вирусно-бактериальном характере поражения легочной ткани.

Решением консилиума схема антибактериальной терапии была оставлена прежняя, а в лечение больного была добавлена противовирусная терапия.

На консилиум были представлены и проанализированы результаты лабораторных исследований, выполненных в предыдущие госпитализации. В том числе, общего клинического анализа крови (таблица 18).

При сопоставлении гематологических и клинических данных, обращает на себя внимание, что при первой госпитализации по поводу «ринофарингита» не был учтен эпидемиологический анамнез. Так как пациент был курсантом первого курса (новый сформированный коллектив), ОРЗ у него с высокой вероятностью было аденовирусной этиологии. Для клинического подтверждения этого нужно было обратить внимание на другие синдромы, а также на отсутствие клинико-эпидемиологических критериев конкурентного заболевания. В конце первой госпитализации перед выпиской по результатам общего клинического анализа крови выявлен относительный лимфоцитоз (45%), что косвенно указывает на реакцию лимфоидной ткани и, вероятно, свидетельствует о персистенции аденовируса и возможности развития рецидива заболевания.

Таблица 18 – Показатели общего клинического анализа крови больного аденовирусной инфекцией (пример №2) в динамике заболевания

	1 эпизод		2 эпизод			3 эпизод	
	08.11	15.11	28.11	03.12	06.12	11.12	15.12
Дата	08.11	15.11	28.11	03.12	06.12	11.12	15.12
День болезни	1	9	21	26	29	34	36
Лейкоциты, $10^9/л$	5,9	6,8	4,7	5,3	-	22,0	8,4
ЭФ, %	5	2	3	6	-	0	1
НФ, %	47	48	42	40	-	91	71
ЛЦ, %	35	45	46	45	-	3	22
МЦ, %	12	5	8	8	-	5	6
СОЭ, мм/ч	5	4	20	17	8	15	30

Примечание: ЭФ – эозинофилы, НФ – нейтрофилы, ЛЦ – лимфоциты, МЦ – моноциты, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Во время второй госпитализации, не были учтены факт повторного характера ОРВИ, диагностическая значимость лимфаденопатии, конъюнктивита, а также развитие казеозного тонзиллита только на 5 день болезни. Это, наряду с эпидемическими данными, прямо указывает на аденовирусную этиологию ОРЗ. Более того, ошибочно была диагностирована «Ангина». Развитие тонзиллита на 5 день болезни, наряду с отсутствием в крови лейкоцитоза, палочкоядерного нейтрофиллеза и гемолитического стрептококка при посеве с миндалин исключают диагноз стрептококкового тонзиллита – «Ангины». Ошибочно также был назначен индуктор раннего интерферона – тилорон. Повторный эпизод заболевания может свидетельствовать о наличии иммунодефицитного состояния у пациента и, соответственно, заведомой неэффективности иммуностимулирующей терапии.

Предположение об аденовирусной этиологии предыдущих ОРВИ, а также пневмонии, было подтверждено 5-кратным выделением аденовирусов 7-го серотипа. По 2 раза (при поступлении и выписке) аденовирусы были выделены из

носоглотки во время первой и второй госпитализации, соответственно, а также из бронхоальвеолярного лаважа – во время третьей госпитализации по поводу пневмонии. Ретроспективное серологическое исследование парных сывороток крови в РСК выявило диагностическое нарастание в первых четырех сыворотках титров антител к аденовирусам 1/10–1/40–1/160–1/320, соответственно. В пятой сыворотке крови, взятой у больного во время третьей госпитализации по поводу пневмонии, обнаружено снижение титра специфических антител до 1/10. Вероятно, это связано с истощением специфического иммунитета и косвенно могло привести к развитию специфического осложнения. Связь всех эпизодов аденовирусной инфекции между собой подтверждена выделением аденовирусов одного и того же 7-го серотипа как при поступлении, так и при выписке при исключении альтернативных возбудителей. Вирусологические, серологические, а также бактериологические исследования на другие вероятные возбудители пневмоний, положительных результатов не дали. Это свидетельствует о моноэтиологическом характере всех эпизодов этого заболевания.

Таким образом, данные таблицы 17, а также клинический пример, наглядно показывают, что аденовирусная инфекция может иметь как затяжное, так и рецидивирующее течение. Клинические варианты отдельных эпизодов заболевания (рецидивов) могут отличаться друг от друга. В таких случаях для ранней диагностики АДВИ необходимо учитывать эпидемиологические данные (вновь сформированный коллектив военнослужащих), анамнестические (повторный эпизод острого респираторного заболевания), а также клинические данные – наличие респираторных и других синдромов, характеризующих поражение лимфоидной ткани (лимфаденопатия, тонзиллит).

4.4. Осложнения аденовирусных заболеваний у военнослужащих: структура и частота развития

По данным исследователей осложнения ОРВИ, в том числе аденовирусных заболеваний и гриппа, характеризуются многообразием. Их разделяют по патогенезу на первично вирусные (вирусоспецифические), вторичные бактериальные и токсические [183]. Осложнения также можно разделить на инфекционные (вирусоспецифические и активация условно-патогенной флоры), геморрагические и токсическо-аллергические. Токсико-аллергические осложнения могут развиваться как следствие воздействия инфекционных агентов, так и могут быть следствием проводимой лекарственной терапии [13].

В ходе исследования определили частоту развития различных осложнений и общее количество осложнений у военнослужащих при наиболее актуальных для военнослужащих ОРВИ – аденовирусных заболеваниях и гриппе, а также оценили достоверность различия частоты встречаемости этих осложнений.

Структура и частота (%) осложнений у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом представлены в таблице 19.

При сравнительном анализе различий частоты встречаемости случаев того или иного осложнения выявлено, что при аденовирусной инфекции достоверно чаще, чем при гриппе, регистрируются такие инфекционные осложнения как пневмония (16,8% против 8,3%, $p < 0,05$), синусит (31,6% против 18,6%, $p < 0,05$) и отит (3,4% против 1,0%, $p < 0,05$). Это косвенно может свидетельствовать в пользу специфического характера этих осложнений. Тропность аденовирусов к легочной ткани определяет достоверно более частое развитие пневмоний. Лимфотропность аденовирусов и воспаление лимфоидной ткани носоглотки с нарушением пневматизации околоносовых пазух и проходимости евстахиевой трубы при аденовирусных заболеваниях являются существенными факторами активации условно-патогенной бактериальной флоры, что клинически может проявляться более частым развитием синуситов и отитов. Одинаково низкая частота активации герпетической инфекции (HSV-инфекции) при аденовирусных инфекциях и

гриппе, вероятно, свидетельствует о незначительной роли в развитии осложнений фактора развивающегося иммунодефицита.

Таблица 19 – Структура и частота (%) осложнений аденовирусных заболеваний и гриппа

Осложнения		Аденовирусная инфекция (n=1622)	Грипп (n=1095)
Инфекционные	Пневмония	16,8*	8,3
	Синусит	31,6*	18,6
	Отит	3,4*	1,0
	HSV-инфекция	2,6	2,6
	Паратонзиллит	0,1	0,2
Геморрагические	Тромбоцитопения	0,3	-
	Геморрагический васкулит	0,1	-
	Носовые кровотечения	0,5	2,0**
Токсико-аллергические	Миокардиопатия	0,5	-
	Нефропатия	0,1	0,1
	Токсикодермия/крапивница	0,1	0,7**

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с гриппом; ** – $p < 0,05$ по сравнению с аденовирусными заболеваниями

Таким образом, аденовирусные заболевания у военнослужащих характеризуются наряду с более длительным течением поражений респираторного тракта, наличием нереспираторных синдромов поражения лимфоидной ткани и ретикулоэндотелиальной системы, а также затяжным и рецидивирующим течением, большей частотой развития инфекционных осложнений, которые, вероятно, имеют вирусоспецифический характер. Это

определяет, наряду с эпидемической актуальностью аденовирусных инфекций, клиническую значимость аденовирусных заболеваний.

4.5. Клиническая картина аденовирусных заболеваний различной степени тяжести

Кроме характеристики частоты встречаемости и длительности симптомов и синдромов аденовирусных заболеваний, провели сравнение частоты встречаемости и продолжительности симптомов и синдромов у военнослужащих больных аденовирусными заболеваниями легкой, средней и тяжелой степенями тяжести. Степень тяжести определяли по выраженности лихорадочной реакции и синдрома общей инфекционной интоксикации, наличию и характеру осложнений и критических состояний [51, 183].

Максимальная выраженность лихорадочной реакции, длительность (в днях) синдрома общей инфекционной интоксикации, общая продолжительность лихорадочной реакции, а также фебрильной лихорадки при аденовирусных заболеваниях различной степени тяжести представлены в таблице 20.

При средней степени тяжести аденовирусного заболевания максимальная выраженность лихорадки была достоверно выше, чем при легкой ($39,0 \pm 0,59^\circ\text{C}$ против $37,5 \pm 0,37^\circ\text{C}$, $p < 0,05$), а при тяжелой – достоверно выше, чем при легкой и средней ($40,1 \pm 0,36^\circ\text{C}$ против $37,5 \pm 0,37^\circ\text{C}$ и $39,0 \pm 0,59^\circ\text{C}$, соответственно, $p < 0,05$). При аденовирусных заболеваниях легкой, средней и тяжелой степенях тяжести общая длительность лихорадочной реакции достоверно не различалась и составила $5,8 \pm 0,61$, $4,9 \pm 0,14$ и $5,5 \pm 0,35$ дней, соответственно ($p > 0,05$). Длительность фебрильной лихорадки при средней и тяжелой степени тяжести также не отличалась и составила соответственно $3,0 \pm 0,08$ против $3,8 \pm 0,25$ дней ($p > 0,05$).

Таблица 20 – Максимальная выраженность ($M \pm SD$, °C), продолжительность (в днях) синдромов лихорадки и общей инфекционной интоксикации у больных аденовирусными заболеваниями легкой, средней и тяжелой степени тяжести

Критерий	Степень тяжести		
	Легкая (n=232)	Средняя (n=1157)	Тяжелая (n=148)
	1	2	3
Максимальная выраженность лихорадки, °C	37,5±0,37	39,0±0,59*	40,1±0,36* **
Длительность лихорадки >37,0°C, дни	5,8±0,61	4,9±0,14	5,5±0,35
Длительность лихорадки >38,0°C, дни	-	3,0±0,08	3,8±0,25
Длительность синдрома ОИИ, дни	5,0±0,39	4,7±0,13	6,8±0,61*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с легкой степенью; ** – $p < 0,05$ по средней степени тяжести

При тяжелой степени тяжести длительность проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации была достоверно больше, чем при легкой и средней степени тяжести, и составила $6,8 \pm 0,61$ против $5,0 \pm 0,39$ и $4,7 \pm 0,13$ дня, соответственно ($p < 0,05$). Эти факты свидетельствуют в пользу того, что тяжесть аденовирусного заболевания можно определить по выраженности лихорадочной реакции, но не по общей длительности. Только при тяжелой степени тяжести отмечена большая длительность проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации, что, вероятно, связано с развившимися осложнениями.

Дополнительно определили частоту встречаемости и длительность респираторных синдромов, а также достоверность различия этих показателей при аденовирусных заболеваниях легкой, средней и тяжелой степенях тяжести.

Частота встречаемости респираторных синдромов при аденовирусных заболеваниях легкой, средней и тяжелой степени тяжести представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Частота встречаемости (%) синдромов поражения респираторного тракта при аденовирусных заболеваниях легкой, средней и тяжелой степени тяжести

Синдромы поражения респираторного тракта	Степень тяжести		
	Легкая (n=232)	Средняя (n=1157)	Тяжелая (n=148)
	1	2	3
Ринит	96,1%	96,0%	92,3%
Фарингит	100,0%	99,3%	99,3%
Ларингит	9,9%	8,8%	10,5%
Трахеит	12,1%	15,4%	7,6%*
Бронхит	24,6%	19,8%	43,4**

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с легкой и средней степенью тяжести

Сравнительный математико-статистический анализ частоты встречаемости синдромов поражения респираторного тракта показал, что при тяжелой степени тяжести, в отличие от легкой и средней, достоверно реже выявляли трахеит (7,6% против 12,1% и 15,4%, соответственно, $p < 0,05$) и достоверно чаще бронхит (43,4% против 24,6% и 19,8%, соответственно, $p < 0,05$). Это, возможно, связано с развитием бронхопневмонии. Так как поражение легочной ткани сопровождается выбросом биологически активных веществ, в том числе провоспалительных цитокинов, пневмонии могут сопровождаться гиперпиретической лихорадкой и выраженными проявлениями общей инфекционной интоксикации, которые также характеризуют тяжелую степень тяжести острого респираторного заболевания [51].

Длительность синдромов поражения респираторного тракта у больных аденовирусными заболеваниями легкой, средней и тяжелой степени тяжести представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Длительность ($M \pm SD$, дни) синдромов поражения респираторного тракта при аденовирусных заболеваниях легкой, средней и тяжелой степеней тяжести

Синдромы поражения респираторного тракта	Степень тяжести		
	Легкая (n=232)	Средняя (n=1157)	Тяжелая (n=148)
	1	2	3
Ринит	7,3±0,37	6,4±0,16	7,7±0,52
Фарингит	5,3±0,34	5,2±0,13	5,5±0,34
Ларингит	6,9±0,95*	5,0±0,32	4,6±0,63
Трахеит	6,2±0,89	3,9±0,22**	5,4±1,07
Бронхит	8,8±0,61	7,2±0,35	10,8±1,35***

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со средней и тяжелой степенями тяжести; ** – $p < 0,05$ по сравнению с легкой и тяжелой степенями тяжести; *** – $p < 0,05$ по сравнению с легкой и средней степенями тяжести.

Сравнительный анализ длительности респираторных синдромов при аденовирусных заболеваниях легкой, средней и тяжелой степенях тяжести показал, что длительность ринита и фарингита достоверно не различалась и составила для ринита 7,3±0,37, 6,4±0,16 и 7,7±0,52 дней ($p > 0,05$), а для фарингита – 5,3±0,34, 5,2±0,13 и 5,5±0,34 дней, ($p > 0,05$), соответственно.

Длительность ларингита при легкой степени тяжести оказалась достоверно большей, чем при средней (6,9±0,95 против 5,0±0,32 дня, $p < 0,05$) и тяжелой (6,9±0,95 против 4,6±0,63 дня, $p < 0,05$) степенях тяжести. Длительность трахеита при средней степени тяжести по результатам исследования была достоверно меньшей, чем при легкой (3,9±0,22 против 6,2±0,89 дня, $p < 0,05$) и тяжелой (3,9±0,22 против 5,4±1,07 дня, $p < 0,05$) степенях тяжести. Ранее было отмечено, что бронхит достоверно чаще был выявлен при тяжелой степени тяжести, чем при легкой и средней степенях тяжести аденовирусных заболеваний. При

сравнительном анализе продолжительности бронхита его длительность при тяжелой степени тяжести также оказалась большей, чем при легкой ($10,8 \pm 1,35$ против $8,8 \pm 0,61$ дня, $p < 0,05$) и средней ($10,8 \pm 1,35$ против $7,2 \pm 0,35$ дня, $p < 0,05$) степенях тяжести.

Таким образом, из респираторных синдромов только частота и длительность синдрома бронхита, наряду с выраженностью лихорадки и длительностью проявлений общей инфекционной интоксикации, могут являться критериями тяжелой степени тяжести.

Одним из критериев оценки тяжести течения острых респираторных вирусных инфекций, в том числе аденовирусных заболеваний, по мнению большинства авторов, является развитие осложнений [33, 45, 148, 154, 182]. В ходе исследования была определена частота развития осложнений при аденовирусных заболеваниях легкой, средней и тяжелой степенях тяжести, а также проведен сравнительный математико-статистический анализ достоверности различия частоты их развития при различных степенях тяжести.

Частота развития (%) осложнений у больных с аденовирусными заболеваниями легкой, средней и тяжелой степени тяжести представлена в таблице 23.

При анализе частоты встречаемости развития пневмонии у больных аденовирусными заболеваниями обращает на себя внимание, что при легкой степени тяжести течения частота осложненного пневмонией течения составила 9,5%, что сопоставимо с частотой развития пневмоний при гриппе средней и тяжелой степеней тяжести вместе взятых (9,5% против 8,3%, $p > 0,05$). При средней степени тяжести течения пневмония зарегистрирована достоверно чаще, чем при легкой степени (15,3% против 9,5%, $p < 0,05$), а при тяжелой степени тяжести – достоверно чаще, чем при легкой и средней степени тяжести (41,2% против 9,5% и 15,3%, соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 23 – Частота развития (%) осложнений у больных аденовирусными заболеваниями легкой, средней и тяжелой степени тяжести

Осложнения		Степень тяжести		
		Легкая (n=232)	Средняя (n=1158)	Тяжелая (n=148)
Инфекционные	Пневмония	9,5	15,3*	41,2**
	Синусит	28,0	32,5	31,8
	Отит	2,2	3,9	2,0
	HSV-инфекция	1,7	2,6*	4,1**
	Паратонзиллит	-	0,1	0,7**
Геморрагические	Тромбоцитопения	-	0,3	0,7**
	Геморрагический васкулит	-	0,1	-
	Носовые кровотечения	-	0,7	-
Токсические	Миокардиопатия	0,4	0,4	2,0**
	Нефропатия	-	-	0,7**
	Токсикодермия/крапивница	-	0,2	-

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с легкой степенью тяжести; ** – $p < 0,05$ по сравнению с легкой и средней степенями тяжести.

Частота зарегистрированных синуситов при аденовирусных заболеваниях легкой, средней и тяжелой степенях тяжести течения была сопоставима и составила 28,0%, 32,5% и 31,8%, соответственно ($p > 0,05$). Это косвенно свидетельствует о том, что синусит является не осложнением аденовирусного заболевания, а случайной находкой уже имеющегося воспаления слизистой оболочки околоносовых пазух. Таким образом, наличие синусита не может являться критерием оценки степени тяжести аденовирусного заболевания.

Клиническая активация герпесвирусной (HSV1) инфекции в виде кожно-слизистой формы лабиального герпеса зарегистрирована при средней степени тяжести достоверно чаще, чем при легкой (2,6% против 1,7%, $p < 0,05$), при

тяжелой – достоверно чаще, чем при легкой и средней степени тяжести, соответственно (4,1% против 1,7% и 2,6%, $p < 0,05$). Это, вероятно, связано с выраженностью угнетения иммунитета и закономерно отражает тяжесть течения инфекционного процесса.

Только при тяжелой степени тяжести аденовирусного заболевания достоверно чаще, чем при легкой и средней степенях тяжести, зарегистрированы тромбоцитопения (0,7% против 0,0% и 0,3%, соответственно, $p < 0,05$), миокардиопатия (2,0% против 0,4% и 0,4%, соответственно, $p < 0,05$) и нефропатия (0,7% против 0,0% и 0,0% соответственно, $p < 0,05$). Этот факт можно связать с развитием полиорганной недостаточности, с влиянием бактериальных токсинов при присоединении бактериальной флоры, а также с гипоксемией вследствие развития полисегментарной пневмонии. Необходимо также учесть влияние проводимой терапии, зачастую носящей при тяжелом течении характер полипрагмазии.

Таким образом, прямыми критериями для оценки степени тяжести течения аденовирусного заболевания могут быть выраженность лихорадочной реакции, длительность синдрома общей инфекционной интоксикации и бронхита, наличие осложнений в виде пневмонии, косвенными – клиническая активации герпесвирусной инфекции, тромбоцитопения, миокардиопатия и нефропатия.

4.6. Особенности клинического течения аденовирусных заболеваний, вызванных аденовирусами эпидемически значимых серотипов

В исследованиях G.C. Gray и др. (2007 г.) была показана связь тяжести течения аденовирусной инфекции с генотипом аденовирусов [310]. Особенно отмечают наличие тяжелого, порой фатального течения, аденовирусной инфекции нижних дыхательных путей у пациентов, у которых были выделены и типированы аденовирусы 7-го серотипа [390]. С учетом полученных данных о частоте выделения аденовирусов различных серотипов и генотипов, ретроспективно были

сформированы репрезентативные группы больных аденовирусными заболеваниями, вызванных эпидемически значимыми аденовирусами 3, 4 и 7 серотипов [239, 240]. Ретроспективно были проанализированы частота встречаемости клинических признаков и их длительность в группах сравнения. Всего изучено 307 случаев аденовирусных заболеваний, при этиологической верификации которых были серотипированы аденовирусы (АДВ), в том числе 63 случая аденовирусных заболеваний вызванных АДВ 3 серотипа, 150 случаев – АДВ 4 серотипа, 94 случая – АДВ 7 серотипа.

По характеру начала аденовирусные заболевания, вызванные 3, 4 и 7 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.

Рассчитаны средние значения выраженности проявлений общей инфекционной интоксикации (в баллах) и лихорадки (в °C), а также длительность (в днях) симптомов общей инфекционной интоксикации, фебрильной лихорадки и общая длительность лихорадочной реакции при аденовирусных заболеваниях, вызванных эпидемически значимыми серотипами.

Средние значения выраженности общей инфекционной интоксикации (в баллах) и лихорадки ($t^{\circ}\text{C}$, $M\pm SD$), длительности (в днях, $M\pm SD$) синдромов общей инфекционной интоксикации (СОИИ) и лихорадки при аденовирусных заболеваниях, вызванных аденовирусами 3, 4 и 7 серотипами представлены в таблице 24.

При сравнительной оценке длительности и выраженности общих инфекционных проявлений (синдромов общей инфекционной интоксикации и лихорадки) выявлено, что при аденовирусных заболеваниях, вызванных аденовирусами 4 и 7 серотипов достоверно больше, чем при аденовирусных заболеваниях, вызванных аденовирусами 3 серотипа, была максимальная температура ($39,1\pm 0,71^{\circ}\text{C}$ и $39,0\pm 0,76^{\circ}\text{C}$ против $38,7\pm 0,82^{\circ}\text{C}$, соответственно, $p<0,05$), а также достоверно дольше сохранялась фебрильная лихорадка – $3,5\pm 1,41$ дня и $3,7\pm 1,09$ против $2,7\pm 1,41$ дня, соответственно ($p<0,05$). Выраженность (в

баллах), длительность (в днях) проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации, а также общая длительность лихорадки (в днях) достоверно в сравниваемых группах не различались.

Таблица 24 – Средние значения ($M \pm SD$) выраженности СОИИ (в баллах) и лихорадки ($t^{\circ}C$), длительности (в днях) синдромов общей инфекционной интоксикации (СОИИ) и лихорадки при аденовирусных заболеваниях, вызванных аденовирусами 3, 4 и 7 серотипами

Критерий	Серотип аденовируса		
	3 серотип (n=63)	4 серотип (n=150)	7 серотип (n=94)
Выраженность СОИИ (баллы)	2,7±1,29	2,4±1,07	2,8±1,30
Длительность СОИИ (дни)	5,3±4,60	5,2±4,16	5,7±4,41
Температура ($^{\circ}C$) максимальная,	38,7±0,82	39,1±0,71*	39,0±0,76*
Длительность фебрильной ($t > 38^{\circ}C$) лихорадки, в днях	2,7±1,41	3,5±1,41*	3,7±1,09*
Общая длительность лихорадки ($t > 37^{\circ}C$), в днях	6,4±3,33	5,6±3,19	6,7±3,67

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с аденовирусными заболеваниями, вызванными аденовирусами 3 серотипа.

Выявленные различия могут быть связанные, с одной стороны, с более выраженной пролиферативной активностью аденовирусов 4 и 7 серотипов и более частым развитием осложнений, с другой стороны, – с более выраженной ответной иммунной реакцией макроорганизма, что требует последующей проверки.

Для проверки гипотезы, выдвинутой ранее, оценили и сравнили частоту и среднюю длительность респираторных синдромов и синдромов поражения других (нереспираторных) органов и тканей, а также частоту развития осложнений при

аденовирусных заболеваниях, вызванных наиболее часто выделяемыми серотипами аденовирусов.

Частота выявления (%) и длительность (в днях, $M \pm SD$) респираторных синдромов при ОРЗ, вызванных аденовирусами 3, 4 и 7 серотипов представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Частота выявления (%) и длительность ($M \pm SD$, дни) респираторных синдромов при ОРВИ, вызванных аденовирусами 3, 4 и 7 серотипов

Синдромы и симптомы	Серотип аденовируса (количество наблюдений, n)		
	3 серотип (n=63)	4 серотип (n=150)	7 серотип (n=94)
Ринит	81,0% 6,6±4,43	65,3%* 6,6±4,56	83,0% 7,5±5,36
Фарингит	68,3% 5,5±3,75	58,3% 5,2±2,88	76,6%** 6,2±1,71
Ларингит	15,8% 4,4±1,74	5,3%*** 3,2±1,49	5,3%*** 7,2±1,87**
Трахеит	6,4% 4,0±2,23	8,6% 3,2±1,72	6,4% 4,8±3,37
Бронхит	25,4% 7,6±3,79	20,0% 7,1±4,15	22,3% 10,1±6,84
Кашель	63,5% 7,3±4,93	60,0% 6,7±4,93	69,1% 8,1±6,54

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с аденовирусными заболеваниями, вызванными аденовирусами 3 и 7 серотипов, ** – $p < 0,05$ по сравнению с аденовирусными заболеваниями, вызванными аденовирусами 4 серотипа, *** – $p < 0,05$ по сравнению с аденовирусными заболеваниями, вызванными аденовирусами 3 серотипа.

При сравнении частоты встречаемости респираторных синдромов при аденовирусных инфекциях, вызванных 3, 4 и 7 серотипами, выявлено, что при аденовирусных заболеваниях, вызванных аденовирусами 7 серотипа, достоверно чаще, чем при аденовирусных заболеваниях, вызванных аденовирусами 4 серотипа, встречались ринит (83,0% против 65,3%, $p < 0,05$) и фарингит (76,6% против 59,3%, $p < 0,05$).

Аденовирусные заболевания, вызванные аденовирусами 3 серотипа, характеризовались достоверно частым, чем при аденовирусных инфекциях, вызванных аденовирусами 4 и 7 серотипов, развитием ларингита (15,8% против 5,3% и 5,3%, соответственно, $p < 0,05$). Однако, в случаях аденовирусных инфекций, вызванных аденовирусами 7 серотипа, когда был диагностирован ларингит, длительность его была достоверно большей, чем при аденовирусных инфекциях, вызванных аденовирусами 4 серотипа ($7,2 \pm 1,87$ дней против $3,2 \pm 1,49$, $p < 0,05$).

Обращает на себя внимание, что при аденовирусных заболеваниях, вызванных аденовирусами 7 серотипа, имеется тенденция к более длительному, чем при других анализируемых АДВИ, течению других респираторных синдромов (ринит, фарингит, трахеит, бронхит) и кашля. Это может быть связано с более длительной репликацией аденовирусов 7 серотипа в эпителиальных клетках дыхательных путей.

Аденовирусы разных серотипов, помимо длительности репликации в эпителиальных клетках респираторных органов, могут различаться также тропностью к различным нереспираторным тканям и органам. Частота выявления (%) нереспираторных синдромов (конъюнктивит, тонзиллит, лимфаденопатия, энтерит, мезаденит, увеличение печени и селезенки, экзантема) при ОРЗ, вызванных аденовирусами 3, 4 и 7 серотипов представлена в таблице 26.

Таблица 26 – Частота выявления (%) нереспираторных синдромов при ОРЗ, вызванных аденовирусами 3, 4 и 7 серотипами

Синдром	Серотип аденовируса (количество наблюдений, n)		
	3 серотип (n=63)	4 серотип (n=150)	7 серотип (n=94)
Конъюнктивит	27,0%	21,3%	20,2%
Тонзиллит	46,0%	39,3%	53,2% ***
Лимфаденопатия	57,1%	47,3%	58,5% ***
Энтерит	11,1% *	3,3%	4,3%
Мезаденит	4,8% *	1,3%	1,1%
Увеличение печени	11,1%	2,7% **	9,6%
Увеличение селезенки	3,2%	0,7%	5,3% ***
Экзантема	9,5% *	3,3%	3,2%

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с аденовирусными заболеваниями, вызванными аденовирусами 4 и 7 серотипов; ** – $p < 0,05$ по сравнению с аденовирусными заболеваниями, вызванными аденовирусами 3 и 7 серотипов; *** – $p < 0,05$ по сравнению с АДВИ, вызванными аденовирусами 4 серотипа.

При сравнительном математико-статистическом анализе частоты регистрации нереспираторных синдромов при аденовирусных заболеваниях, вызванных аденовирусами 3, 4 и 7 серотипов, выявили, что конъюнктивит одинаково часто развивался при аденовирусных инфекциях, вызванной аденовирусами 3, 4 и 7 серотипов (27,0%, 21,3% и 20,2% соответственно, $p > 0,05$).

При аденовирусных инфекциях, вызванных аденовирусами 7 серотипа, достоверно чаще, чем при АДВИ, вызванной аденовирусами 4 серотипа, наблюдали тонзиллит (53,2% против 39,3%, $p < 0,05$) и лимфаденопатию (58,5% против 47,3%, $p < 0,05$).

Энтерит и мезаденит достоверно чаще зарегистрирован при аденовирусных инфекциях, вызванных аденовирусами 3 серотипа, чем при АДВИ, вызванных аденовирусами 4 и 7 серотипов. Частота выявления составила для энтерита 11,1% против 3,3% и 4,3% ($p < 0,05$), для мезаденита – 4,8% против 1,3% и 1,1% ($p < 0,05$), соответственно.

Увеличение печени достоверно чаще наблюдали при аденовирусных инфекциях, вызванных аденовирусами 3 и 7 серотипов, чем при аденовирусных заболеваниях, вызванных аденовирусами 4 серотипа (11,1% и 9,6% против 2,7%, соответственно, $p < 0,05$).

Увеличение селезенки достоверно чаще отмечено при аденовирусных инфекциях, вызванных аденовирусами 7 серотипа, чем при АДВИ, вызванных аденовирусами 4 серотипа (5,3% против 0,7%, $p < 0,05$).

Экзантема достоверно чаще была выявлена при аденовирусных инфекциях, вызванных аденовирусами 3 серотипа, чем при АДВИ, вызванных аденовирусами 4 и 7 серотипа (9,5% против 3,3% и 3,2%, $p < 0,05$).

Таким образом, выявленные достоверные различия в частоте выявления поражения нереспираторных органов могут косвенно указывать на селективную тропность аденовирусов различных серотипов. Так аденовирусы 3 серотипа, вероятно, обладают большей тропностью к эпителиальным клеткам тонкой кишки. Возможно, что они при заглатывание выделений из носоглотки поражают энтероциты с развитием энтерита, а лимфогенная диссеминация в регионарные лимфатические узлы вызывает мезаденит. Увеличение печени, по всей видимости, обусловлено гематогенной диссеминацией аденовирусов из желудочно-кишечного тракта в печень и их захватыванием тканевыми макрофагами (клетками Купфера). Лимфотропность аденовирусов 7 серотипа проявляется большей частотой регистрации тонзиллита, шейной лимфаденопатией и, вследствие гематогенной диссеминации из лимфоидной ткани носоглотки, увеличением не только печени, но и селезенки.

Лимфотропность аденовирусов, особенно 7 серотипа, может определять не только развитие острых тонзиллитов, шейной лимфаденопатии, но и поражение

других лимфоидных образований носоглотки (боковых валиков глотки, трубных миндалин, аденоидов и т.д.). Последнее неминуемо может привести к развитию регионарных осложнений – отитов, тубоотитов и синуситов [40, 58]. Для проверки этой гипотезы определили частоту и достоверность различия частоты развития при аденовирусных заболеваниях наиболее часто встречаемых осложнений – пневмония, синуситы, отит и тубоотит.

Частота регистрации (%) осложнений при аденовирусных заболеваниях, вызванных эпидемически значимыми аденовирусами 3, 4 и 7 серотипов представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Частота регистрации (%) осложнений при аденовирусных заболеваниях, вызванных аденовирусами 3, 4 и 7 серотипов

Осложнения		Серотип аденовируса (количество наблюдений, n)		
		3 серотип (n=63)	4 серотип (n=150)	7 серотип (n=94)
Пневмония		19,1%	14,7%	20,2%
Синусит	всего	34,9%	34,7%	44,9%*
	в т.ч. гнойный	31,8	28,7%	41,5%*
Отит		4,8%	4,7%	4,3%
Активация HSV-инфекции		3,2%	1,3%	3,2%

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с аденовирусными заболеваниями, вызванными аденовирусами 3 и 4 серотипов.

Сравнительный статистический анализ частоты развития наиболее значимых осложнений показал, что при аденовирусных инфекциях, вызванных аденовирусами 7 серотипа, достоверно чаще, чем при АДВИ, вызванных

аденовирусами 3 и 4 серотипов, развиваются синуситы (44,9% против 34,9% и 34,7%, соответственно, $p < 0,05$). Это косвенно может свидетельствовать о высокой лимфотропности аденовирусов 7 серотипа. К тому же, поражение лимфоидной ткани может неблагоприятно сказываться на местном и общем иммунитете. Этот факт подтверждается достоверно большей частотой развития гнойных синуситов при аденовирусных инфекциях, вызванных аденовирусами 7 серотипа, по сравнению с аденовирусными заболеваниями, вызванными аденовирусами 4 серотипа (41,5% против 28,7%, $p < 0,05$). Для АДВИ, вызванной аденовирусами 7 серотипа, характерна также тенденция к увеличению частоты регистрации пневмоний (20,2% против 14,7%, $p > 0,05$) и клинической активации лабиальной герпесвирусной инфекции (3,2% против 1,3%, $p > 0,05$).

Лимфотропность аденовирусов, их интеграция в лимфатические клетки, а также длительная регенерация лимфоидной ткани могут обуславливать развитие затяжного и рецидивирующего течения. Для выявления этого свойства определили частоту развития затяжного и рецидивирующего течения аденовирусных заболеваний, вызванных эпидемически значимыми серотипами аденовирусов.

Частота (%) острого циклического, затяжного и рецидивирующего течения ОРЗ, вызванных аденовирусами 3, 4 и 7 серотипов представлена в таблице 28.

Сравнительный статистический анализ характера течения заболеваний, вызванных эпидемически значимыми серотипами, показал, что при АДВИ, вызванной аденовирусами 3, 4 и 7 серотипов, острое циклическое течение зарегистрировали в 82,5%, 78,0% и 77,6% случаев, соответственно ($p > 0,05$). Затяжное течение заболеваний достоверно чаще наблюдали при аденовирусных заболеваниях, вызванных аденовирусами 3 серотипа, по сравнению с АДВИ 4 и 7 серотипов (15,9% против 9,3% и 10,6% случаев, соответственно $p < 0,05$). Рецидивирующее течение аденовирусных заболеваний достоверно чаще развивалось при аденовирусной инфекции, вызванной аденовирусами 4 и 7 серотипов, чем при выявлении 3 серотипа, – 12,6% и 11,7% против 1,6%, соответственно ($p < 0,05$). Это может быть связано с более выраженной

лимфотропностью аденовирусов 4 и 7 серотипов и, соответственно, длительной персистенцией этих аденовирусов в лимфоидной ткани.

Таблица 28 – Частота (%) острого циклического, затяжного и рецидивирующего течения ОРЗ, вызванных аденовирусами 3, 4 и 7 серотипов

Характер течения	Серотип аденовируса (количество наблюдений, n)		
	3 серотип (n=63)	4 серотип (n=150)	7 серотип (n=94)
Острое циклическое	82,5%	78,0%	77,6%
Острое затяжное	15,9%*	9,3%	10,6%
Рецидивирующее	1,6%	12,6%**	11,7%**

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению АДВИ, вызванными аденовирусами 4 и 7 серотипов; ** – $p < 0,05$ по сравнению с АДВИ, вызванных аденовирусами 3 серотипа.

Таким образом, выявленные различия в частоте встречаемости и длительности фебрильной лихорадки, некоторых респираторных и нереспираторных синдромов, а также частоты встречаемости осложненного и рецидивирующего течения у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом позволяют сделать вывод об селективной лимфотропности аденовирусов. Наличие признаков поражения лимфоидной ткани позволяют клинически диагностировать аденовирусную инфекцию, определить план лабораторной диагностики и терапии, а также определить прогноз. Клинические особенности аденовирусных заболеваний, вызванных эпидемически значимыми серотипами, также можно использовать в целях клинической диагностики, определения прогноза развития пневмоний и рецидивирующего течения.

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У МОЛОДЫХ ЛИЦ С АДЕНОВИРУСНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В ходе стационарного обследования и лечения больных аденовирусными заболеваниями молодых лиц из числа военнослужащих применяли различные лабораторные (общеклинические, бактериологические, вирусологические, молекулярно-биологические, иммунологические), инструментальные (рентгенологические, электрофизиологические) и инвазивные (лечебно-диагностические пункции) методы исследования. Такое обследование было направлено на выявление степени и характера воспаления, изменений некоторых показателей иммунитета, а также на выявление осложнений, этиологическую верификацию диагноза и контроль выздоровления. Объем накопленных данных позволил ретроспективно изучить особенности изменений гематологических и иммунологических показателей при аденовирусных заболеваниях, в том числе в зависимости от степени тяжести, развившихся осложнений, а также оценить результаты бактериологических исследований и информативность применяемых в настоящий момент методов этиологической лабораторной диагностики.

5.1. Гематологические изменения у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом

Наиболее доступным и рутинным лабораторным исследованием, которое проводят для оценки степени выраженности и характера воспаления, является исследование и анализ изменений показателей общего клинического анализа крови. Вместе с тем, на выраженность и характер изменений общего анализа крови может влиять этиология инфекционного заболевания, степень тяжести течения, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний [183]. В ходе

исследования были оценены особенности гематологических изменений у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом, а также их зависимость от степени тяжести течения аденовирусной инфекции, наличия или отсутствия осложнений. Гематологические показатели оценивали в периоде разгара заболевания (I точка, первые 5 дней от начала заболевания) и в периоде ранней реконвалесценции (II точка, 6-10 день от начала заболевания). При исследовании показателей общего клинического анализа крови особое внимание обычно уделяют показателям «красной крови» (количество эритроцитов и содержание гемоглобина в единице объема крови), клеточному фактору гемостаза (содержание тромбоцитов в единице объема), показателям лейкопоза (общее количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула), а также скорости оседания эритроцитов [33, 148, 182]. При статистической обработке данных рассчитали средние значения каждого показателя общего клинического анализа крови (M) и стандартное отклонение от среднего (SD), а также оценили достоверность различия по t -критерию Стьюдента [131, 163].

Средние значения и стандартное отклонение ($M \pm SD$) показателей общего клинического анализа крови у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом в периоды разгара и ранней реконвалесценции представлены в таблице 29.

При сравнительном математико-статистическом анализе средних значений гематологических показателей выявлено, что в периоде разгара аденовирусных заболеваний, в отличие от гриппа, достоверно меньше содержание гемоглобина ($142,7 \pm 0,34$ г/л против $145,2 \pm 0,38$ г/л, $p < 0,05$), количество тромбоцитов ($214,9 \pm 2,29 \times 10^6$ /л против $225,9 \pm 3,54 \times 10^6$ /л, $p < 0,05$) и относительное количество лимфоцитов ($25,4 \pm 0,31\%$ против $31,2 \pm 0,38\%$, $p < 0,05$). Однако эти показатели не выходят за границы референтных значений нормы. Различия могут быть связаны с более выраженным токсическим влиянием продуктов метаболизма аденовирусов на эритро- и тромбоцитопоз, а также на созревание лимфоцитов.

Таблица 29 – Средние значения ($M \pm SD$) показателей общего клинического анализа крови у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом в периоды разгара и ранней реконвалесценции

Показатель, единицы измерения (норма)	Период болезни	Среднее значение показателей, $M \pm SD$	
		АДВИ (n=1545)	Грипп (n=1095)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ (4,0-5,6)	I	4,8 \pm 0,01	4,8 \pm 0,01
	II	5,0 \pm 0,02	5,1 \pm 0,06
Гемоглобин, г/л (130-170)	I	142,7 \pm 0,34*	145,2 \pm 0,38
	II	142,1 \pm 0,57	143,3 \pm 1,71
Тромбоциты, $\times 10^6/л$ (180-320)	I	214,9 \pm 2,29*	225,9 \pm 3,54
	II	243,8 \pm 3,24	245,0 \pm 6,06
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ (4,0-9,0)	I	8,5 \pm 0,10**	6,7 \pm 0,09
	II	6,6 \pm 0,06**	5,9 \pm 0,07
Эозинофилы, % (0-5)	I	2,1 \pm 0,07**	1,6 \pm 0,07
	II	2,8 \pm 0,08	2,5 \pm 0,08
Палочкоядерные нейтрофилы, % (0-6)	I	4,2 \pm 0,14**	2,4 \pm 0,09
	II	3,1 \pm 0,18**	1,3 \pm 0,09
Сегментоядерные нейтрофилы, % (40-72)	I	63,7 \pm 0,31**	58,6 \pm 0,39
	II	55,0 \pm 0,30**	51,4 \pm 0,36
Лимфоциты, % (18-40)	I	25,4 \pm 0,31*	31,2 \pm 0,38
	II	35,3 \pm 0,30*	39,0 \pm 0,34
Моноциты, % (2-10)	I	7,3 \pm 0,09	7,3 \pm 0,09
	II	7,1 \pm 0,07**	6,7 \pm 0,07
СОЭ, мм/ч (до 10)	I	9,0 \pm 0,24**	6,8 \pm 0,23
	II	8,0 \pm 0,23**	6,1 \pm 0,22

Примечание: * – достоверно меньше по сравнению с гриппом ($p < 0,05$); ** – достоверно больше по сравнению с гриппом ($p < 0,05$)

В остром периоде аденовирусных заболеваний, в отличие от гриппа, отмечено достоверно большее содержание в периферической крови лейкоцитов ($8,5 \pm 0,10 \times 10^9/\text{л}$ против $6,7 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), в том числе относительное количество эозинофилов ($2,1 \pm 0,07\%$ против $1,6 \pm 0,07\%$, $p < 0,05$), палочкоядерных ($4,2 \pm 0,14\%$ против $2,4 \pm 0,09\%$, $p < 0,05$) и сегментоядерных ($63,7 \pm 0,31\%$ против $58,6 \pm 0,39\%$, $p < 0,05$) нейтрофилов. Значения этих показателей также не выходят за границы референтных значений нормы, однако могут свидетельствовать о более выраженной неспецифической клеточной воспалительной реакции при аденовирусных заболеваниях, которая характеризуется преобладанием пролиферации микрофагов, в том числе их незрелых (палочкоядерных) форм. Более выраженная воспалительная реакция при аденовирусной инфекции характеризуется также достоверно большими значениями СОЭ ($9,0 \pm 0,24$ мм/ч против $6,8 \pm 0,23$ мм/ч, $p < 0,05$).

В период ранней реконвалесценции различия средних значений большинства показателей (содержание гемоглобина, абсолютное количество тромбоцитов и лейкоцитов, относительное количество эозинофилов) нивелировались. Это, вероятно, связано с уменьшением интоксикационного синдрома. У больных аденовирусными заболеваниями, в отличие от больных гриппом, сохраняются не выходящие за пределы нормы, но достоверно большие значения абсолютного количества лейкоцитов ($6,6 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ против $5,9 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), палочкоядерных ($3,1 \pm 0,18\%$ против $1,3 \pm 0,09\%$, $p < 0,05$) и сегментоядерных ($55,0 \pm 0,30\%$ против $51,4 \pm 0,36\%$, $p < 0,05$) нейтрофилов, а также большие значения СОЭ ($8,0 \pm 0,23$ мм/ч против $6,1 \pm 0,22$ мм/ч, $p < 0,05$) при более низких относительных показателях лимфоцитов ($35,3 \pm 0,30\%$ против $39,0 \pm 0,34\%$, $p < 0,05$). Такие изменения, вероятно, может свидетельствовать о более длительном течении инфекционного процесса при аденовирусном заболевании. На это, возможно, указывает достоверно большие средние значения относительного содержания моноцитов ($7,1 \pm 0,07\%$ против $6,7 \pm 0,07\%$, $p < 0,05$), которые представляют в периферическом русле свободные тканевые макрофаги.

Таким образом, у больных аденовирусными заболеваниями изменения средних показателей общего анализа крови не выходят за пределы границы нормы, но более выражены, чем при гриппе, что необходимо учитывать при интерпретации результатов общего клинического анализа крови.

5.2. Особенности гематологических изменений при аденовирусных заболеваниях легкой, средней и тяжелой степени тяжести

В связи с выявленными особенностями гематологических изменений при аденовирусных заболеваниях и для проверки гипотезы о влиянии на эритропоэз и образование тромбоцитов токсического компонента определили и статистически сравнили показатели общего анализа крови при аденовирусных заболеваниях легкой, средней и тяжелой степенях тяжести. Обследовано больных легкой степенью тяжести течения аденовирусной инфекции 212, средней – 1157, тяжелой – 148 пациентов.

Средние значения ($M \pm SD$) показателей общего клинического анализа крови у больных аденовирусными заболеваниями легкой, средней и тяжелой степенях тяжести в периоды разгара и ранней реконвалесценции представлены в таблице 30.

Сравнительный статистический анализ гематологических показателей выявил, что в период разгара аденовирусных заболеваний средней степени тяжести, в отличии от легкой, достоверно меньше были средние значения эритроцитов ($4,8 \pm 0,01 \times 10^{12}/л$ против $4,9 \pm 0,03 \times 10^{12}/л$, $p < 0,05$), гемоглобина ($142,2 \pm 0,37$ г/л против $148,3 \pm 0,84$ г/л, $p < 0,05$), тромбоцитов ($214,0 \pm 2,43 \times 10^6/л$ против $239,7 \pm 7,43 \times 10^6/л$, $p < 0,05$), относительного количества эозинофилов ($1,9 \pm 0,07\%$ против $2,8 \pm 0,18\%$, $p < 0,05$), лимфоцитов $24,7 \pm 0,34\%$ против $32,9 \pm 0,73\%$, $p < 0,05$). Однако эти результаты также не выходили за пределы нормальных значений.

Таблица 30 – Средние значения ($M \pm SD$) показателей общего клинического анализа крови у больных аденовирусными заболеваниями легкой, средней и тяжелой степенях тяжести в периоды разгара и ранней реконвалесценции

Показатель, единицы измерения (норма)	Период болезни	Степень тяжести (n – количество наблюдений)		
		Легкая (n=212)	Средняя (n=1157)	Тяжелая (n=148)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ (4,0-5,6)	I	4,9 \pm 0,03	4,8 \pm 0,01*	4,7 \pm 0,04 ^{*,(*)}
	II	5,0 \pm 0,06	5,0 \pm 0,02	4,9 \pm 0,06 ^(*)
Гемоглобин, г/л (130-170)	I	148,3 \pm 0,84	142,2 \pm 0,37*	137,8 \pm 1,22 ^{*,(*)}
	II	147,0 \pm 1,97	142,3 \pm 0,63*	136,7 \pm 1,65 ^{*,(*)}
Тромбоциты, $\times 10^6/л$ (180-320)	I	239,7 \pm 7,43	214,0 \pm 2,43*	201,2 \pm 8,64*
	II	259,0 \pm 12,59	243,5 \pm 3,37	236,1 \pm 12,38
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ (4,0-9,0)	I	6,7 \pm 0,16	8,6 \pm 0,11 ^{**}	10,6 \pm 0,43 ^{**,(*)}
	II	6,4 \pm 0,14	6,6 \pm 0,07	7,3 \pm 0,31 ^{**,(**)}
Эозинофилы, % (0-5)	I	2,8 \pm 0,18	1,9 \pm 0,07*	2,0 \pm 0,22*
	II	2,9 \pm 0,19	2,7 \pm 0,09	2,8 \pm 0,28
Палочкоядерные нейтрофилы, % (0-6)	I	2,4 \pm 0,18	4,0 \pm 0,13 ^{**}	7,9 \pm 0,78 ^{**,(**)}
	II	1,8 \pm 0,15	3,0 \pm 0,21 ^{**}	4,8 \pm 0,73 ^{**,(**)}
Сегментоядерные нейтрофилы, % (40-72)	I	57,2 \pm 0,71	64,4 \pm 0,35 ^{**}	67,8 \pm 1,09 ^{**,(**)}
	II	53,5 \pm 0,68	54,8 \pm 0,34	59,4 \pm 1,18 ^{**,(**)}
Лимфоциты, % (18-40)	I	32,9 \pm 0,73	24,7 \pm 0,34*	19,3 \pm 0,92 ^{*,(*)}
	II	36,8 \pm 0,69	35,7 \pm 0,34	29,8 \pm 1,12 ^{*,(*)}
Моноциты, % (2-10)	I	6,7 \pm 0,18	7,5 \pm 0,10 ^{**}	6,6 \pm 0,30 ^{**,(*)}
	II	6,5 \pm 0,15	7,1 \pm 0,08 ^{**}	7,4 \pm 0,32 ^{**}
СОЭ, мм/ч (до 10)	I	5,5 \pm 0,40	9,1 \pm 0,26 ^{**}	14,0 \pm 1,26 ^{**,(**)}
	II	5,5 \pm 0,49	8,0 \pm 0,25 ^{**}	12,2 \pm 1,09 ^{**,(**)}

Примечание: * – меньше ($p < 0,05$), чем при легкой степени; ** – больше ($p < 0,05$), чем при легкой степени; ^(*) – меньше ($p < 0,05$), чем при средней степени; ^(**) – больше ($p < 0,05$), чем при средней степени.

В период разгара аденовирусных заболеваний при средней степени тяжести достоверно больше, чем при легкой, были средние значения лейкоцитов ($8,6 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$ против $6,7 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), относительного количества палочкоядерных ($4,0 \pm 0,13\%$ против $2,4 \pm 0,18\%$, $p < 0,05$) и сегментоядерных ($64,4 \pm 0,35\%$ против $57,2 \pm 0,71\%$, $p < 0,05$) нейтрофилов, а также моноцитов ($7,5 \pm 0,10\%$ против $6,7 \pm 0,18\%$, $p < 0,05$) и СОЭ ($8,0 \pm 0,25$ против $5,5 \pm 0,40$ мм/ч, $p < 0,05$). Следует отметить, что большинство показателей средних значений общего анализа крови у больных аденовирусными заболеваниями легкой и средней степени тяжести не выходили за пределы границы нормы. Выявленные достоверные различия содержания эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы и СОЭ при средней степени тяжести, в отличие от легкой, позволяют говорить о тенденции усиления гематологических изменений при утяжелении течения аденовирусного заболевания.

В период разгара аденовирусного заболевания тяжелой степени тяжести, ранее описанные изменения, имели тенденцию к увеличению различия. При сравнении со средней степенью тяжести, они были достоверно ниже по показателям эритроцитов ($4,7 \pm 0,04 \times 10^{12}/\text{л}$ против $4,8 \pm 0,01 \times 10^{12}/\text{л}$, $p < 0,05$), гемоглобина ($137,8 \pm 1,22$ г/л против $148,3 \pm 0,84$ г/л, $p < 0,05$) и лимфоцитов ($19,3 \pm 0,92\%$ против $24,7 \pm 0,92\%$, $p < 0,05$). Однако, также как при легкой и средней степени тяжести, при тяжелой эти значения были в пределах границы нормы. Достоверно более высокие средние значения были отмечены у больных аденовирусными заболеваниями тяжелой степени тяжести по сравнению с легкой, и средней, в отношении содержания лейкоцитов ($10,6 \pm 0,43 \times 10^9/\text{л}$ против $6,7 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$ и $8,6 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$, соответственно, $p < 0,05$), относительного количества палочкоядерных ($7,9 \pm 0,78\%$ против $4,0 \pm 0,13\%$ и $2,4 \pm 0,18\%$, соответственно, $p < 0,05$) и сегментоядерных ($67,8 \pm 1,09\%$ против $64,4 \pm 0,35\%$ и $57,2 \pm 0,71\%$, соответственно, $p < 0,05$) нейтрофилов, а также СОЭ ($14,0 \pm 1,26$ мм/ч против $5,5 \pm 0,40$ мм/ч и $8,0 \pm 0,25$ мм/ч, соответственно, $p < 0,05$). Средние показатели лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ при тяжелой степени тяжести течения аденовирусных заболеваний превышали границы нормы.

В период ранней реконвалесценции аденовирусных заболеваний различия при средней и легкой степенях тяжести нивелируются по средним показателям содержания эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, а также относительного количества эозинофилов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов, но сохраняются в отношении гемоглобина, палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов и СОЭ. При тяжелой степени тяжести различия с легкой и средней степени тяжести исчезают только по показателям тромбоцитов и эозинофилов. По всем другим данным общего клинического анализа крови (эритроциты, гемоглобин, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, моноциты и СОЭ) в период ранней реконвалесценции аденовирусных заболеваний тяжелой степени тяжести различия с легкой степенью хоть и уменьшились, но сохранили свою достоверность. Однако отклонения от нормальных значений сохранялись только в отношении СОЭ.

Таким образом, выявленные изменения и их разнонаправленный характер могут свидетельствовать как о токсическом характере угнетения пролиферации эритроцитов, тромбоцитов и эозинофилов, так и о воспалительном характере увеличения количества лейкоцитов, главным образом за счет зрелых (сегментоядерных) и незрелых (палочкоядерных) нейтрофилов. Причем, чем тяжелее течение заболевания, тем более выражены и длительны эти изменения. Исчезновение к периоду ранней реконвалесценции достоверных изменений количества тромбоцитов и эозинофилов могут свидетельствовать о нивелировании синдрома общей инфекционной интоксикации, в то время как сохранение лейкоцитарной реакции – о продолжающемся воспалении [234]. Диагностическое значение в период разгара аденовирусного заболевания тяжелой степени тяжести могут иметь увеличение больше нормы количества лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ. Следует учесть, что при тяжелой степени тяжести аденовирусного заболевания в период ранней реконвалесценции СОЭ может быть выше нормы.

5.3. Изменения гематологических показателей при аденовирусных заболеваниях с неосложненным и осложненным пневмонией течением

Воспалительные изменения гематологических показателей (лейкоцитоз, нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг, увеличение СОЭ) часто используют в клинической практике в качестве косвенных критериев наличия осложнений, в первую очередь пневмоний [33, 229]. Если для бактериальных пневмоний изменения общего анализа крови описаны полно, то при вирусных или вирусно-бактериальных пневмониях, в том числе осложняющих течение аденовирусных заболеваний, сведения о характерных изменениях гемограммы носят отрывочный характер. Обследовано 1282 пациента с неосложненным течением аденовирусной инфекции и 260 больных аденовирусным заболеванием с осложненным пневмонией течением. Рассчитали средние значения (M) и стандартное отклонение от среднего (SD) основных показателей общего анализа крови у больных аденовирусными заболеваниями с неосложненным и осложненным пневмонией течением, а также определили достоверность различия средних значений.

Средние значения ($M \pm SD$) показателей общего клинического анализа крови у больных аденовирусными инфекциями (АДВИ) с неосложненным и осложненным пневмонией течением в периоды разгара и ранней реконвалесценции представлены в таблице 31.

При сравнительном математико-статическом анализе данных таблицы 31 выявлено, что у больных аденовирусными заболеваниями с осложненным пневмонией течением, в отличие от больных с неосложненным течением, в периоде разгара заболевания закономерно отмечаются достоверно более высокие значения общего количества лейкоцитов ($9,8 \pm 0,32 \times 10^9/\text{л}$ против $8,3 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) и относительного количества палочкоядерных нейтрофилов ($6,2 \pm 0,50\%$ против $3,7 \pm 0,12\%$, $p < 0,05$), а также СОЭ ($14,7 \pm 0,89$ мм/ч против $7,8 \pm 0,21$ мм/ч, $p < 0,05$).

Таблица 31 – Средние значения ($M \pm SD$) показателей общего клинического анализа крови у больных аденовирусными заболеваниями с неосложненным и осложненным пневмонией течением в периоды разгара (I) и ранней реконвалесценции (II)

Показатель, единицы измерения (норма)	Период болезни	Течение АДВИ (n – количество наблюдений)	
		без пневмонии (n=1282)	с пневмонией (n=260)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ (4,0-5,6)	I	4,9 \pm 0,01	4,7 \pm 0,03
	II	5,0 \pm 0,02	4,8 \pm 0,05
Гемоглобин, г/л (130-170)	I	143,3 \pm 0,36	140,9 \pm 0,87
	II	142,0 \pm 0,62	139,5 \pm 1,47
Тромбоциты, $\times 10^6/л$ (180-320)	I	214,1 \pm 2,29	220,0 \pm 8,74
	II	242,0 \pm 3,21	249,3 \pm 12,04
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ (4,0-9,0)	I	8,3 \pm 0,09	9,8 \pm 0,32**
	II	6,5 \pm 0,06	7,3 \pm 0,21**
Эозинофилы, % (0-5)	I	2,1 \pm 0,06	2,4 \pm 0,25
	II	2,7 \pm 0,08	3,0 \pm 0,18
Палочкоядерные нейтрофилы, % (0-6)	I	3,7 \pm 0,12	6,2 \pm 0,50**
	II	2,7 \pm 0,16	4,2 \pm 0,51
Сегментоядерные нейтрофилы, % (40-72)	I	63,2 \pm 0,34	66,1 \pm 0,76
	II	54,4 \pm 0,32	58,1 \pm 0,81
Лимфоциты, % (18-40)	I	26,0 \pm 0,33	22,2 \pm 0,72*
	II	36,1 \pm 0,32	31,1 \pm 0,79*
Моноциты, % (2-10)	I	7,5 \pm 0,09	6,4 \pm 0,23*
	II	7,1 \pm 0,08	6,8 \pm 0,20
СОЭ, мм/ч (до 10)	I	7,8 \pm 0,21	14,7 \pm 0,89**
	II	7,1 \pm 0,21	12,7 \pm 0,82**

Примечание: * – достоверно меньше, чем при АДВИ без пневмоний ($p < 0,05$); ** – достоверно больше, чем при АДВИ без пневмоний ($p < 0,05$).

Эти значения при манифестной форме аденовирусной инфекции, осложненной пневмонией, превышали также нормальные показатели. Остальные

показатели общего анализа крови достоверно не отличались от нормальных референтных значений. Однако относительное содержание лимфоцитов и моноцитов у больных пневмонией было достоверно меньше, чем у больных АДВИ с неосложненным течением.

В период ранней реконвалесценции все показатели клеточного состава периферической крови достоверно не выходили за пределы нормальных значений. Сохранялись только достоверно более высокие средние показатели лейкоцитов ($7,3 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$ против $6,5 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), при более низких средних показателях относительного количества лимфоцитов ($31,1 \pm 0,79\%$ против $36,7 \pm 0,32\%$, $p < 0,05$). СОЭ в период ранней реконвалесценции у больных аденовирусным заболеванием с пневмонией была выше нормальных значений, а также достоверно большим, чем при неосложненном течении, и составила $12,7 \pm 0,82$ мм/ч против $7,1 \pm 0,21$ мм/ч ($p < 0,05$).

Таким образом, показательными значениями общего клинического анализа крови вероятного наличия пневмонии в периоде разгара аденовирусного заболевания могут являться только наличие лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы, а также увеличение СОЭ. Изменения остальных гематологических показателей (эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы) могут свидетельствовать, как показано в главе 5.2., только о тяжести течения аденовирусного заболевания.

5.4. Результаты общего анализа крови у больных аденовирусными заболеваниями с неосложненным и осложненным ранними и поздними пневмониями течением

Практический интерес представляет возможность прогнозировать развитие пневмонии по результатам исследования и интерпретации данных общего клинического анализа крови. С этой целью все пневмонии при аденовирусных заболеваниях разделили на «ранние» и «поздние». За ранние пневмонии приняли пневмонии, которые развились на 1-5 сутки от начала заболевания, подтверждены

физикальными и рентгенологическими методами обследования в течение 48 часов пребывания пациента в стационаре [230]. Поздними пневмониями называли такие пневмонии, которые развились позже 5-го дня заболевания или были диагностированы физикальными и рентгенологическими методами исследования позже 48 часов пребывания в стационаре при условии, что при поступлении в стационар выполнены все рутинные лабораторные и инструментальные методы и пневмония была исключена. По этим критериям все 260 пациентов, больных аденовирусными заболеваниями с осложненным пневмоний течением, были разделены на «ранние» (206 случаев) и «поздние» (54 случая). Отдельно рассчитаны средние показатели общего клинического анализа крови для случаев аденовирусных заболеваний с неосложненным течением, с осложненным «ранними» пневмониями течением, а также для случаев аденовирусных заболеваний с осложненным «поздними», так называемыми «внутригоспитальными», пневмониями.

Средние значения и стандартное отклонение от среднего ($M \pm SD$) показателей общего клинического анализа крови в периоды разгара и ранней реконвалесценции у больных аденовирусными заболеваниями с неосложненным течением, а также с осложненным «ранними» и «поздними» пневмониями течением представлены в таблице 32.

При сравнительном статистическом анализе представленных в таблице 32 данных выявлено, что при аденовирусных заболеваниях с «ранними» пневмониями, по сравнению с неосложненным течением АДВИ, достоверные различия при поступлении (на 1-5 день болезни) выявлены в содержании лейкоцитов ($10,2 \pm 0,38 \times 10^9/\text{л}$ против $8,3 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), относительного количества палочкоядерных нейтрофилов ($6,4 \pm 0,59\%$ против $3,7 \pm 0,12\%$, $p < 0,05$) и СОЭ ($15,7 \pm 1,05$ мм/ч против $7,8 \pm 0,21$ мм/ч, $p < 0,05$).

Таблица 32 – Средние значения ($M \pm SD$) показателей общего анализа крови у больных АДВИ с неосложненным и осложненным «ранними» и «поздними» пневмониями течением

Показатель, единицы измерения (норма)	Период болезни	Течение АДВИ (n – количество наблюдений)		
		без пневмонии (n=1282)	с пневмонией	
			«ранняя» (n=206)	«поздняя» (n=54)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ (4,0-5,6)	I	4,9 \pm 0,01	4,7 \pm 0,01	4,8 \pm 0,05
	II	5,0 \pm 0,02	4,8 \pm 0,07	4,9 \pm 0,06
Гемоглобин, г/л	I	143,3 \pm 0,36	140,6 \pm 1,03	142,1 \pm 1,58
	II	142,0 \pm 0,62	138,0 \pm 1,96	142,6 \pm 1,84
Тромбоциты, $\times 10^6/л$ (180-320)	I	214,1 \pm 2,29	226,1 \pm 11,89	209,0 \pm 12,12
	II	242,0 \pm 3,21	263,9 \pm 15,73	224,7 \pm 17,95
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ (4,0-9,0)	I	8,3 \pm 0,09	10,2 \pm 0,38**	8,4 \pm 0,58
	II	6,5 \pm 0,06	7,0 \pm 0,22	8,1 \pm 0,50**
Эозинофилы, % (0-5)	I	2,1 \pm 0,06	2,4 \pm 0,27	2,3 \pm 0,56
	II	2,7 \pm 0,08	2,9 \pm 0,19	3,4 \pm 0,57
Палочкоядерные нейтрофилы, % (0-6)	I	3,7 \pm 0,12	6,4 \pm 0,59**	5,2 \pm 0,72
	II	2,7 \pm 0,16	4,1 \pm 0,65**	4,3 \pm 0,64**
Сегментоядерные нейтрофилы, % (40-72)	I	63,2 \pm 0,34	65,9 \pm 0,87	66,8 \pm 1,56
	II	54,4 \pm 0,32	56,3 \pm 0,87	64,3 \pm 1,75**
Лимфоциты, % (18-40)	I	26,0 \pm 0,33	22,3 \pm 0,84	22,2 \pm 1,43
	II	36,1 \pm 0,32	32,7 \pm 0,89	25,3 \pm 1,49*
Моноциты, % (2-10)	I	7,5 \pm 0,09	6,0 \pm 0,23	7,7 \pm 0,60
	II	7,1 \pm 0,08	6,8 \pm 0,21	6,8 \pm 0,55
СОЭ, мм/ч (до 10)	I	7,8 \pm 0,21	15,7 \pm 1,05**	11,0 \pm 1,43**
	II	7,1 \pm 0,21	12,7 \pm 0,95**	12,5 \pm 1,61**

Примечание: * – достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем при АДВИ с неосложненным течением; ** – достоверно ($p < 0,05$) больше, чем при АДВИ с неосложненным течением; I – 1-5 день болезни; II – 5-10 день болезни.

При аденовирусных заболеваниях, осложненных «поздними» пневмониями, в отличие от аденовирусных заболеваний с неосложненным течением, достоверные различия в периоде разгара (1-5 день болезни) выявлены только в средних значениях СОЭ ($11,0 \pm 1,43$ мм/ч против $7,8 \pm 0,21$ мм/ч, $p < 0,05$).

Только на 5-10 день болезни (II точка) при развитии «поздней» пневмонии, в отличие от неосложненного течения заболевания, изменения гематологических показателей имеют характерные для пневмонии значения – выше становится палочкоядерный нейтрофилез ($4,3 \pm 0,64\%$ против $2,7 \pm 0,16\%$, $p < 0,05$), СОЭ остается достоверно более высоким ($12,5 \pm 1,61$ мм/ч против $7,1 \pm 0,21$ мм/ч, $p < 0,05$). При «поздних» пневмониях, в отличие от неосложненного течения АДВИ, отмечается также достоверно большие средние значения количества лейкоцитов ($8,1 \pm 0,50 \times 10^9/\text{л}$ против $6,5 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) и сегментоядерных нейтрофилов ($64,3 \pm 1,75\%$ против $54,4 \pm 0,32\%$, $p < 0,05$), а также снижается относительное количество лимфоцитов ($25,3 \pm 1,49\%$ против $36,1 \pm 0,32\%$, $p < 0,05$). Однако эти значения сохраняются в пределах границы нормы.

Таким образом, данные общего клинического анализа крови (лейкоцитоз, палочкоядерный нейтрофилез, СОЭ) могут быть использованы только для комплексной диагностики уже развившихся пневмоний, но не являются информативными для прогноза развития пневмоний. Ускорение СОЭ может быть косвенным прогностическим критерием развития осложненного пневмонией течения.

5.5. Особенности гематологических изменений при аденовирусных заболеваниях с неосложненным и осложненным гнойным синуситом течением

Наряду с пневмониями, в структуре осложнений аденовирусных заболеваний большую долю составляют синуситы. Причем, как было показано ранее, частота развития синуситов не зависит от степени тяжести течения аденовирусной инфекции, а подавляющее большинство (93,0%) синуситов

регистрируется при первичном рентгенологическом и инструментальном обследовании. Это позволило сделать вывод о том, что синусит в большинстве случаев являются сопутствующим заболеванием при ОРВИ, а скрининговая рентгенологическая диагностика в периоде разгара носит обязательный характер. При обнаружении патологических изменений в околоносовых пазухах выполняется лечебно-диагностическая пункция. В случаях обнаружения гнойных выделений инвазивное вмешательство оправдано лечебной целью. Вместе с тем при ОРВИ синусит может носить небактериальный характер, который может быть подвергнут консервативной терапии [40, 123]. В таких случаях польза хирургического вмешательства ввиду травматизации носит сомнительный характер. С целью оптимизации дифференциальной диагностики катаральных и гнойных синуситов помимо рентгенологического исследования околоносовых пазух необходимы дополнительные показания для выполнения лечебно-диагностической пункции. Такими критериями могут стать результаты общего анализа крови. В этой связи, с целью выявления возможных гематологических изменений при гнойных синуситах, определили и сравнили средние значения результатов общего анализа крови при неосложненном течении аденовирусной инфекции и аденовирусных заболеваниях, протекающих с гнойным синуситом.

Гнойный синусит диагностировали по результатам рентгенологического исследования околоносовых пазух по наличию уровня жидкости, затенения или гипертрофии слизистой оболочки пазух и подтверждали во время выполнения лечебно-диагностической пункции, если по ее результатам получали слизисто-гнойное или гнойное содержимое в промывной жидкости. Рентгенологическое обследование больных ОРВИ проводили в качестве скринингового исследования. Ретроспективно выделили 78 случаев аденовирусной инфекции, протекавшей с гнойным синуситом, и 1207 случаев аденовирусных заболеваний с неосложненным течением.

Средние значения ($M \pm SD$) показателей общего клинического анализа крови у пациентов с аденовирусной инфекцией с неосложненным и осложненным

гнойным синуситом течением в периоды разгара и ранней реконвалесценции представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Средние значения ($M \pm SD$) показателей общего клинического анализа крови в периоды разгара (I) и ранней реконвалесценции (II) у больных АДВИ с неосложненным и осложненным гнойным синуситом течением

Показатель, единицы измерения (норма)	Период болезни	Течение АДВИ (n – количество наблюдений)	
		без осложнений (n=1207)	с гнойным синуситом (n=78)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ (4,0-5,6)	I	4,9 \pm 0,01	4,9 \pm 0,05
	II	5,0 \pm 0,02	5,0 \pm 0,07
Гемоглобин, г/л (130-170)	I	143,1 \pm 0,38	141,9 \pm 1,48
	II	142,6 \pm 0,65	142,6 \pm 1,89
Тромбоциты, $\times 10^6/л$ (180-320)	I	213,1 \pm 2,37	227,1 \pm 8,75
	II	241,1 \pm 3,30	267,5 \pm 13,05
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ (4,0-9,0)	I	8,2 \pm 0,10	9,8 \pm 0,39*
	II	6,5 \pm 0,06	7,2 \pm 0,34
Эозинофилы, % (0-5)	I	2,1 \pm 0,07	2,2 \pm 0,36
	II	2,7 \pm 0,09	3,2 \pm 0,44
Палочкоядерные нейтрофилы, % (0-6)	I	3,7 \pm 0,13	4,6 \pm 0,45
	II	2,6 \pm 0,14	3,4 \pm 1,39
Сегментоядерные нейтрофилы, % (40-72)	I	63,1 \pm 0,36	64,4 \pm 1,22
	II	54,3 \pm 0,33	56,2 \pm 1,19
Лимфоциты, % (18-40)	I	26,1 \pm 0,35	24,4 \pm 1,29
	II	36,3 \pm 0,33	34,2 \pm 1,27
Моноциты, % (2-10)	I	7,5 \pm 0,10	7,6 \pm 0,38
	II	7,1 \pm 0,08	6,8 \pm 0,35
СОЭ, мм/ч (до 10)	I	7,6 \pm 0,21	11,1 \pm 1,13*
	II	6,9 \pm 0,21	9,8 \pm 1,24*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с АДВИ без осложнений

При сравнительном математико-статистическом анализе средних значений показателей общего клинического анализа крови в период разгара у больных аденовирусными заболеваниями с гнойным синуситом, в отличие от больных с неосложненным течением, выявлены достоверные различия только средних показателей общего количества лейкоцитов ($9,8 \pm 0,39 \times 10^9/\text{л}$ против $8,2 \pm 0,10 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) и СОЭ ($11,1 \pm 1,13$ мм/ч против $7,6 \pm 0,21$ мм/ч, $p < 0,05$). В период реконвалесценции средние значения СОЭ у больных аденовирусной инфекцией с гнойным синуситом хоть и были достоверно больше, чем при неосложненном течении ($9,8 \pm 1,24$ мм/ч против $6,9 \pm 0,21$ мм/ч, $p < 0,05$), но были в границах нормы.

Таким образом, увеличение уровня лейкоцитов и СОЭ у больных аденовирусными заболеваниями в период разгара может косвенно свидетельствовать о наличии сопутствующего гнойного синусита и, при выявлении рентгенологических изменений в околоносовых пазухах, дополнительным критерием для определения показаний к выполнению лечебно-диагностической пункции.

5.6. Результаты исследования показателей клеточного иммунитета у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом

При ОРВИ инфекционный процесс сопровождается реакцией иммунитета, в том числе клеточного и гуморального. Эта реакция на первых этапах, имеет неспецифический, а позже – специфический характер [33, 148]. С учетом особенностей клинического течения аденовирусных заболеваний, выявленных ранее гематологических особенностей, научный интерес может представлять изучение реакции неспецифического клеточного и гуморального иммунитета при аденовирусной инфекции (АДВИ) и сравнение данных с аналогичными результатами, полученных у больных гриппом. С этой целью рассчитывали и сравнивали средние значения и отклонение от среднего ($M \pm SD$) показателей относительного и абсолютного содержания основных субпопуляций лимфоцитов,

а также функциональную активность лейкоцитов в периоде разгара (I) и ранней реконвалесценции (II) (таблица 34).

Таблица 34 – Относительные и абсолютные значения средних ($M \pm SD$) показателей клеточного иммунитета и функциональной активности лейкоцитов у больных АДВИ и гриппом в периоде разгара и ранней реконвалесценции

Показатель	ед. измер.	Период болезни	Среднее значение показателей, $M \pm SD$	
			АДВИ (n=54)	Грипп (n=42)
Лимфоциты	%	I	28,1±1,82	26,1±2,41
		II	40,9±2,56	42,4±1,94
	абс	I	1977±124,4	1846±165,7
		II	2730±166,3	2596±244,7
CD3	%	I	59,7±2,19	59,5±2,89
		II	63,9±1,89	59,4±2,49
	абс	I	1164±19,5	1093±118,5
		II	1721±115,7	1639±179,0
CD4	%	I	34,4±1,76	31,9±1,91
		II	34,7±1,64	35,3±2,58
	абс	I	665±48,1	547±37,9
		II	958±49,5	960±158,1
CD8	%	I	22,9±1,27	21,3±1,59
		II	24,5±0,99	21,9±2,10
	абс	I	431±36,8	389±44,9
		II	651±52,0	645±158,0
CD4/CD8	индекс	I	1,6±0,12	1,6±0,19
		II	1,5±0,09*	1,8±0,15
CD16 (NK-клетки)	%	I	15,5±1,38*	22,7±4,15
		II	15,6±1,35	14,6±2,93
	абс	I	300±29,8	328±48,6
		II	439±53,9**	299±83,0

Продолжение таблицы 34

Показатель	ед. измер.	Период болезни	Среднее значение показателей, M±SD	
			АДВИ (n=54)	Грипп (n=42)
CD20 (В-лимфоциты)	%	I	11,1±1,22	9,1±1,81
		II	10,9±1,34**	6,7±1,24
	абс	I	231±33,4	348±201,9
		II	260±29,1	246±77,3
CD25	%	I	11,0±1,60	11,5±1,97
		II	12,0±1,93	12,1±2,02
	абс	I	218±41,8	215±42,9
		II	353±69,0	324±75,9
CD95	%	I	7,9±1,73	9,3±2,38
		II	10,3±1,90	9,2±1,89
	абс	I	162±34,6	169±54,2
		II	233±41,7	221±39,9
ЕК	%	I	37,6±3,53	43,0±3,88
		II	40,0±4,55	39,3±3,44
HLA	%	I	71,4±62,66	6,9±1,32
		II	10,6±1,43	7,3±1,59
	абс	I	179±21,0**	110±17,4
		II	244±33,2**	175±30,7
НСТ спонтанный	%	I	50,5±6,20**	30,1±7,02
		II	22,5±6,23	22,7±4,08
НСТ активированный	%	I	56,2±6,09	59,0±6,51
		II	43,7±6,05**	35,8±5,22

Примечание: * – достоверно меньше ($p < 0,05$) по сравнению с гриппом; ** – достоверно больше ($p < 0,05$) по сравнению с гриппом.

При сравнительном статистическом анализе основных показателей клеточного иммунитета в период разгара выявлено, что при аденовирусных

заболеваниях по сравнению с гриппом значимых и достоверных различий не было. При аденовирусной инфекции в период разгара отмечены только достоверно более низкие показатели относительного количества клеток, экспрессирующих рецепторы к CD16 ($15,5 \pm 1,38\%$ против $22,7 \pm 4,15$, $p < 0,05$). При этом абсолютное количество NK-клеток достоверно не различалось ($300 \pm 29,8$ против $328 \pm 48,6$, $p > 0,05$). Также у пациентов с АДВИ, по сравнению с гриппом, выявлены достоверно большие средние значения абсолютного количества клеток, экспрессирующих главный комплекс гистосовместимости (HLA) – $179 \pm 21,0$ против $110 \pm 17,4$ ($p < 0,05$). Кроме того, в период разгара аденовирусных заболеваний была обнаружена более выраженная, по сравнению с гриппом, спонтанная активность нейтрофилов в НСТ-тесте ($50,5 \pm 6,20\%$ против $30,1 \pm 7,02$, $p < 0,05$).

В период ранней реконвалесценции различия между АДВИ и гриппом, наблюдавшиеся в период разгара, нивелировались. Однако, у больных аденовирусными заболеваниями, в отличие от больных гриппом, достоверно ниже был коэффициент CD4/CD8, что может свидетельствовать о более выраженном, чем при гриппе, смещении клеточного ответа в сторону активизации цитотоксического иммунитета. Об этом свидетельствуют также достоверно большие средние значения абсолютного количества натуральных киллеров, экспрессирующих CD16 ($439 \pm 53,9$ против $299 \pm 83,0$, $p < 0,05$), и сохранение более высоких средних значений абсолютного количества клеток, экспрессирующих HLA ($244 \pm 33,2$ против $175 \pm 30,7$, $p < 0,05$). Установлено также достоверно более высокие, чем при гриппе, значения активированного НСТ-теста ($43,7 \pm 0,05\%$ против $35,8 \pm 5,22\%$, $p < 0,05$). В период ранней реконвалесценции АДВИ, в отличие от гриппа, относительное количество В-лимфоцитов, экспрессирующих CD20, также было достоверно больше ($10,9 \pm 1,34\%$ против $6,7 \pm 1,24\%$, $p < 0,05$).

Таким образом, выявленные различия в составе субпопуляций лимфоцитов и их функциональной активности, свидетельствуют о том, что при аденовирусных заболеваниях, в отличие от гриппа, в период разгара основные клеточные реакции связаны со спонтанной активностью нейтрофилов. Эти результаты соответствуют

данным общего клинического анализа крови – достоверно большие значения нейтрофильных лейкоцитов при АДВИ по сравнению с гриппом. В период ранней реконвалесценции аденовирусных заболеваний клеточные реакции направлены на элиминацию пораженных вирусом клеток, о чем свидетельствуют достоверно более высокие значения CD16, абсолютного количества клеток, экспрессирующих HLA, а также показатели активированного НСТ-теста. Эти данные косвенно могут указывать на то, что на 6-10 день аденовирусных заболеваний вирус еще полностью не элиминирован.

5.7. Исследование содержания цитокинов у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом

В последнее время большое внимание уделяется цитокиновому звену иммунитета, которое отражает функциональное состояние клеточного звена иммунитета и способность его к кооперации [36, 92]. Учитывая ранее выявленные особенности показателей клеточного звена иммунитета у больных аденовирусными заболеваниями, следует ожидать, что и цитокиновый статус при аденовирусной инфекции будет отличаться от цитокинового статуса при гриппе. Для этого ретроспективно изучены данные лабораторных исследований основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО) и интерферона гамма (ИФ- γ), подсчитали и сравнили средние значения этих показателей при аденовирусных заболеваниях и гриппе в период разгара и ранней реконвалесценции.

Средние значения (пг/мл) провоспалительных цитокинов и интерферона-гамма при аденовирусных заболеваниях и гриппе в период разгара и ранней реконвалесценции представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Средние значения (пг/мл) некоторых провоспалительных цитокинов и интерферона-гамма при аденовирусных заболеваниях и гриппе в периоды разгара (I) и ранней реконвалесценции (II)

Показатель	Период болезни	Среднее значение показателей, M±SD	
		АДВИ (n=51)	Грипп (n=49)
ИЛ-1α	I	76,1±36,39	228,2±118,78
	II	81,7±57,23	210,1±106,65
ИЛ-4	I	2,0±0,86	4,0±1,78
	II	2,4±0,85	2,9±1,32
ИЛ-10	I	3,2±1,21	2,9±1,07
	II	1,1±0,73	1,6±0,82
ИФ-γ	I	101,5±31,78*	299,8±148,03
	II	98,8±31,57*	267,7±126,32
ФНО	I	2,0±0,85	2,1±0,78
	II	1,8±0,82	0,9±0,55

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с гриппом.

Статистическое сравнение средних показателей, представленных в таблице 35 данных, показало, что у пациентов с аденовирусной инфекцией и больных гриппом уровень основных провоспалительных цитокинов достоверно не отличался как в период разгара, так и в период ранней реконвалесценции. В то время как, средние значения гамма-интерферона у больных аденовирусными заболеваниями, в отличие от больных гриппом, были достоверно ниже в период разгара ($101,5 \pm 31,78$ пг/мл против $299,8 \pm 148,03$ пг/мл, $p < 0,05$), а также в период ранней реконвалесценции ($98,8 \pm 31,57$ пг/мл против $267,7 \pm 126,32$ пг/мл, $p < 0,05$). Этот факт подтверждает данные S. Fonseca и др. (2012 г.) о прямом ингибирующем влиянии белков аденовирусов на посттрансляционную модификацию клеточных гистонов, в результате чего блокируется синтез

внутриклеточных интерферонов [296]. Также эти данные могут косвенно свидетельствовать о более низкой функциональной активности иммунных клеток, ответственных за элиминацию пораженных вирусом клеток и высокой вероятности развития персистенции аденовирусов.

5.8. Активность факторов неспецифической резистентности при аденовирусных заболеваниях и гриппе

Аденовирусные заболевания, как было показано ранее, сопровождаются более выраженной стимуляцией нейтрофильного звена клеточного иммунитета, реакции которого носят немедленный и неспецифический характер [110]. В исследовании ретроспективно проанализированы показатели гуморальных факторов неспецифической резистентности – содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК, усл.ед.), активность нафтол-AS-ацетэстеразы (NASA, усл.ед.), миелопероксидазы (МПО, усл.ед.), сывороточного интерферона (ИФ, ЕД/мл) и лизоцима (мкг/мл). Рассчитали и сравнили средние значения этих показателей при аденовирусных заболеваниях и гриппе в периоды разгара (I), ранней реконвалесценции (II), а при развитии затяжного течения аденовирусного заболевания или осложненного течения гриппа – на 11-15 день болезни (III) и позже 15-го дня болезни (IV). Исследование факторов неспецифической резистентности было проведено у 160 пациентов с аденовирусными заболеваниями и 190 пациентов с гриппом.

Средние значения (M) и стандартные отклонения от среднего (SD) циркулирующих иммунных комплексов, нафтол-AS-ацетэстеразы, миелопероксидазы, сывороточного интерферона и лизоцима у больных с аденовирусной инфекцией (АДВИ) и гриппом в различные периоды болезни представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Средние значения ЦИК, NASA, МПО, сывороточного ИФ и лизоцима у пациентов с аденовирусными заболеваниями и гриппом в различные периоды болезни

Показатель, единицы измерения	Период болезни	Среднее значение, М±SD	
		АДВИ (n=160)	Грипп (n=190)
ЦИК, усл.ед.	I	0,048±0,0022	0,049±0,0024
	II	0,053±0,0025*	0,059±0,0027
	III	0,062±0,0033**	0,054±0,0049
	IV	0,062±0,0045	0,075±0,0122
Нафтол-AS-ацетэстераза, усл.ед.	I	1,23±0,035**	1,09±0,036
	II	1,30±0,038**	1,16±0,038
	III	1,28±0,047*	1,49±0,074
	IV	1,46±0,056	1,31±0,143
ИФ сывороточный, ЕД/мл	I	19,8±2,87**	14,1±1,40
	II	20,1±2,66**	16,0±1,58
	III	24,3±4,64**	13,6±2,82
	IV	25,5±6,09**	10,8±2,56
Миелопероксидаза, усл.ед.	I	0,17±0,007	0,17±0,005
	II	0,18±0,007	0,18±0,006
	III	0,17±0,008	0,17±0,009
	IV	0,18±0,012	0,20±0,014
Лизоцим, мкг/мл	I	0,22±0,006	0,23±0,004
	II	0,23±0,007	0,23±0,004
	III	0,22±0,007	0,23±0,007
	IV	0,23±0,009	0,23±0,013

Примечание: * – достоверно меньше ($p < 0,05$) по сравнению с гриппом; ** – достоверно больше ($p < 0,05$) по сравнению с гриппом.

Математико-статистическое сравнение средних показателей факторов неспецифической резистентности выявило, что у больных аденовирусными

заболеваниями и пациентов с гриппом активность миелопероксидазы и лизоцима во все периоды заболеваний достоверно не различались.

Среднее содержание ЦИК у больных аденовирусными заболеваниями, в отличие от больных гриппом, было достоверно меньше во II периоде ($0,053 \pm 0,0025$ усл.ед. против $0,059 \pm 0,0027$ усл.ед., $p < 0,05$) и достоверно больше в III периоде ($0,062 \pm 0,0033$ усл.ед. против $0,054 \pm 0,0049$ усл.ед., $p < 0,05$). Это косвенно может свидетельствовать о более медленной элиминации ЦИК фагоцитами у пациентов с манифестными формами аденовирусной инфекции.

При аденовирусных заболеваниях, в отличие от гриппа, средние значения активности NASA были достоверно выше в периодах разгара ($1,23 \pm 0,035$ усл.ед. против $1,09 \pm 0,036$ усл.ед., $p < 0,05$) и ранней реконвалесценции ($1,30 \pm 0,038$ усл.ед. против $1,16 \pm 0,038$ усл.ед., $p < 0,05$). При контрольном исследовании на 11-15 дни заболевания, среднее значение активности NASA при аденовирусном заболевании было достоверно ниже, чем при гриппе, и составило $1,28 \pm 0,047$ усл.ед. против $1,49 \pm 0,074$ усл.ед. ($p < 0,05$). Такая динамика может свидетельствовать с одной стороны об истощении кислороднезависимых механизмов биоцидности при аденовирусных заболеваниях, с другой стороны – об их активации при гриппе в результате развития вторичных бактериальных осложнений.

Стабильно более высокие, чем при гриппе, показатели сывороточного интерферона отмечены во все периоды аденовирусных заболеваний: в период разгара – $19,8 \pm 2,87$ ЕД/мл против $14,1 \pm 1,40$ ЕД/мл ($p < 0,05$), на 5-10 день болезни – $20,1 \pm 2,66$ ЕД/мл против $16,0 \pm 1,58$ ЕД/мл ($p < 0,05$), на 11-15 день – $24,3 \pm 4,64$ ЕД/мл против $13,6 \pm 2,82$ ЕД/мл ($p < 0,05$), на 16 и более – $25,5 \pm 6,09$ ЕД/мл против $10,8 \pm 2,56$ ЕД/мл ($p < 0,05$). Причем, если максимальное среднее значение сывороточного интерферона у больных гриппом отмечено в период ранней реконвалесценции, то у больных аденовирусными заболеваниями среднее значение этого показателя неуклонно росло и достигло максимума к IV периоду. Эти данные, вероятно, свидетельствуют о сохранении напряженности неспецифического иммунитета и продолжающейся персистенции аденовируса, не смотря на клиническое выздоровление.

Таким образом, при сравнении средних значений показателей факторов неспецифической резистентности в динамике заболевания выявлено, что у больных аденовирусными заболеваниями, в отличие от больных гриппом, дольше сохраняются высокие значения циркулирующих иммунных комплексов и активности сывороточного интерферона, а также кислороднезависимых механизмов биоцидности. Эти факты, вероятно, косвенно свидетельствуют в пользу затяжного течения инфекционного процесса у больных аденовирусными заболеваниями.

Исследование и сравнительное изучение гематологических и иммунологических показателей у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом позволяет сделать несколько промежуточных выводов. Изменения показателей общего анализа крови при аденовирусных заболеваниях не отражают специфичности процесса. Выраженность этих изменений зависит от степени тяжести течения заболевания и развития осложнений. Причем, чем тяжелее степень тяжести течения заболевания, тем более выражены и длительны эти изменения. Иммунологические данные свидетельствуют в пользу стимуляции микрофагоцитарной части клеточного иммунитета и активации неспецифической резистентности организма, видимо, как проявление компенсаторной реакция на поражение аденовирусами лимфоидной ткани и клеток лимфоцитарного звена.

5.9. Бактериологические исследования у больных аденовирусными заболеваниями с гнойным тонзиллитом и пневмонией

Установлено, что поражение лимфоидной ткани аденовирусами неблагоприятно влияет на полноценность реакций иммунитета, что в некоторых случаях течения аденовирусной инфекции может, и как показывают предыдущие данные, приводит к более частой активации условно-патогенной или присоединению вторичной патогенной бактериальной микрофлоры. Это способствует развитию вторичных бактериальных осложнений, в первую очередь

гнойных тонзиллитов, синуситов и пневмоний. Исследование показало, что аденовирусные заболевания часто сопровождаются развитием синдрома острого (в том числе, бактериального) тонзиллита, а течение аденовирусных заболеваний чаще, чем при гриппе, осложняется развитием пневмонии, в том числе вторичной бактериальной. При этом возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики (по синдрому острого тонзиллита, поражения легочной ткани). В условиях острого течения аденовирусного заболевания, быстрого развития осложнений появляется необходимость антибактериальной терапии. С учетом отсроченного характера результатов бактериологических исследований стартовая антибактериальная терапия носит эмпирический характер и, поэтому, основывается на результатах ранее проведенных исследований. Однако данные о микробном спектре у больных аденовирусными заболеваниями с тонзиллитами и пневмонией в современной литературе разрознены или носят отрывочный характер [12, 30, 98, 142, 188, 229]. Это затрудняет эмпирический выбор антибактериальных препаратов, может приводить к неэффективности стартовой терапии, необходимости смены антибиотиков, удорожанию лечения и развитию осложнений дисбиотического характера.

В исследовании ретроспективно проанализированы результаты бактериологических посевов у больных аденовирусными заболеваниями с миндалин и задней стенки глотки при развитии гнояных тонзиллитах и тонзиллофарингитах (505 наблюдений), а также посевов мокроты – при острых бронхитах и пневмонии (100 наблюдений).

Спектр микроорганизмов и частота их выделения с миндалин, задней стенки глотки, а также из мокроты больных аденовирусными с синдромом острого бронхита и поражения легочной ткани представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Микроорганизмы и частота их выделения (%) с миндалин, задней стенки глотки и из мокроты у больных аденовирусными заболеваниями

Микроорганизмы	Частота выделения (%)	
	с миндалин (n=505)	из мокроты (n=100)
<i>Streptococcus haemolyticus</i> (pyogenus)	29,5%*	12,8%
<i>Staphylococcus aureus</i>	28,3%*	14,9%
<i>Neisseria species</i>	16,8%	20,2%
<i>Streptococcus viridans</i>	15,9%	48,9%**
<i>Candida albicans</i>	12,1%	31,9%**
<i>Streptococcus epidermidis</i>	6,5%	11,7%
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	5,3%	8,5%
<i>Enterococcus</i>	3,2%	3,2%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5,5%	6,4%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,2%	3,2%**
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,9%	5,3%**
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,6%	13,8%**
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,2%	-
Положительные результаты (всего)	339 (67,1%)	94 (94,0%)
Отрицательные результаты (всего)	166 (32,9%)	6 (6,0%)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с частотой выделения других микробов с миндалин и одноименных микробов из мокроты; ** – $p < 0,05$ по сравнению с частотой выделения других микробов и одноименных микробов с миндалин и задней стенки глотки.

При сравнительном статистическом анализе частоты выделения микроорганизмов у больных с аденовирусными заболеваниями с гнойным тонзиллитом, острым бронхитом и пневмонией установлено, что с миндалин и задней стенки глотки достоверно чаще, чем из мокроты, выделяли гемолитический стрептококк (29,5% против 12,8%, $p < 0,05$) и золотистый стафилококк (28,3% против 14,9%, $p < 0,05$). Этот факт подтверждает тропность

гемолитического стрептококка к лимфоидной ткани, а золотистого стафилококка – к плоскому неороговевающему многорядному эпителию глотки. Бактериологическое выделение этих микроорганизмов из мокроты, вероятно, связано с контаминацией материала из нижних дыхательных путей микрофлорой носоглотки. Иначе течение острых бронхитов и пневмоний, вызванных гемолитическим стрептококком или золотистым стафилококком, носило бы тяжелый и деструктивный характер, что обычно наблюдается у больных с выраженным иммунодефицитом [52, 229].

Ведущие пульмонологи России отводят основную роль в развитии пневмоний бактериям. При этом отмечают высокую частоту обнаружения пневмококка у больных с поражениями нижних дыхательных путей [198, 229]. При обследовании больных аденовирусными заболеваниями с признаками поражения нижних отделов дыхательной системы (острых бронхитах, пневмониях) из мокроты достоверно чаще, чем с миндалин, были выделены зеленающий стрептококк и грибы рода *Candida albicans*, которые относят к условно-патогенным микробам. Эти данные соответствуют данным микробиологического мониторинга внебольничных пневмоний госпитализированных пациентов, проведенного О.А. Чубаковой и И.Ю. Широковой (2012 г.) [227]. Активный рост зеленающего стрептококка, вероятно, обусловлен иммуносупрессирующим влиянием аденовирусов на состояние местного иммунитета, а *Candida albicans* – предшествующей антибактериальной терапией. Реже, но достоверно чаще, чем с миндалин и задней стенки глотки, из мокроты удалось выделить микроорганизмы, которые относят к облигатным патогенам, – пневмококк (13,8% против 0,6%, $p < 0.05$), гемофильную палочку (5,3% против 0,9%, $p < 0.05$) и клебсиеллу пневмонии (3,2% против 1,2%, $p < 0.05$). Обращает на себя внимание низкая частота выделения пневмококков, что в целом соответствует данным других исследователей [189]. Остальные бактериальные микроорганизмы одинаково редко выделяли как их носоглотки, так и из мокроты. Однако их спектр оказался широким. Необходимо отметить выделение микроорганизмов, относящихся к группе так называемых «внутригоспитальных

микробов», – энтерококков, синегнойной палочки, клебсиеллы пневмонии и гемофильной палочки [184]. Так, частота их выделения с миндалин составила 10,8%, а из мокроты – 18,1%. При развитии тяжелого иммунодефицитного состояния у больных манифестными формами аденовирусной инфекции они могут определять развитие вторичных бактериальных осложнений.

Таким образом, у больных с аденовирусными заболеваниями удалось выделить различные микроорганизмы. Это косвенно подтверждает то, что при респираторных вирусных заболеваниях, в том числе при аденовирусной инфекции, внебольничные пневмонии следует рассматривать в рамках соответствующих нозологических форм [230]. При выборе средств стартовой эмпирической антибактериальной терапии необходимо учитывать, что при развитии острого тонзиллита или бактериального тонзиллофарингита наиболее часто выделяются гемолитический стрептококк и золотистый стафилококк, а при бактериальном поражении нижних дыхательных путей – условно-патогенные (зеленящий стрептококк и грибы рода кандиды) и патогенные (пневмококк, гемофильная палочка и клебсиелла пневмонии) микроорганизмы. С учетом одновременного или последовательного развития острых тонзиллитов (тонзиллофарингитов) и поражения нижних дыхательных путей стартовая антибактериальная терапия должна проводиться антибактериальными препаратами широкого спектра действия или комбинацией антибактериальных препаратов. При необходимости длительной противомикробной терапии показано назначение антимикотических препаратов.

5.10. Лабораторная верификация аденовирусной инфекции

Этиологическую верификацию диагноза «аденовирусная инфекция» проводили согласно Санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» (2013) и Указаниям по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных

Силах Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение острых респираторных заболеваний и гриппа» [164]. Для лабораторной диагностики и исключения синдромосходных заболеваний, в том числе других ОРВИ, пациентам с аденовирусными заболеваниями проводили исследования, направленные на обнаружение возбудителей ОРВИ или их антигенов, а также лабораторные исследования, направленные на выявление специфической реакции макроорганизма на инфекцию. Вирусологические исследования включали вирусовыделение, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), метод флюоресцирующих антител (МФА), иммуноферментный анализ (ИФА). Возбудители ОРВИ или их антигены определяли в выделениях дыхательных путей – носоглоточных смывах, мазках-отпечатках, мокроте или бронхоальвеолярном лаваже. Специфический иммунный ответ макроорганизма на респираторную инфекцию определяли в серологических реакциях – реакции торможения гемагглютинации (РТГА), реакции связывания комплемента (РСК), а также методом иммуноферментного анализа (ИФА) по выявлению специфических иммуноглобулинов класса М (IgM) и класса G (IgG).

Известно, что чувствительность, специфичность, повторяемость, а значит и эффективность лабораторных методов исследования зависит от многих факторов, в том числе и от этиологии самого заболевания [5, 99, 120]. В этой связи с целью определения наиболее информативных методов вирусологической и серологической диагностики ретроспективно определили частоту положительных результатов использованных методов этиологической лабораторной диагностики. Чувствительность лабораторного метода рассчитали по количеству положительных результатов каждого метода в отношении числа исследований, проведенных этим методом, у больных аденовирусными заболеваниями, которые были верифицированы эпидемиологическими и клиническими данными, а также любым другим альтернативным методом этиологической лабораторной диагностики (таблицы 38 и 39).

Таблица 38 – Чувствительность (%) вирусологических методов этиологической лабораторной диагностики аденовирусной инфекции

	Метод вирусологические диагностики (n – количество исследований)			
	Выделение вирусов (n=412)	ПЦР (n=582)	МФА (n=157)	ИФА (n=197)
Чувствительность	49,3%	83,7%*	44,6%	48,7%

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с другими вирусологическими исследованиями.

Таблица 39 – Чувствительность (%) серологических методов этиологической лабораторной диагностики

	Метод серологической диагностики (n – количество исследований)		
	РСК (n=548)	ИФА IgM (n=173)	ИФА IgG (n=335)
Чувствительность	61,0%*	33,5%	49,9%

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с другими серологическими исследованиями.

При сравнительном анализе частоты положительных результатов лабораторной верификации аденовирусного заболевания выявлено, что чувствительность метода ПЦР была достоверно выше, чем при выделении вирусов (83,7% против 49,3%, $p < 0,05$), иммунолюминесцентной микроскопии в

МФА (83,7% против 44,6%, $p < 0,05$) и иммуноферментном анализе (83,7% против 48,7%, $p < 0,05$). Среди серологических методов исследования достоверно большая частота диагностических приростов титров антител (чувствительность) в парных сыворотках выявлена при использовании метода РСК, по сравнению с методом ИФА с определением специфических IgM (61,0% против 33,5%, $p < 0,05$) и ИФА с определением специфических IgG (61,0% против 49,9%, $p < 0,05$).

Таким образом, для лабораторной этиологической верификации диагноза «аденовирусное заболевание» наиболее эффективным вирусологическим методом исследования является ПЦР, а для ретроспективной серологической диагностики – РСК.

5.11. Результаты инструментальных исследований при аденовирусных заболеваниях

Инструментальные исследования больных острыми респираторными заболеваниями, в том числе аденовирусными инфекциями, проводят с целью диагностики осложнений, главным образом бронхолегочных (пневмоний) и синуситов. Для этого в качестве рутинных методов инструментального обследования используют рентгенологические исследования органов грудной клетки и околоносовых пазух, а также лечебно-диагностические пункции околоносовых пазух.

При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки у больных аденовирусными заболеваниями в ходе исследования обнаруживали усиление легочного рисунка, а при пневмонии – инфильтрацию легочной ткани. При этом инфильтративные изменения, обнаруживали как при первичном рентгенологическом исследовании, так и при повторном, через 2 дня и более после первичного, обследования. В таких случаях эти пневмонии расценивали как «внутригоспитальные». С учетом того, что аденовирусные заболевания протекают более длительно, чем грипп, а бронхолегочные осложнения могут развиваться

позже, в исследовании определили и сравнили частоту рентгенологического подтверждения пневмонии при первичном и повторном (спустя 2 дня после первичного) обследования больных аденовирусными заболеваниями и гриппом. Всего рентгенологическому обследованию органов грудной клетки были подвергнуты 1207 больных аденовирусными заболеваниями и 537 больных гриппом.

Результаты рентгенологических исследований органов грудной клетки больных аденовирусными заболеваниями и гриппом представлены в таблице 40.

Таблица 40 – Частота выявления (%) рентгенологических изменений в легких при обследовании органов грудной клетки больных аденовирусными заболеваниями или гриппом

Рентгенологические изменения в легких		АДВИ (n=1207)	Грипп (n=537)
Без патологии		54,1%	55,7%
Усиление легочного рисунка		23,9%	27,6%
Инфильтрация	Выявлено всего	22,1% *	16,8%
	в т.ч. при первичном обследовании	17,6% *	14,2%
	в т.ч. при повторном обследовании	4,6% *	2,6%

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с гриппом.

Математико-статистическое сравнение частоты рентгенологического подтверждения диагноза пневмония показало, что инфильтративные изменения выявлены у больных аденовирусными заболеваниями чаще, чем у больных с гриппом (22,1% против 16,8%, $p < 0,05$). При поступлении в стационар и первичном обследовании – 17,6% против 14,2%, соответственно ($p < 0,05$). Если при первичном рентгенологическом исследовании инфильтративных изменений выявлено не было, а в процессе лечения появились физикальные признаки

поражения легочной ткани, то проводили повторное обследование органов грудной клетки. В таких случаях у больных аденовирусными заболеваниями, в отличие от больных гриппом, инфильтративные изменения в легких были обнаружены в 4,6% случаев против 2,6% случаев, соответственно ($p < 0,05$). Так как все пациенты были сопоставимы по демографическим параметрам, условиям жизни, быта и службы, а также находились в одинаковых условиях лечения и получали сопоставимую патогенетическую терапию, можно предположить, что сроки развития поражения легочной ткани зависят, в том числе, от этиологии острого респираторного заболевания.

Таким образом, при аденовирусных заболеваниях пневмонии могут развиваться на более поздних сроках заболевания, в том числе во время пребывания пациента в стационаре. Такие пневмонии не следует рассматривать как «внутрибольничные».

Интересные данные получены при сопоставлении результатов рентгенологических исследований околоносовых пазух, консультаций врачом-оториноларингологом и лечебно-диагностических пункций, а также при сравнительном анализе этих результатов у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом.

Рентгенологическое исследование околоносовых пазух проведено у 975 пациентов, в том числе у 611 больных аденовирусными заболеваниями и 364 больных гриппом. При этом обнаруживали снижение пневматизации, гипертрофию слизистой оболочки или уровень жидкости.

Результаты рентгенологических исследований околоносовых пазух у больных аденовирусными инфекциями (АДВИ) и гриппом представлены в таблице 41.

При сравнительном анализе частоты встречаемости изменений в околоносовых пазухах, выявлено, что при аденовирусных заболеваниях достоверно чаще, чем при гриппе, обнаруживали гипертрофию слизистой оболочки (64,0% против 41,2%, $p < 0,05$) и уровень жидкости (16,0% против 6,3%, $p < 0,05$) в околоносовых пазухах.

Таблица 41 – Результаты рентгенологических исследований околоносовых пазух у больных аденовирусными инфекциями (АДВИ) и гриппом

Изменения околоносовых пазух	АДВИ (n=611)	Грипп (n=364)
Без патологии	20,0%*	52,5%
Гипертрофия слизистой оболочки	64,0%**	41,2%
Уровень жидкости	16,0%**	6,3%

Примечание: * – достоверно меньше, чем при гриппе ($p < 0,05$); ** – достоверно больше, чем при гриппе ($p < 0,05$).

Выявление патологических рентгенологических изменений в околоносовых пазухах потребовало проведение консультаций врачом-оториноларингологом, в том числе повторных. Для выявления характера воспаления в 725 случаях были проведены лечебно-диагностические пункции околоносовых пазух. Это позволило все выявленные при ОРВИ синуситы разделить на катаральные (катаральные риносинуситы) и на гнойные (гнойные синуситы). Катаральные риносинуситы были расценены как проявление ОРВИ. Гнойные синуситы были выявлены как в течение первых 2 дней заболевания, так и позже 2-го дня пребывания пациента стационаре. В первом случае гнойный синусит расценивали как сопутствующее заболевание, во втором – как осложнение ОРВИ.

Частота обнаружения катаральных и гнойных синуситов у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом представлена в таблице 42.

Сравнительный математико-статистическом анализ представленных в таблице 42 данных показал, что при аденовирусной инфекции по сравнению с гриппом катаральный синусит был выявлен достоверно чаще (80,3% против 65,0%, $p < 0,05$), а гнойный синусит – достоверно реже (19,7% против 34,9%, $p < 0,05$). Однако, у больных с АДВИ, в отличие от больных гриппом, гнойный

синусит диагностирован достоверно чаще при поступлении во время первичного обследования (94,2% против 81,7%, $p < 0,05$).

Таблица 42 – Частота катаральных и гнойных синуситов у больных с аденовирусной инфекцией (АДВИ) и гриппом

Синусит		АДВИ (n=522)	Грипп (n=203)
Катаральный		80,3%*	65,0%
Гнойный	Всего	19,7%	34,9%**
	в т.ч., выявленный при первичном обследовании	94,2%*	81,7%
	в т.ч. выявленный при повторных обследованиях	5,8%	18,3%**

Примечание: * – достоверно чаще, чем при гриппе; ** – достоверно чаще, чем при аденовирусном заболевании.

Таким образом, гнойный синусит у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом часто является сопутствующим заболеванием. При аденовирусной инфекции гнойный синусит как осложнение заболевания регистрируется реже, чем при гриппе. Это необходимо учитывать при формулировке диагноза и определения плана инструментальных обследований, консультаций врачей-специалистов и лечения.

В заключение главы, посвященной лабораторной и инструментальной диагностике при аденовирусных заболеваниях, еще раз следует отметить итоги ретроспективной оценки результатов лабораторных и инструментальных исследований у военнослужащих с аденовирусными заболеваниями. Было показано, что гематологические изменения носят неспецифический характер, их характер, выраженность и длительность зависит от степени тяжести течения аденовирусного заболевания и наличия осложнений. Иммунологические

изменения у больных аденовирусными заболеваниями прямо свидетельствуют о стимуляции нейтрофильного пула клеточного звена иммунитета и косвенно – о блокаде лимфоцитарного. Причем, несмотря на высокие показатели сывороточного интерферона, уровень гамма-интерферона у больных аденовирусными заболеваниями оставался ниже, чем у больных с гриппом, что необходимо учитывать при выборе иммуностропных препаратов. Результаты бактериологического исследования выделений из верхних и нижних дыхательных отделов респираторного тракта показывают, что бактериальная флора у больных аденовирусными заболеваниями представлена разнообразными возбудителями, в том числе условно-патогенными и «внутригоспитальными». При выборе стартовой эмпирической антибактериальной терапии в случаях развития гнойных тонзиллитов и вторичных бактериальных пневмоний необходимо учитывать, что при тонзиллитах наиболее часто бактериальная флора представлена гемолитическим стрептококком и золотистым стафилококком, а при пневмониях – зеленым стрептококком и грибами рода кандиды. Из регламентированных для лабораторной верификации аденовирусной инфекции методов этиологической диагностики для экспресс-диагностики наибольшей чувствительностью обладает метод ПЦР, для ретроспективной – РСК. Результаты инструментальной диагностики осложнений аденовирусных инфекций у молодых лиц из числа военнослужащих свидетельствуют в пользу того, что гнойный синусит часто обнаруживают на ранних сроках заболевания, а пневмония может развиваться как на ранних, так и на более поздних сроках заболевания, в том числе позже второго дня стационарного лечения больных.

Глава 6. ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНЫХ СХЕМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АДЕНОВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Лечение военнослужащих больных острыми респираторными заболеваниями, в том числе аденовирусными заболеваниями, осуществляется согласно Указаниям начальника Главного военно-медицинского управления МО РФ по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных Силах Российской Федерации «Грипп и другие острые респираторные заболевания» (1999). Отличительной особенностью лечения больных ОРВИ военнослужащих является обязательная изоляция и госпитализация в военно-медицинские организации вне зависимости от степени тяжести с целью профилактики распространения инфекции в организованных коллективах [45, 51].

С учетом выявленных особенностей течения аденовирусных заболеваний, а именно частое развитие гнойных тонзиллитов, возможность затяжного и рецидивирующего, а также высокий риск развития пневмоний, особую актуальность приобретает разработка и оценка эффективности средств и методов противовирусной терапии, схем антибактериальной и противовоспалительной терапии.

Для терапии ОРЗ, в том числе аденовирусных заболеваний, в нашей стране предложены лекарственные препараты с заявленным прямым (рибавирин, умифеновир, специфические иммуноглобулины, ингавирин) и опосредованным (интерфероны и их индукторы) противовирусным действием [137, 183]. Особенности регистрационных исследований при ОРВИ является оценка эффективности препаратов главным образом на модели «грипп», формирование групп сравнения с небольшим количеством испытуемых. Из-за этого результаты исследования у больных с гриппом экстраполируют на другие ОРЗ негриппозной этиологии. Как результат, данные о клинической эффективности лекарственных препаратов при аденовирусных заболеваниях носят отрывочный и противоречивый характер, часто получены на малых выборках и не достоверны.

Отсутствие достоверных данных об эффективности используемых противовирусных, антибактериальных и противовоспалительных препаратов в лечении больных аденовирусными заболеваниями обуславливают отсутствие единых подходов к терапии и неэффективность лечения. Ведущая роль аденовирусной инфекции в этиологической структуре ОРВИ у военнослужащих определяет необходимость научных изысканий в области терапии аденовирусных заболеваний у лиц молодого возраста из организованных коллективов. Решение этой проблемы может быть достигнуто в ходе пострегистрационных исследований и оценки результатов практического применения предложенных средств и схем терапии ОРВИ применительно к аденовирусным заболеваниям.

Нами проведено ретроспективное открытое сравнительное рандомизированное исследование клинической эффективности применения препаратов различных фармакологических групп (противовирусные, антибактериальные, противовоспалительные) в терапии аденовирусных заболеваний у военнослужащих.

В анализ включены данные больных аденовирусными заболеваниями средней степени тяжести, поступившие в клинику инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург) в первые 48 часов от начала периода разгара заболевания с неосложненным к моменту назначения препарата течением, а также при отсутствии осложнений в течение 48 часов от момента начала терапии.

6.1. Клиническая эффективность противовирусных препаратов прямого и непрямого действия

Ретроспективная оценка использованных для лечения больных аденовирусными заболеваниями военнослужащих лекарственных препаратов различных фармацевтических групп позволила сформировать 8 групп сравнения:

I группа контроля (795 пациентов) – получали для лечения только базисную терапию, включающую режим, диету, поливитамины и патогенетические средства;

I группа сравнения (249 пациентов) – дополнительно к базисной терапии получали рибавирин 100 мг в капсулах внутрь из расчета 10 мг/кг/сут в 3-4 приема 5 дней;

II группа сравнения (199 пациентов) – дополнительно к базисной терапии получали умифеновир 100 мг в капсулах или таблетках («Арбидол», «Арпетол», «Арпеплю») внутрь по 200 мг до еды 4 раза в сутки 5 дней;

III группа сравнения (58 пациентов) – дополнительно к базисной терапии получали меглюмина акридоацетат в таблетках («Циклоферон») внутрь по 4 таблетки на прием на первый и второй дни, затем по 2 таблетки на 4, 6, 8 сутки. Курс 1,5-3 г (10-20 таблеток);

IV группа сравнения (47 пациентов) – дополнительно к базисной терапии получали индуктор позднего интерферона кагоцел 12 мг в таблетках внутрь по 2 таблетки 3 раза в сутки в первые два дня лечения, по 1 таблетки 3 раза в сутки – на 3 и 4 день лечения. Курс 4 дня;

V группа сравнения (44 пациентов) – дополнительно к базисной терапии получали индуктор раннего интерферона тилорон 125 мг в таблетках («Амиксин», «Лавомакс») внутрь по 1 таблетки в сутки в течение первого и второго дня лечения, затем по 1 таблетки через 48 часов – на 4 и 6 день назначения;

VI группа сравнения (43 больных) – дополнительно к базисной терапии получали имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты 90 мг в капсулах («Ингавирин») внутрь по 1 капсуле 1 раз в сутки. Курс 5 дней со дня назначения;

VII группа сравнения (40 больных) – получали человеческий лейкоцитарный интерферон 250 000 МЕ ингаляционно в аэрозоле средней степени дисперсии 1 раз в сутки в течении 3 дней. Монодисперсный аэрозоль средней степени дисперсии для ингаляций получали при помощи пневматического ингалятора «Ингалок» (ЧССР), который был модернизирован в научно-исследовательском испытательном центре (медико-биологической

защиты) научно-исследовательского испытательного института военной медицины МО РФ [136].

Выбор противовирусного препарата для лечения военнослужащих больных ОРЗ осуществляли исходя из наличия лекарственного препарата на снабжении и временным инструкциям, утвержденных начальником кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ – Главным инфекционистом Министерства обороны Российской Федерации (начальником клиники).

Рандомизация проводилась методом случайных цифр – препарат, рекомендованный для лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций, назначали в зависимости от номера истории болезни, который генерировала электронная система регистрации пациентов «Эрмедис».

В качестве критериев клинической и лечебно-профилактической эффективности терапии аденовирусных заболеваний использовали следующие показатели:

- 1) Средняя длительность проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадки;
- 2) Средний день, на который зарегистрирована максимальная температура лихорадочной реакции;
- 3) Средняя длительность респираторных синдромов и кашля;
- 4) Средняя длительность нереспираторных синдромов (конъюнктивит и тонзиллит);
- 5) Уменьшение частоты развития осложненного пневмонией течения заболевания;
- 6) Уменьшение частоты развития затяжного течения заболевания;
- 7) Уменьшения частоты развития рецидивов аденовирусного заболевания;
- 8) Отсутствие достоверного влияния на гематологические показатели.

По срокам начала терапии, полу, возрасту, а также выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадочной реакции на день начала

лекарственной противовирусной терапии сравниваемые группы были сопоставимы.

Средние значения выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадочной реакции на день начала лекарственной противовирусной терапии представлены в таблице 43.

Как видно из таблицы 43 количество наблюдаемых случаев в каждой группе было репрезентативным (более 30), а средние значения выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадочной реакции на день назначения терапии достоверно не различались, что дало основание считать сравниваемые группы больных аденовирусными заболеваниями сопоставимыми и пригодными для математико-статистического анализа [163].

Средние значения длительности проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации и фебрильной лихорадки, общей длительности лихорадочной реакции, дня развития максимальной температуры тела на фоне терапии, длительности респираторных синдромов, кашля и некоторых нереспираторных синдромов (конъюнктивит и тонзиллит) представлены в таблице 44.

При сравнительном статистическом анализе длительности синдромов и симптомов общей инфекционной интоксикации, лихорадки, респираторных синдромов и кашля, а также некоторых нереспираторных синдромов обнаружено достоверное уменьшение по сравнению с базисной терапией средних сроков длительности основных синдромов и симптомов при применении рибавирина (по 9 критериям) и умифеновира (по 9 критериям).

По двум критериям (ринит, кашель) отмечены достоверные различия между базисной терапией, применением кагоцела и имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (ингавирина).

Таблица 43 – Средние значения ($M \pm SD$) выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадочной реакции на день начала лекарственной противовирусной терапии

Критерий	Схема терапии аденовирусных заболеваний (n – количество наблюдений)							
	Базисная (n=795)	+ рибавирин (n=249)	+ умифеновир (n=199)	+ циклоферон (n=58)	+ тилорон (n=44)	+ кагоцел (n=47)	+ интерферон (n=47)	+ ингавирин (n=41)
Выраженность интоксикации, в баллах	2,6±1,26	2,6±1,07	2,7±1,24	2,4±1,35	3,1±1,49	2,5±1,14	3,4±1,23	2,4±0,74
Температура, °C	38,8±0,83	39,2±0,66	38,9±0,97	38,6±0,77	39,0±0,67	38,9±0,80	39,0±0,65	38,8±0,60

Таблица 44 – Средние значения (M±SD) длительности синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадки, дня развития максимальной температуры тела, длительности респираторных синдромов, кашля и некоторых нереспираторных синдромов

Критерий	Схема терапии аденовирусных заболеваний (n – количество наблюдений)							
	Базисная (n=795)	+ рибавирин (n=249)	+ умифеновир (n=199)	+ циклоферон (n=58)	+ тилорон (n=44)	+ кагоцел (n=47)	+ интерферон (n=47)	+ ингавирин (n=41)
Длительность интоксикация, в днях	5,6±1,21	4,1±0,24*	4,0±1,79*	4,5±2,11	5,1±1,66	4,2±1,79	4,3±2,51	3,4±2,21
Максимальная температура тела, день	2,8±1,84	1,7±1,04*	1,9±0,96*	2,2±1,49	2,1±1,37	1,8±1,03	2,2±1,13	1,4±0,64
Длительность фебрильной лихорадки, в днях	3,4±1,98	2,8±0,49*	2,6±0,31*	3,0±1,22	2,6±1,59	2,4±1,42	1,6±0,88*	2,2±1,24
Общая длительность лихорадки, в днях	5,8±2,22	4,5±1,83	3,8±0,83*	4,9±2,66	4,8±2,91	3,9±1,75	3,4±1,77	4,1±2,47

Примечание: * – достоверно (p<0,05) меньше по сравнению с базисной терапией.

Продолжение таблицы 44

Критерий	Схема терапии аденовирусных заболеваний (n – количество наблюдений)							
	Базисная (n=795)	+ рибавирин (n=249)	+ умифеновир (n=199)	+ циклоферон (n=58)	+ тилорон (n=44)	+ кагоцел (n=47)	+ интерферон (n=47)	+ ингавирин (n=41)
Ринит, в днях	7,5±2,48	5,1±1,82*	3,8±1,64*	7,5±2,95	7,3±2,28	4,1±2,27*	9,3±2,24	4,2±2,11*
Фарингит, в днях	5,8±1,91	4,6±1,74*	4,2±1,35*	5,1±1,17	4,7±2,53	3,4±2,80	4,5±2,17	4,1±2,24
Ларингит, в днях	5,6±1,21	4,0±1,76	4,8±1,82	5,0±2,54	5,4±2,70	3,5±1,57	5,1±2,25	2,7±1,53
Трахеит, в днях	5,1±1,21	2,6±0,77*	2,8±1,23*	3,4±2,29	4,0±2,28	3,0±0,61	3,4±1,43	2,5±1,12
Бронхит, в днях	9,0±3,48	4,4±1,09*	6,5±2,65	8,7±4,87	7,5±3,62	4,3±3,86	8,7±2,82	7,4±3,60
Кашель, в днях	8,2±3,42	4,9±1,46*	4,7±2,06*	8,0±6,16	8,2±3,53	3,5±1,32*	8,6±2,64	4,8±2,21*
Конъюнктивит, в днях	8,2±3,03	4,4±1,54*	4,7±1,79*	7,0±2,94	8,6±2,91	4,7±2,81	9,0±2,96	5,3±2,96
Тонзиллит, в днях	6,0±2,64	4,5±1,50	3,5±0,89*	5,5±2,44	9,6±2,13	3,5±1,82	5,6±2,41	3,4±1,61*

Примечание: * – достоверно ($p < 0,05$) меньше по сравнению с базисной терапией.

Обращает на себя внимание, что применение ингавирина, по сравнению с базисной терапией уменьшало длительность интоксикации ($3,4 \pm 2,21$ против $5,6 \pm 1,21$ дня, $p > 0,05$), средний день развития максимальной температуры тела ($1,4 \pm 0,64$ против $2,8 \pm 1,84$ дня, $p > 0,05$) и длительности фебрильной температуры ($2,2 \pm 1,24$ против $3,4 \pm 1,98$ дней, $p > 0,05$). Однако эти различия были недостоверны, вероятно, по причине малого объема наблюдений в группе больных, получавших препарат имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты.

Только по одному критерию (длительность фебрильной лихорадки) отмечены достоверные различия при лечении больных аденовирусными заболеваниями препаратами интерферона по сравнению с базисной терапией ($1,6 \pm 0,88$ дня против $3,4 \pm 1,98$ дня, $p < 0,05$). Не выявлено достоверных различий ни по одному из критериев при сравнении эффективности базисной терапии и применением циклоферона, а также препаратов группы тилорона.

Таким образом, наибольшим влиянием на длительность общих инфекционных синдромов и синдромов поражения респираторного тракта у больных ОРВИ аденовирусной этиологии обладают противовирусные препараты прямого действия (рибавирин и умифеновир), что позволяет рекомендовать эти препараты как препараты выбора для терапии аденовирусных заболеваний.

Острые респираторные вирусные инфекции, в том числе аденовирусные заболевания, с неосложненным гнойными тонзиллитами, синуситами и пневмонией течением, обладают свойством спонтанного выздоровления. Выявленные, при применении прямых противовирусных препаратов, достоверные различия в длительности общих инфекционных, респираторных и нереспираторных синдромов и симптомов не столь значимы и составляют в среднем 1-3 дня. В связи с этим, а также выявленными ранее клиническими особенностями АДВИ, наиболее существенными показателями клинической эффективности противовирусных препаратов при лечении больных ОРВИ аденовирусной этиологии, являются профилактика развития осложнений, затяжного и рецидивирующего течения заболевания.

Для оценки лечебно-профилактической эффективности противовирусных препаратов по предложенным критериям рассчитали и статистически сравнили по χ^2 критерию Пирсона частоту развития осложнений (пневмония, гнойный синусит, тубоотит, активация герпетической инфекции), а также затяжного и рецидивирующего течения.

Частота развития (%) пневмоний, синуситов, тубоотитов, рецидивов HSV-инфекции у больных аденовирусными заболеваниями, а также затяжного и рецидивирующего течения АДВИ при лечении больных аденовирусными инфекциями с применением различных противовирусных препаратов представлена в таблице 45.

Сравнительный статистический анализ частоты развития осложненного, затяжного и рецидивирующего течения показал, что применение циклоферона внутрь, тилорона внутрь и интерферона ингаляционно достоверно не уменьшало частоту развития осложнений, затяжного и рецидивирующего течения. Более того, по сравнению с базисной терапией применение тилоронов достоверно увеличивало частоту пневмоний и рецидивирующего течения, а интерферонов – только пневмоний. В первом случае это может быть связано с тем, что тилороны стимулируют в большей степени продукцию раннего альфа-интерферона, во втором случае – с тем, что интерферон вводился ингаляционно при глубоком дыхании пациентов. Последнее, вероятно, приводило к нисходящему распространению аденовирусов в нижние отделы дыхательных путей и легкие.

Применение имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (ингавирина) в комбинированной терапии АДВИ уменьшало, по сравнению с базисной терапией, только частоту развития рецидивирующего течения аденовирусных заболеваний (2,4% против 8,8%, $p < 0,05$). Вероятно, это связано со стимулирующим влиянием препарата имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты на миелопоэз и вторичным его иммуномодулирующим действием.

Таблица 45 – Частота (%) развития осложнений, затяжного течения и рецидивов при лечении больных аденовирусными заболеваниями с применением различных противовирусных препаратов

Осложнения	Схема терапии аденовирусных заболеваний (n – количество наблюдений)							
	Базисная (n=795)	+ рибавирин (n=249)	+ умифеновир (n=199)	+ циклоферон (n=58)	+ тилорон (n=44)	+ кагоцел (n=47)	+ интерферон (n=47)	+ ингавирин (n=41)
Пневмония	19,5	8,8*	9,5*	15,5	27,3**	2,1*	34,2**	17,0
Синусит	32,5	35,3	35,2	29,3	20,5	38,3	31,7	29,3
Тубоотит	3,9	4,0	3,5	1,7	4,5	6,4	-	4,9
HSV-инфекция	3,9	0,8*	0,5*	3,5	2,3	-	7,3	-
Затяжное течение	15,3	2,4*	2,0*	13,8	13,6	2,1*	14,6	9,8
Рецидив	8,8	7,6	4,0*	10,3	22,7**	4,2*	4,8	2,4*

Примечание: * – достоверно ($p < 0,05$) меньше по сравнению с базисной терапией; ** – достоверно ($p < 0,05$) больше по сравнению с базисной терапией.

Использование кагоцела в лечении больных аденовирусными заболеваниями достоверно уменьшало, по сравнению со стандартной терапией ОРВИ, частоту развития пневмоний (2,1% против 19,5%, $p < 0,05$), а также затяжного (2,1% против 15,3%, $p < 0,05$) и рецидивирующего (4,2% против 8,8%) течения. Такое положительное влияние на эти показатели, вероятно, связано со стимуляцией производными полифенола продукции поздних (гамма-) интерферонов, что приводило к ускоренной элиминации пораженных вирусов эпителиальных и лимфоидных клеток [61].

Рибавирин, при его включение в комплексную терапию аденовирусных заболеваний, достоверно уменьшал, по сравнению с базисной терапией, частоту развития пневмоний (8,8% против 19,5%, $p < 0,05$) и затяжного течения (2,4% против 15,3%, $p < 0,05$), а также частоту клинической активации лабиальной HSV-инфекции (0,8% против 3,9%, $p < 0,05$). Однако этот нуклеозидный аналог не влиял на частоту развития рецидивов. Это можно объяснить тем, что рибавирин, вероятно, хорошо подавляет репликацию аденовирусов в эпителиальной ткани, но не проникает в лимфоидные клетки, где в основном проходит персистенция вирусов.

Хорошая лечебно-профилактическая эффективность в отношении профилактики развития пневмоний, активации HSV-инфекции, затяжного и рецидивирующего течения отмечена при применении препаратов умифеновира. По сравнению с базисной терапией умифеновир достоверно уменьшал частоту развития пневмоний (9,5% против 19,5%, $p < 0,05$) и клинической активации HSV-инфекции (0,5% против 3,9%, $p < 0,05$), а также затяжного (2,0% против 15,3%, $p < 0,05$) и рецидивирующего (4,0% против 8,8%, $p < 0,05$) течения.

Таким образом, применение прямых противовирусных препаратов (рибавирин и умифеновир) в комплексной терапии аденовирусных заболеваний средней и тяжелой степенями тяжести оказывает клиническую и лечебно-профилактическую эффективность, что позволяет рекомендовать эти препараты в качестве препаратов выбора для лечения больных аденовирусными заболеваниями военнослужащих. В качестве препаратов резерва с целью

профилактики развития пневмоний, затяжного и рецидивирующего течения могут быть назначены кагоцел, а для профилактики пневмоний – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты. Следует ожидать, что комбинированная противовирусная терапия с использованием препаратов прямого действия (рибавирин или умифеновир) и непрямого (кагоцел или имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты) окажет синергидный лечебный и лечебно-профилактический эффект [183].

Наличие клинической и лечебно-профилактической эффективности при лечении больных аденовирусными заболеваниями противовирусных препаратов прямого действия позволяет также рекомендовать их применение для лечения больных аденовирусными заболеваниями, протекающими с вирусоспецифическим поражением легких – аденовирусными пневмониями. Приводим описание опыта клинического применения рибавирина в комплексной терапии аденовирусного заболевания, осложненного специфической аденовирусной пневмонией.

Клинический пример №3. Военнослужащий срочной службы 22 лет. Образование высшее. При призыве на военную службу был признан ВВК годным к военной службе без ограничения.

Заболел остро утром 06 ноября, когда почувствовал озноб, стали беспокоить слабость, насморк, кашель. Свое заболевание связывал с контактом с больным ОРВИ, факт переохлаждения отрицал. В роте отмечены случаи синдромосходных заболеваний. Обратился в медицинский пункт части. При термометрии выявлено повышение температуры тела до 37,6°C. С диагнозом «Острое респираторное заболевание» изолирован в лазарет воинской части. Были назначены режим, диета, патогенетическое и симптоматическое лечение. Однако существенного эффекта отмечено не было. На 2-й день болезни лихорадка усилилась, температура тела поднялась до 38,5°C, появились боли в горле. В связи с отсутствием положительной динамики заболевания 08 ноября (3-й день болезни) переведен для дальнейшего обследования и лечения в клинику инфекционных болезней ВМедА им. С.М.Кирова.

При поступлении в клинику пациент предъявлял жалобы на головную боль, слабость, жар, боли в коленных и тазобедренных суставах, заложенность носа, першение в горле, сухой кашель. Объективно были выявлены проявления общей инфекционной интоксикации, лихорадка до $39,8^{\circ}\text{C}$, ринит, фарингит, бронхит (справа выслушивали влажные средне- и мелкокалиберные хрипы), увеличение задних шейных лимфатических узлов. Диагностировано «Острое респираторное заболевание по типу ринофарингобронхита, средней степени тяжести, период разгара, 3-й день болезни», а также заподозрена «внебольничная» правосторонняя нижнедолевая пневмония. Выполнены диагностические исследования: общий клинический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки и околоносовых пазух. Результаты исследования:

Общий клинический анализ крови от 08 ноября: эритроциты – $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 124 г/л, цветовой показатель – 29,0 пг, гематокрит – 37,0%, тромбоциты – $202 \times 10^6/\text{л}$, лейкоциты – $7,3 \times 10^9/\text{л}$ (палочкоядерные – 6%, сегментоядерные – 77%, лимфоциты – 12%, моноциты – 5%), СОЭ – 15 мм/ч.

Рентгенография органов грудной клетки от 07 ноября: без патологии. Диагноз «внебольничная пневмония» рентгенологически подтвержден не был.

Рентгенография околоносовых пазух от 07 ноября: выявлена гипертрофия (отек) слизистой оболочки околоносовых пазух.

Назначено лечение: режим, диета, цефтриаксон внутримышечно по 2,0 г 2 раза в сутки, инфузионно-дезинтоксикационная терапия, отхаркивающие средства, сосудосуживающие капли в нос.

На фоне проводимого лечения сохранялись фебрильная лихорадка, проявления общей инфекционной интоксикации, ринит, фарингит, бронхит. В связи с этим повторно 09 ноября выполнена рентгенография органов грудной клетки. На фоне усиленного бронхо-сосудистого рисунка инфильтративных изменений легочной ткани выявлено не было. К лечению добавлен офлоксацин 100 мл внутривенно 2 раза в сутки. В течение двух дней клинического эффекта от проводимой терапии не наблюдалось.

11 ноября (6 день болезни) на основании эпидемиологических данных (контакт с больным ОРВИ во вновь организованном коллективе военнослужащих), острого начала заболевания, наличия острой фебрильной лихорадки постоянного типа, явлений синдромов общей инфекционной интоксикации, ринита, фарингита, бронхита, острого тонзиллита, конъюнктивита, шейной лимфаденопатии выставлен диагноз «Острое респираторное заболевание по типу ринофарингобронхита, тонзиллита, конъюнктивита (вероятно аденовирусная инфекция), тяжелой степени тяжести». Рекомендовано повторное исследование общего анализа крови, рентгенография органов грудной клетки, исследование носоглоточных смывов и мокроты в ПЦР на возбудители гриппа и ОРВИ, серологическое исследование крови на грипп и ОРВИ, а также хламидии пневмонии, микоплазмы пневмонии и микобактерии туберкулеза, бактериологическое исследование (посевы) с миндалин, мокроты и крови на стерильность.

Общий анализ крови от 13 ноября (8-й день болезни). Результат: эритроциты – $4,6 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 125 г/л, цветовой показатель – 27,0 пг, гематокрит – 40,0%, тромбоциты – 156×10^9 /л, лейкоциты – $3,4 \times 10^9$ /л (палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 70%, лимфоциты – 24%, моноциты – 3%), СОЭ – 26 мм/ч.

Рентгенография органов грудной клетки от 13 ноября. Результат: на фоне усиления легочного рисунка интерстициального характера справа в 9 и 10 сегментах легкого выявлена пневмоническая инфильтрация;

Рентгенография околоносовых пазух от 13 ноября. Результат: патологии не выявлено;

Молекулярно-генетическое исследование носоглоточных смывов методом ПЦР от 13 ноября. Результат: обнаружен генетический материал аденовирусов. РНК и ДНК других вирусов, бактерий, атипичных возбудителей не обнаружены;

Серологическое исследование парных сывороток крови от 12 ноября (1-я сыворотка) и 19 ноября (2-я сыворотка) в РТГА с антигенами гриппа А(Н1N1)pdm09 (результат: 1/10–1/10), гриппа А(Н3N2)Victoria/361/11 (результат:

1/10–1/10), гриппа В/Brisben/33/08 (результат: 1/20–1/20) и гриппа В/Viskonsin/01/10 (результат: 1/40–1/80). Результат: диагностического нарастания титров антител к антигенам не выявлено;

Серологическое исследование сыворотки крови от 14 ноября на иммуноглобулины классов IgM, IgG и IgA к антигенам атипичных возбудителей (хламидия пневмонии, микоплазма пневмонии, микобактерия туберкулеза). Результат: отрицательно;

Серологическое исследование парных сывороток крови от 12 ноября (1-я сыворотка) и 19 ноября (2-я сыворотка) в ИФА на специфические иммуноглобулины класса IgG с антигенами гриппа А(Н1N1 и Н3N2) и В, парагриппа I и III типов, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус. Результат: обнаружено диагностическое нарастание (+0,475 единиц оптической плотности) концентрации антител IgG к антигенам аденовирусов;

Бактериологический посев с миндалин и задней стенки глотки от 11 ноября. Результат: рост микрофлоры (коринебактерий, стрептококков, стафилококков, грибов рода *Candida*) не обнаружен;

Бактериологический посев крови от 14 ноября. Результат: рост микроорганизмов не обнаружено.

Бактериологический посев мокроты от 16 ноября. Результат: обнаружен рост непатогенных нейссерий (3×10^6 колоний) и зеленеющего стрептококка (обильный рост).

Исследование крови на ВИЧ, маркеры вирусных гепатитов (HB_sAg, anti-HCV) и сифилис от 14 ноября. Результат: отрицательно.

Контрольная рентгенография органов грудной клетки от 16 ноября. Результат: на фоне усиления легочного рисунка справа в 3, 8, 9 и 10 сегментах инфильтрация легочной ткани. Междолевая плевра утолщена за счет выпота.

С учетом эпидемиологических, анамнестических, клинических и лабораторных данных выставлен окончательный диагноз: «Аденовирусная инфекция по типу ринофарингоконъюнктивита, осложненная внебольничной

аденовирусно-бактериальной пневмонией нетяжелого течения без дыхательной недостаточности. Правосторонний междолевой экссудативный плеврит».

К лечению (с 13 ноября) добавлен рибавирин внутрь по 200 мг 4 раза в сутки курсом 5 дней, антибактериальная терапия смещена на моксифлоксацин («Авелокс») внутривенно и эртапенем («Инванз») внутривенно, иммуномакс по 200 МЕ внутривенно 1 раз в сутки курсом 4 введения.

На фоне проводимой комбинированной (противовирусной, антибактериальной, иммунозаместительной) терапии купировались явления общей инфекционной интоксикации, лихорадки, фарингита, тонзиллита, бронхита и поражения легочной ткани и наступило выздоровление. Пациент был представлен на ВВЭ и признан временно не годным к военной службе с предоставлением отпуска по болезни на 30 дней.

Динамика синдромов аденовирусного заболевания, результаты инструментальных методов исследования, а также терапевтические мероприятия, проводимых пациенту, представлены на рисунке 8.

Представленный клинический пример демонстрирует течение аденовирусного заболевания у военнослужащего с дефицитом массы тела (ИМТ 17,64). Пониженное питание является косвенным признаком иммунодефицитного состояния [154]. Наличие такого состояния у пациента характеризовалось также лабораторными критериями – лейкопенией ($3,4 \times 10^9/\text{л}$ от 13 ноября) и гипопроотеинемией (общий белок от 15 ноября 50 г/л). В результате этого течение аденовирусной инфекции имело прогрессирующий характер и, при отсутствии специфической противоаденовирусной терапии не смотря на проведение антибактериальной терапии (цефтриаксон с 08 ноября, офлоксацин с 09 ноября), осложнилось вирусно-бактериальной пневмонией.

Выделение из мокроты условно-патогенной микрофлоры (непатогенных нейссерий, зеленающего стрептококка), чувствительной к антибиотикам группы цефалоспоринов и фторхинолонов, а также прогрессирующий на этом фоне характер инфекционного процесса, свидетельствует в этом случае в пользу ведущей роли аденовирусов в развитии пневмонии.

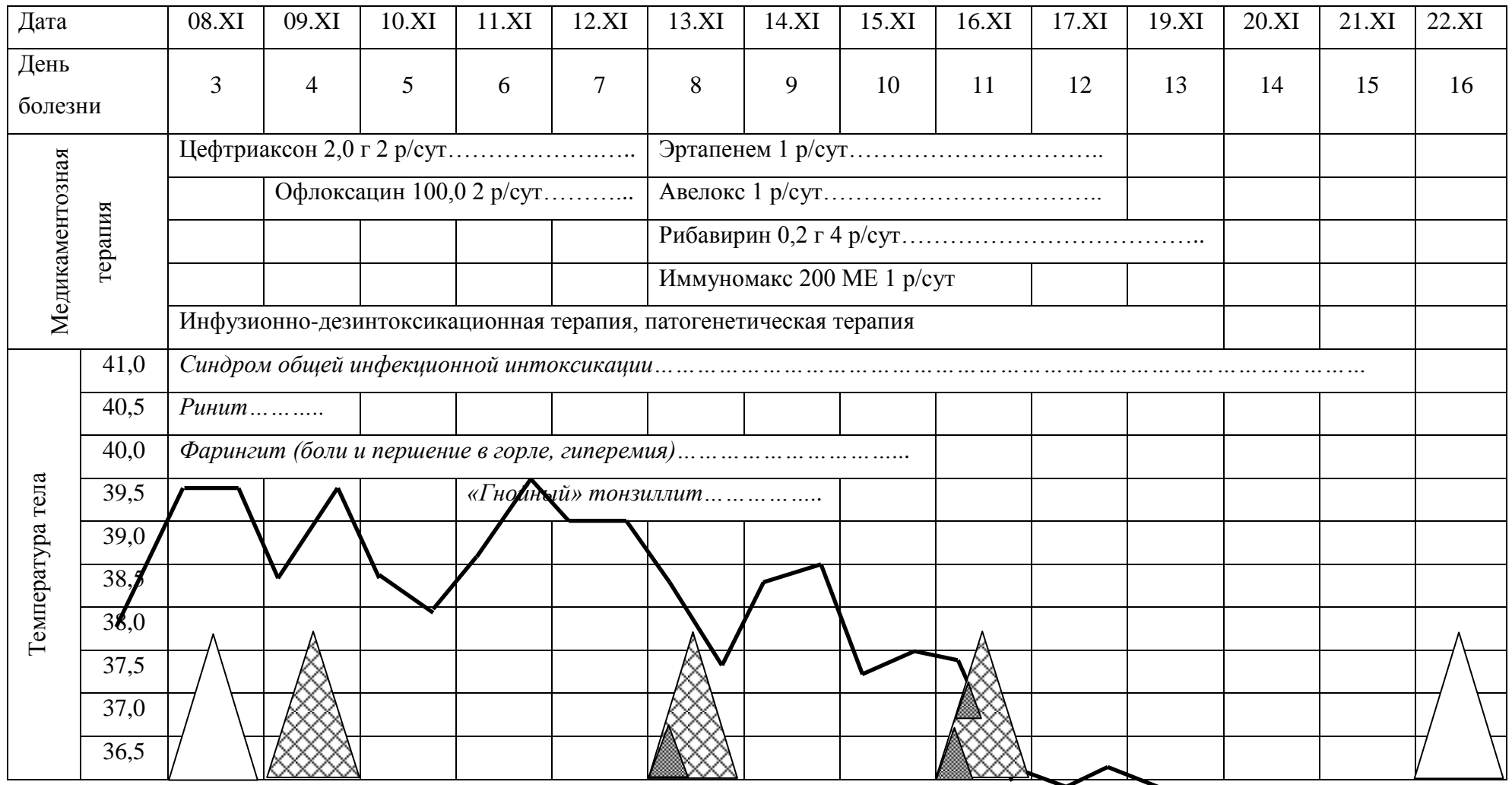


Рисунок 7 – Динамика синдромов у больного и терапевтические мероприятия. Примечание: рентгенография органов грудной клетки: \triangle - норма; \triangle - усиление легочного рисунка; \triangle - инфильтрация легочной ткани.

О ведущей роли аденовирусов в прогрессировании инфекционного процесса косвенно может свидетельствовать также наступление перелома в течение заболевания – положительная динамика появилась только после назначения противовирусного препарата с прямым механизмом противовирусного действия. Определение «бактериальная пневмония» имеет формальный признак – выделение бактерий из мокроты. Также как и «гнойный» тонзиллит в определении характера поражения миндалин. Отсутствие роста микрофлоры свидетельствует в пользу цитопатического действия аденовирусов на эпителий с его некрозом и образованием асептического налета.

Таким образом, противовирусная терапия должна назначаться не только при тяжелом течение заболевания, но и наличие факторов риска развития тяжелого течения. Для оценки эффективности противовирусной терапии вирусоспецифических поражений легких необходимо проведение дополнительных исследований.

При определении показаний к назначению и выборе противовирусного препарата для лечения больных ОРВИ необходимо всегда оценивать соотношение «польза-вред». В отличие от многих других инфекционных заболеваний, у преморбидно здоровых лиц острые респираторные вирусные инфекции имеют свойство спонтанного выздоровления. Известно, что химиотерапевтические препараты обладают той или иной степенью токсичности. Для исключения токсического действия химиотерапевтических препаратов на организм человека проводят доклинические исследования острой и хронической токсичности в опытах на лабораторных животных, а также испытания на волонтерах с изучением фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. В клиническую практику допускают препараты при отсутствии острой и хронической токсичности, тератогенного и эмбриотоксического эффекта. При заболеваниях, в том числе инфекционных, из-за возможного нарушения структуры и функции метаболических систем, химиотерапевтические препараты могут оказывать ранее не известные побочные эффекты и нежелательные реакции. Ранее были предприняты попытки оценить влияние противовирусных

препаратов на гематологические показатели у больных гриппом [209]. В ходе ретроспективного анализа историй болезни и ИРК больных аденовирусными заболеваниями оценили возможные нежелательные реакции противовирусных препаратов, в том числе влияние на показатели общего анализа крови.

Ни в одном случае аденовирусного заболевания не было зарегистрировано случаев нежелательных (в первую очередь аллергических, токсических) реакций непосредственно связанных с применения противовирусных препаратов.

Также не было выявлено существенных отклонений от нормальных значений гематологических показателей общего анализа крови сразу после окончания курса противовирусной терапии (6-10 день лечения, II период) и спустя 5-10 дней от окончания терапии (11-15 день лечения, III период) (таблица 46).

Только применение тилоронов характеризовалось увеличением средних значений СОЭ в III периоде наблюдения до $16,2 \pm 5,73$ мм/ч. Это, вероятно, связано с более высокой частотой развития «внутрибольничных» пневмоний при применении тилоронов, которое мы выявили при оценке лечебной и лечебно-профилактической эффективности противовирусных препаратов прямого и опосредованного действия.

Таблица 46 – Средние значения ($M \pm SD$) показателей общего анализа крови у больных аденовирусными заболеваниями при применении различных противовирусных препаратов

Показатель, единицы (норма)	Период болезни	Схема терапии аденовирусных заболеваний (n – количество наблюдений)							
		Базисная (n=795)	+ рибавирин (n=249)	+ умифеновир (n=199)	+ циклоферон (n=58)	+ тилорон (n=44)	+ кагоцел (n=47)	+ интерферон (n=47)	+ ингавирин (n=41)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ (4,0 – 5,6)	I	4,8 \pm 0,41	4,8 \pm 0,39	4,9 \pm 0,49	4,8 \pm 0,29	4,8 \pm 0,35	4,9 \pm 0,39	4,8 \pm 0,35	4,8 \pm 0,46
	II	5,0 \pm 0,48	5,0 \pm 0,41	5,0 \pm 0,39	4,8 \pm 0,61	5,0 \pm 0,19	5,1 \pm 0,40	5,0 \pm 0,30	5,0 \pm 0,30
	III	4,9 \pm 0,64	5,0 \pm 0,39	5,0 \pm 0,46	4,5 \pm 0,02	5,1 \pm 0,10	5,0 \pm 0,41	4,8 \pm 0,32	5,0 \pm 0,23
Гемоглобин, г/л (130–170)	I	143,7 \pm 12,7	137,3 \pm 12,3	142,2 \pm 13,9	145,8 \pm 10,4	146,4 \pm 10,5	143,1 \pm 12,4	145,9 \pm 10,5	139,9 \pm 14,9
	II	143,1 \pm 14,4	139,9 \pm 11,9	143,1 \pm 14,0	148,7 \pm 11,5	151,8 \pm 6,5	145,8 \pm 12,0	120,4 \pm 10,9*	141,1 \pm 13,8
	III	138,8 \pm 17,3	138,8 \pm 11,0	141,7 \pm 14,6	133,0 \pm 10,0	147,7 \pm 4,0	143,6 \pm 13,6	145,0 \pm 9,9	144,4 \pm 6,8
Тромбоциты, $\times 10^9$ (180 – 320)	I	217,6 \pm 64,5	209,4 \pm 52,7	207,5 \pm 56,8	-	259,3 \pm 80,5	223,5 \pm 52,2	279,0 \pm 18,7	241,4 \pm 59,5
	II	252,9 \pm 81,7	242,6 \pm 54,0	222,2 \pm 64,6	-	233,5 \pm 78,4	276,3 \pm 84,0	220,6 \pm 45,4	280,1 \pm 95,3
	III	292,2 \pm 98,4	260,9 \pm 85,4	263,3 \pm 93,2	-	279,0 \pm 80,5	282,6 \pm 80,7	350,0 \pm 20,7*	337,7 \pm 131,5
СОЭ, мм/ч (до 10)	I	9,7 \pm 5,63	9,6 \pm 4,44	8,2 \pm 4,28	7,1 \pm 3,80	9,6 \pm 4,88	9,6 \pm 4,01	9,9 \pm 3,85	7,7 \pm 4,13
	II	8,2 \pm 4,40	8,8 \pm 4,31	8,6 \pm 4,08	5,8 \pm 2,88	7,4 \pm 3,44	8,9 \pm 4,82	6,8 \pm 3,25	6,9 \pm 3,48
	III	8,0 \pm 4,56	7,9 \pm 3,86	7,3 \pm 3,61	5,5 \pm 2,99	16,2 \pm 5,73*	8,4 \pm 3,26	5,1 \pm 2,27	6,9 \pm 3,96

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; I – 1-5 день болезни (лечения), II – 6-10 день болезни (лечения), III – 11-15 день болезни (лечения);* – среднее значение за пределами нормальных значений.

Продолжение таблицы 46

Показатель, единицы (норма)	Период болезни	Схема терапии аденовирусных заболеваний (n – количество наблюдений)							
		Базисная (n=795)	+ рибавирин (n=249)	+ умифеновир (n=199)	+ циклоферон (n=58)	+ тилорон (n=44)	+ кагоцел (n=47)	+ интерферон (n=47)	+ ингавирин (n=41)
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л (4,0–9,0)	I	8,3±3,65	10,2±3,64	8,5±3,40	8,0±3,20	6,9±3,65	9,2±3,74	8,7±4,42	9,5±4,66
	II	6,5±2,08	7,1±2,67	6,6±2,27	6,4±1,69	8,0±3,38	7,3±2,44	6,5±1,65	7,6±3,25
	III	6,7±2,33	7,1±2,70	6,4±1,71	5,7±1,50	7,8±3,29	7,7±2,98	6,4±1,53	8,0±2,69
СЯ, % (40–72)	I	62,2±12,18	70,5±9,87	66,3±10,88	58,5±11,08	56,4±13,37	65,3±9,13	61,3±10,15	65,9±10,33
	II	54,5±10,44	57,3±11,56	55,6±11,66	54,1±7,54	58,6±17,34	56,8±9,31	53,3±7,65	57,9±11,26
	III	52,9±9,16	53,2±9,39	53,8±10,08	55,9±8,56	56,8±13,86	56,9±13,39	50,8±7,56	55,9±11,41
Лимфоциты, % (18–40)	I	27,0±11,79	17,7±8,35	23,4±10,51	30,5±10,87	32,4±12,20	23,0±9,71	26,7±10,89	24,5±10,94
	II	35,7±10,14	33,5±12,24	35,3±11,56	36,3±8,18	33,0±14,01	36,0±9,39	36,4±6,80	32,8±12,21
	III	36,7±9,95	38,3±9,78	37,2±9,28	33,4±10,27	33,8±14,54	34,8±12,27	38,5±6,83	35,0±11,06
Моноциты, % (2–10)	I	7,0±3,18	8,5±3,69	7,4±3,99	6,6±2,29	7,3±2,68	6,7±2,76	6,7±2,67	7,2±2,62
	II	6,8±2,53	8,2±2,73	6,8±2,63	6,9±1,68	5,3±2,60	7,1±2,09	6,2±1,39	6,8±2,60
	III	7,0±2,45	8,0±2,73	6,8±2,36	6,5±1,87	5,4±1,06	7,5±3,13	6,8±2,01	7,0±1,85

Примечание: СЯ – сегментоядерные нейтрофилы; I – 1-5 день болезни (лечения), II – 6-10 день болезни (лечения), III – 11-15 день болезни (лечения); * – среднее значение за пределами нормальных значений

6.2. Антибактериальная терапия аденовирусных заболеваний

При ретроспективном анализе 1622 историй болезни пациентов с аденовирусными заболеваниями выявлено, что в 1108 (68,3%) случаях была назначена антибактериальная терапия. Показаниями для назначения антибактериальной терапии в большинстве случаев были состояния, оцененные при поступлении, как тяжелой степени тяжести, наличие «гнойного» тонзиллита, гнойного синусита, острого бронхита и пневмонии. Однако из-за отсутствия клинической эффективности стартовой антибактериальной терапии (продолжительность фебрильной лихорадки более 2 дней, развитие осложнений на фоне терапии) в ряде случаев схему антибактериальной терапии приходилось менять или использовать различные комбинации антибактериальных препаратов, что приводило к удлинению антибактериальной терапии и существенно увеличивало стоимость лечения. Клиническая неэффективность стартовой антибактериальной терапии в этих случаях, вероятно, была связана с разнообразием бактериальных возбудителей у больных аденовирусными заболеваниями. В этой связи с целью определения наиболее эффективных схем стартовой антибактериальной терапии аденовирусных заболеваний была ретроспективно оценена клиническая эффективность антимикробных препаратов и их комбинаций, рекомендованных для терапии острых бактериальных инфекций дыхательных путей [183, 229, 231].

При ретроспективном анализе историй болезни больных аденовирусными заболеваниями и стартовой антибактериальной терапии острых гнойных тонзиллитов, синуситов, острых бронхитов и пневмоний сформированы следующие группы сравнения:

I группа (контрольная, 431 пациентов) – получали базисную терапию без использования антибактериальных препаратов;

II группа (389 пациентов) – дополнительно к базисной терапии получали бензилпенициллин 500 000 ЕД внутримышечно 6 раз в сутки 3 дня, на 4-й день – бициллин-3 1200000 ЕД внутримышечно однократно;

III группа (34 пациентов) – дополнительно к базисной терапии получали бензилпенициллин 500000-1000000 ЕД внутримышечно 6 раз в сутки 5-7 дней и гентамицин 180-240 мг в зависимости от массы тела внутримышечно 1 раз в сутки курсом 5-7 дней

IV группа (299 пациентов) – дополнительно к базисной терапии получали цефтриаксон 1,0 г внутримышечно по 1,0-2,0 г в зависимости от массы тела курсом 5-7 дней;

V группа (166 пациентов) – дополнительно к базисной терапии получали азитромицин 0,5 г внутрь по 0,5 г 1 раз в сутки курсом 3-5 дней;

VI группа (109 пациентов) – дополнительно к базисной терапии получали цефтриаксон 1,0 г внутримышечно по 1,0-2,0 г 5-7 дней и азитромицин внутрь по 0,5 г 1 раз в сутки 3-5 дней;

VII группа (59 пациентов) – дополнительно к базисной терапии получали препараты из группы респираторных фторхинолонов (левофлоксацин 500 мг, моксифлоксацин 400 мг) внутривенно или внутрь 1 раз в сутки 5-7 дней.

Критериями клинической и лечебно-профилактической эффективности антибактериальной терапии аденовирусных заболеваний, а также оценки иммуносупрессирующего влияния антибактериальных препаратов на течение вирусного инфекционного процесса приняли:

- 1) Длительность проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации, фебрильной лихорадки, а также общую длительность лихорадки;
- 2) День развития максимальной температуры лихорадочной реакции на фоне антибактериальной терапии;
- 3) Длительность респираторных синдромов и кашля;
- 4) Длительность острого гнойного тонзиллита;
- 5) Частота развития осложненного пневмонией течения;
- 6) Частота развития затяжного течения заболевания;
- 7) Частота развития рецидивов аденовирусного заболевания.

С целью выявления достоверных различий рассчитали и статистически сравнили средние значения предложенных параметров эффективности – средние

значения длительности проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации, фебрильной лихорадки, общей продолжительности лихорадки на фоне антибактериальной терапии, среднюю длительность респираторных синдромов и кашля, острого гнойного тонзиллита, частоту развития осложненного пневмонией, затяжного и рецидивирующего течения аденовирусного заболевания.

Средние значения выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации и максимальной температуры тела, а также длительности проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации, фебрильной лихорадки, общей продолжительности лихорадки в сравниваемых группах представлены в таблице 47.

При сравнительном анализе средних значений, представленных в таблице 47, выявлено, что назначение антибактериальных препаратов достоверно не уменьшало длительность проявлений общих инфекционных синдромов – общей инфекционной интоксикации, а также лихорадки, в том числе фебрильной. Более того, применение бензилпенициллина, комбинации бензилпенициллина с аминогликозидами, а также цефтриаксона или респираторных фторхинолонов при аденовирусных заболеваниях сопряжено с более длительным, чем при лечении больных АДВИ без антибиотиков, течением общих инфекционных синдромов. По всей видимости, это связано с наличием бактериальной ко-инфекции, по поводу которой и назначали антибактериальные препараты.

Несмотря на то, что макролиды назначали по тем же показаниям, что и другие схемы антибактериальной терапии, только применение азитромицина не сопровождалось увеличением длительности проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадки при сравнении с базисной терапией.

Таким образом, назначение антибактериальных препаратов не влияло на длительность общих инфекционных синдромов и, следовательно, длительность лихорадочной реакции при аденовирусных заболеваниях не может быть критерием эффективности антибактериальной терапии.

Таблица 47 – Средние показатели ($M \pm SD$) выраженности и длительности проявлений общих инфекционных синдромов

Критерий	Схема антибактериальной терапии (n – количество наблюдений)						
	Без АБП (n=431)	+ БП (n=389)	+ БП+АГ (n=34)	+ ЦФН (n=299)	+ АМН (n=166)	+ ЦФН+АМН (n=109)	+ РФХ (n=59)
Выраженность интоксикации, в баллах	2,5±1,29	2,6±1,24	3,5±1,52	2,7±1,06	2,5±1,21	2,8±1,16	3,0±1,36
Максимальная температура, °С,	38,5±0,92	38,9±0,77	39,4±0,70*	39,2±0,69	38,9±0,72	39,2±0,67	39,0±0,76
Длительность интоксикация, в днях	3,9±1,50	5,1±2,81	7,4±4,27	5,3±2,83	4,4±2,85	5,9±2,54	5,6±2,03
Длительность лихорадки >38°С, в днях	2,3±1,07	3,2±1,16	4,3±2,75	3,3±1,91	2,7±1,64	3,7±1,74	3,0±1,77
Длительность лихорадки >37°С, в днях	4,1±1,72	5,2±2,84	9,3±5,62	5,3±2,24	4,9±2,75	5,3±1,95	5,7±1,06*

Примечание: АБП – антибактериальный препарат; БП – бензилпенициллин; АГ – аминогликозиды; ЦФН – цефтриаксон; АМН – азитромицин; РФХ – респираторный фторхинолон; * – $p < 0,05$ по сравнению с терапией без АБП.

Поскольку антибактериальные препараты часто назначали при аденовирусных заболеваниях, в клинической картине которых наблюдали гнойные синуситы, острые гнойные тонзиллиты, а также бронхиты и пневмонии, оценили влияние различных схем антибактериальной терапии на длительность респираторных синдромов и гнойного тонзиллита. Сравнивали средние значения длительности этих синдромов на фоне антибактериальной терапии с лечением больных АДВИ без применения антибиотиков.

Средние значения длительности проявлений респираторных синдромов и кашля, острого гнойного тонзиллита при применении различных схем антибактериальной терапии представлены в таблице 48.

Сравнительный статистический анализ средних значений длительности респираторных синдромов и симптомов, показал, что применение антибиотиков (пенициллин, цефтриаксон, азитромицин, респираторный фторхинолон) в монотерапии, а также их комбинаций (бензилпенициллин с аминогликозидами, цефтриаксон с азитромицином) в терапии аденовирусных заболеваний достоверно не уменьшал длительность основных респираторных синдромов аденовирусных заболеваний. Это косвенно может указывать на то, что ведущее значение в поддержании воспаленной реакции дыхательных путей имеет не бактериальная, а вирусная инфекция.

Достоверно большие значения длительности некоторых респираторных синдромов при применении пенициллина, а также комбинации бензилпенициллина с аминогликозидами, в сравнении с лечением больных АДВИ без антибиотиков, свидетельствует о неэффективности антибактериальных препаратов узкого спектра действия. Эти данные согласуются с результатами бактериологического исследования. При тонзиллитах часто выделяли гемолитический или зеленающий стрептококк, золотистый стафилококк, а также непатогенные нейссерии, при поражении нижних дыхательных путей – зеленающий стрептококк, золотистый стафилококк и грибы рода *Candida*.

Таблица 48 – Средние показатели ($M \pm SD$) длительности респираторных синдромов и кашля, а также острого гнойного тонзиллита при применении различных схем антибактериальной терапии

Критерий	Схема антибактериальной терапии (n – количество наблюдений)						
	Без АБП (n=431)	+ БП (n=389)	+ БП+АГ (n=34)	+ ЦФН (n=299)	+ АМН (n=166)	+ ЦФН+АМН (n=109)	+ РФХ (n=59)
Ринит, в днях	5,9±3,87	7,4±5,45	13,0±9,05	5,8±3,96	6,3±5,04	5,3±3,28	7,0±3,29
Фарингит, в днях	4,6±3,14	6,0±4,24	8,5±7,55	4,9±2,72	4,7±2,53	5,2±3,10	4,3±3,17
Тонзиллит, в днях	4,9±3,73	5,4±3,74	8,7±4,91	5,1±3,79	4,7±3,26	5,1±2,73	4,9±3,98
Ларингит, в днях	5,4±3,06	5,6±3,28	7,0±5,08	3,7±2,14	4,7±3,14	2,0±0,00	4,2±2,17
Трахеит, в днях	3,9±1,97	5,1±3,54	5,7±3,51	4,7±3,75	2,9±1,67	4,0±0,00	4,3±,49
Бронхит, в днях	7,7±4,97	7,7±4,43	12,9±5,91*	6,9±4,43	8,4±6,73	6,9±4,60	10,1±7,39
Кашель, в днях	5,9±2,34	7,8±4,54	14,0±7,02*	6,4±5,13	6,5±5,29	5,9±4,65	6,5±5,29

Примечание: АБП – антибактериальный препарат; БП – бензилпенициллин; АГ – аминогликозиды; ЦФН – цефтриаксон; АМН – азитромицин; РФХ – респираторный фторхинолон; * – $p < 0,05$ по сравнению с терапией без АБП.

При тяжелой степени тяжести острых респираторных заболеваний с целью профилактики присоединения или активации бактериальной микрофлоры показано применение антибактериальных препаратов. Однако, выбор антибиотиков или их комбинаций, также как и при лечении развившихся бактериальных осложнений, также носит субъективный характер. С учетом выделенных в ходе исследования из носоглотки и мокроты микроорганизмов можно предположить, что профилактическую эффективность будут оказывать антибактериальные препараты или их комбинации, действующие на широкий спектр бактерий. В этой связи оценили частоту развития бактериальных осложнений (пневмонии, гнойные синуситы, тубоотиты), а также затяжного и рецидивирующего течения при лечении больных аденовирусными заболеваниями с неосложненным течением с применением различных антибактериальных препаратов или их комбинаций.

Частота развития осложнений, затяжного течения и рецидивов аденовирусных заболеваний на фоне применения различных схем антибактериальной терапии представлена в таблице 49.

Данные, приведенные в таблице 49, а также сравнительный математико-статистический анализ, показывают, что применение большинства антибактериальных препаратов при аденовирусных заболеваниях, по сравнению с терапией без антибиотиков, достоверно не уменьшало частоту развития пневмоний, гнойных синуситов, тубоотитов, лабиального герпеса, затяжного и рецидивирующего течения. Только применение макролидов в монотерапии достоверно уменьшало частоту развития поздних пневмоний (0,6% против 2,7%, $p < 0,05$). Однако стартовая комбинированная терапия цефтриаксоном с макролидами сопровождалась достоверно более высокой по сравнению с базисной терапией частотой развития пневмоний (9,2% против 2,7%). Это может быть связано с тем, что такая комбинированная антибактериальная терапия назначалась при наличии физикальных признаков поражения легочной ткани.

Таблица 49 – Частота (%) развития осложнений, затяжного течения и рецидивов при использовании различных схем антибактериальной терапии в комбинированной терапии аденовирусных заболеваний

Осложнения	Схема антибактериальной терапии (n – количество наблюдений)						
	Без АБП (n=431)	+ БП (n=389)	+ БП+АГ (n=34)	+ ЦФН (n=299)	+ АМН (n=166)	+ ЦФН+АМН (n=109)	+ РФХ (n=59)
Пневмония	2,7%	2,6%	2,9%	5,4%	0,6%	9,2%*	6,8%
Синусит	0,5%	0,5%	-	0,3%	-	-	-
Тубоотит	1,4%	4,4%	2,9%	5,7%*	2,4%	6,4%*	3,4%
HSV-инфекция	1,2%	3,9%	8,8%*	0,7%	3,0%	0,9%	1,7%
Затяжное течение	7,7%	13,9%	32,4%*	5,7%	9,0%	8,3%	23,7%*
Рецидив	7,4%	7,2%	11,8%	8,4%	9,0%	6,4%	8,5%

Примечание: АБП – антибактериальный препарат; БП – бензилпенициллин; АГ – аминогликозиды; ЦФН – цефтриаксон; АМН – азитромицин; РФХ – респираторный фторхинолон; * – $p < 0,05$ по сравнению с терапией без АБП.

В таких случаях при первичном рентгенологическом обследовании органов грудной клетки пневмоническая инфильтрация не была выявлена, а течение АДВИ рассматривалось как неосложненное. Выявление пневмонической инфильтрации при повторных рентгенологических исследованиях позволяло верифицировать пневмонию. Эти данные также косвенно свидетельствуют о ведущей роли вирусов в развитии инфекционного поражения легких при аденовирусной инфекции.

Интересно отметить, что при назначении бензилпенициллина с аминогликозидами или респираторных фторхинолонов, в отличие от терапии АДВИ без антибактериальных препаратов, достоверно чаще отмечено затяжное течение (32,4% и 23,7% против 7,7%, соответственно, $p < 0,05$). Это может быть, вероятно, связано с супрессирующим влиянием препаратов этих групп на иммунные клетки, отвечающих за элиминацию аденовирусов.

Таким образом, применение антибактериальных препаратов в терапии аденовирусных заболеваний не влияет на длительность общих инфекционных синдромов, лихорадки, респираторных синдромов и тонзиллита, а также на частоту развития основных осложнений (пневмоний, гнойных синуситов, отитов), затяжного и рецидивирующего течения. В этой связи назначение антибактериальных препаратов должно осуществляться по прямым показаниям с учетом выделенных микробов и определения их чувствительности в обязательной комбинации с противовирусными препаратами прямого действия.

6.3. Противовоспалительная терапия аденовирусных заболеваний

Поскольку острые респираторные заболевания сопровождаются лихорадочной реакцией, распространенной практикой стало использование жаропонижающих препаратов. Они применяются как самостоятельно больными, так и по назначению врача. При этом необходимо учитывать, что нестероидные

противовоспалительные препараты (НПВС) могут тормозить иммунные реакции и, при определенных условиях, вызывать нежелательные реакции [13, 183].

Ретроспективный анализ историй болезней позволил установить, что для жаропонижающей терапии врачами использовались различные НПВС и схемы их применения. НПВС в качестве жаропонижающих средств назначали в виде монопрепаратов, так и в составе комбинированных патогенетических средств. Из 1622 больных аденовирусными заболеваниями, НПВС получали 1143 пациента (70,5%), том числе 30 больных ацетилсалициловую кислоту внутрь по 0,5 г 3 раза в сутки, 69 – парацетамол внутрь по 0,5 г 3 раза в сутки, 306 – парацетамол 0,5 г при повышении температуры более 39,0°C, 596 – «антигриппин» по 1 капсуле 3 раза в сутки, 66 – «антигриппин» по 1 капсуле при температуре тела более 39,0°C, 64 – анальгин 50% 2 мл внутримышечно в составе «литической смеси» при температуре тела более 39,5°C. Жаропонижающие препараты назначали в течение всего лихорадочного периода. 300 пациентов получали лечение без жаропонижающих препаратов и НПВС.

С целью выявления клинических преимуществ и возможного неблагоприятного влияния жаропонижающих препаратов и других НПВС на течение аденовирусных заболеваний сравнили средние значения длительности проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации, фебрильной лихорадки, общей продолжительности лихорадки, респираторных синдромов и кашля, а также частоту развития пневмонией, затяжного и рецидивирующего течения аденовирусных заболеваний.

Средние значения максимальной температуры тела в начале жаропонижающей терапии, длительности проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации, фебрильной лихорадки, а также общая длительность лихорадки представлены в таблице 50.

Сравнение средних значений выраженности лихорадки на момент начала лечения, в том числе жаропонижающей терапии, не выявило достоверных различий, что позволяет считать сравниваемые группы сопоставимыми.

Таблица 50 – Средние значения ($M \pm SD$) максимальной температуры тела в начале терапии, длительности фебрильной лихорадки, общей длительности лихорадки, а также проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации у больных аденовирусными заболеваниями, получавших различные схемы НПВС

Критерий	Схема противовоспалительной терапии (n – количество наблюдений)						
	Без НПВС (n=300)	АСК 0,5 г 3 раза/сут (n=30)	ПЦМ 0,5 г 3 раза/сут (n=69)	ПЦМ 0,5 г при $t > 39,0^\circ\text{C}$ (n=306)	«АГ» 3 раза/сут (n=596)	«АГ» при $t > 39,0^\circ\text{C}$ (n=66)	ЛС при $t > 39,5^\circ\text{C}$ (n=64)
Максимальная температура, $^\circ\text{C}$	38,6 \pm 0,85	38,9 \pm 0,72	39,0 \pm 0,81	39,1 \pm 0,70	38,9 \pm 0,85	39,1 \pm 0,57	39,5 \pm 0,62
Фебрильная лихорадка, в днях	3,1 \pm 1,45	2,3 \pm 1,14	3,7 \pm 2,48	2,9 \pm 1,66	2,9 \pm 1,88	3,3 \pm 1,39	3,4 \pm 1,05
Общая длительность лихорадки, в днях	5,6 \pm 3,64	4,4 \pm 2,42	5,8 \pm 2,58	4,9 \pm 2,25	4,9 \pm 3,22	4,8 \pm 2,39	4,8 \pm 2,08
Длительность интоксикация, в днях	5,9 \pm 3,86	4,6 \pm 3,56	4,9 \pm 3,90	4,7 \pm 3,13	4,5 \pm 3,99	4,5 \pm 3,04	5,2 \pm 1,66

Примечание: НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; АСК – ацетилсалициловая кислота; ПЦМ – парацетамол; «АГ» – «антигриппин»; ЛС – литическая смесь

По длительности фебрильной лихорадки и лихорадочной реакции в целом, а также проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации сравниваемые группы достоверно не различались. Применение НПВС достоверно не уменьшало длительность общих инфекционных проявлений. Это свидетельствует о том, что назначение НПВС, как жаропонижающего средства, не имеет патогенетического обоснования в терапии аденовирусных заболеваний у молодых лиц, в частности для купирования лихорадочной реакции и проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации.

Системное и систематическое применение НПВС может влиять на течение местных воспалительных реакций, в том числе на длительность респираторных синдромов при острых респираторных вирусных инфекциях. Для оценки влияния системного применения НПВС на местные воспалительные реакции при аденовирусных заболеваниях определили и сравнили средние значения и ошибку среднего длительности респираторных синдромов (ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит), а также кашля, у пациентов, больных аденовирусными заболеваниями, получавших и не получавших НПВС. Средние значения длительности респираторных синдромов и кашля при использовании различных схем противовоспалительной терапии представлены в таблице 51.

При сравнительном математико-статистическом анализе, представленных в таблице 51 данных, выявлено, что эпизодическое применение парацетамола 0,5 г внутрь в составе монопрепарата или комбинированного патогенетического препарата «антигриппин», по сравнению с терапией без применения НПВС, достоверно уменьшало длительность ринита ($5,1 \pm 2,90$ и $5,6 \pm 3,57$ дня против $7,5 \pm 2,62$ дня, $p < 0,05$), фарингита ($4,6 \pm 2,43$ дня против $6,4 \pm 2,04$ дня, $p < 0,05$), бронхита ($4,5 \pm 2,69$ и $5,4 \pm 2,04$ дня против $10,3 \pm 3,80$ дня, $p < 0,05$), а также кашля ($5,3 \pm 3,23$ дня и $5,6 \pm 3,15$ против $9,1 \pm 4,23$ дня, $p < 0,05$), соответственно.

Таблица 51 – Средние показатели (M±SD) длительности респираторных синдромов и кашля при использовании различных схем противовоспалительной терапии у больных аденовирусными заболеваниями

Синдромы и симптомы	Схема противовоспалительной терапии (n – количество наблюдений)						
	Без НПВС (n=300)	АСК 0,5 г 3 раза/сут (n=30)	ПЦМ 0,5 г 3 раза/сут (n=69)	ПЦМ 0,5 г при t>39,0°С (n=306)	«АГ» 3 раза/сут (n=596)	«АГ» 1раз при t>39,0°С (n=66)	ЛС при t>39,5°С (n=64)
Ринит, в днях	7,5±2,62	8,3±4,81	5,6±2,29*	5,1±2,90*	7,0±3,35	5,6±3,57*	6,5±4,99
Фарингит, в днях	6,4±2,04	5,7±3,74	4,3±2,47*	4,6±2,43*	5,1±3,16*	5,3±3,29	5,2±2,84
Ларингит, в днях	7,0±2,27	5,6±2,66	1,0±0,00*	5,2±3,86	4,8±2,72*	5,0±2,65	8,0±0,00
Трахеит, в днях	5,6±2,25	5,0±2,00	3,5±2,65*	4,6±1,06	3,9±2,37*	8,0±5,20	7,0±0,00
Бронхит, В днях	10,3±3,80	9,2±3,26	6,3±2,43*	4,5±2,69*	6,2±3,53*	5,4±2,04*	7,3±4,22
Кашель, в днях	9,1±4,23	8,7±4,68	5,4±2,99*	5,3±3,23*	7,1±2,83*	5,6±3,15*	6,9±5,14

Примечание: НПВС – нестероидное противовоспалительное средство; АСК – ацетилсалициловая кислота; ПЦМ – парацетамол; «АГ» – «антигриппин»; «ЛС» – литическая смесь; * – достоверно меньше по сравнению с терапией без НПВС.

Кроме того, систематическое назначение (3 раза в сутки) в течение всего лихорадочного периода как парацетамола, так и «антигриппина», помимо ринита, фарингита, бронхита и кашля достоверно уменьшало, по сравнению с терапией без НПВС, длительность синдромов ларингита ($1,0 \pm 0,00$ и $4,8 \pm 2,72$ дня против $7,0 \pm 2,27$ дня, $p < 0,05$) и трахеита ($3,5 \pm 2,65$ и $3,9 \pm 2,37$ дня против $5,6 \pm 2,25$ дня, $p < 0,05$), соответственно.

Применение ацетилсалициловой кислоты 0,5 г внутрь 3 раза в сутки при фебрильной лихорадке, а также эпизодическое внутримышечное введение «литической смеси» (анальгин 50% раствор 2 мл и димедрол 1% раствор 1 мл) для купирования высокой фебрильной лихорадки (более $39,5^{\circ}\text{C}$) достоверно не уменьшали длительность респираторных синдромов и кашля по сравнению со случаями, когда НПВС не применяли.

Благоприятное противовоспалительное влияние систематического и системного применения препаратов группы НПВС (в частности, парацетамола) на длительность респираторных синдромов аденовирусных заболеваний, в том числе на длительность синдромов поражения нижних отделов дыхательных путей, может повлиять на и частоту развития пневмоний, а также затяжного течения и рецидивов.

Для проверки этой гипотезы сравнили частоту развития пневмоний, гнойных синуситов, тубоотитов, клинической активации герпетической инфекции, а также затяжного и рецидивирующего течения у больных аденовирусными заболеваниями не получавших и получавших НПВС различных фармакологических групп и в различных схемах (эпизодически, систематически).

Частота (%) развития осложнений, затяжного течения и рецидивов при лечении больных аденовирусными заболеваниями с применением различных схем НПВС представлена в таблице 52.

Таблица 52 – Частота (%) развития осложнений, затяжного течения и рецидивов при лечении больных аденовирусными заболеваниями с применением различных схем НПВС

Осложнения	Схема противовоспалительной терапии (n – количество наблюдений)						
	Без НПВС (n=300)	АСК 0,5 г 3 раза/сут (n=30)	ПЦМ 0,5 г 3 раза/сут (n=69)	ПЦМ 0,5 г при t>39,0°C (n=306)	«АГ» 3 раза/сут (n=596)	«АГ» 1раз при t>39,0°C (n=66)	«ЛС» при t>39,5°C (n=64)
Пневмония	2,3%	3,3%	4,3%	4,6%	3,9%	7,6%	-
Синусит	-	-	-	-	0,7%	1,5%	-
Тубоотит	3,3%	3,3%	1,5%	5,2%	3,2%	4,6%	6,3%
HSV-инфекция	2,7%	-	1,5%	0,7%*	2,5%	3,0%	3,1%
Затяжное течение	18,0%	13,3%	4,4%*	5,9%*	11,1%	6,1%	7,8%
Рецидив	9,7%	6,7%	17,4%	7,5%	5,4%	15,2%	-

Примечание: НПВС – нестероидное противовоспалительное средство; АСК – ацетилсалициловая кислота; ПЦМ – парацетамол; «АГ» – «антигриппин»; «ЛС» – литическая смесь; * – достоверно меньше по сравнению с терапией без НПВС.

Сравнение частоты встречаемости развития осложнений, затяжного течения и рецидивов при лечении больных аденовирусными заболеваниями с использованием различных НПВС и схем противовоспалительной терапии, а также статистический анализ показал, что применение НПВС достоверно не влияло на частоту развития пневмоний, гнойных синуситов, тубоотитов и клинической активации герпесвирусной инфекции. Только применение парацетамола 0,5 г внутрь 3 раза в сутки в составе монопрепарата и «антигриппина» достоверно уменьшало, по сравнению с обычной терапией, частоту развития затяжного течения АДВИ (4,4% и 5,9% против 18,0%, соответственно, $p < 0,05$). Отмечена также тенденция к уменьшению частоты развития затяжного течения аденовирусной инфекции при эпизодическом (1 раз при температуре тела более $39,0^{\circ}\text{C}$) применении «антигриппина» (6,1% против 18,0%, $p > 0,05$) и «литической смеси» (6,1% против 7,8%, $p > 0,05$). Однако эти различия оказались не достоверные, вероятно, ввиду недостаточного объема выборки. Применение НПВС достоверно не влияло на частоту развития рецидивов аденовирусного заболевания.

Систематическое применение НПВС может приводить к развитию нежелательных реакций, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), а также проявлять нефро- и гепатотоксичность. Эта патология относится к класс-специфическим побочным эффектам, в большей или меньшей степени характерна для всех НПВП и связана с их влиянием на синтез эйкозаноидов (метаболитов арахидоновой кислоты) – простагландинов, простациклина и тромбоксана [13]. Реже, но не менее опасны осложнения от применения НПВС со стороны органов кроветворения – лекарственные апластические анемии, тромбоцитопении и агранулоцитоз.

При ретроспективном анализе клинически значимых нежелательных реакций со стороны ЖКТ, ССС, мочевыделительной системы, а также печени, непосредственно связанных с применением НПВС, у больных аденовирусными заболеваниями выявлено не было.

Ретроспективно было оценено также влияние НПВС на гематологические показатели у больных аденовирусными заболеваниями. Общее клиническое исследование крови проводили до начала терапии (I точка), сразу после окончания терапии (II точка) и через 5-10 дней после окончания терапии (III точка). Средние показатели общего анализа крови у больных аденовирусными заболеваниями, которым проводилась или не проводилась противовоспалительная терапия НПВС представлены в таблице 53.

При оценке гематологических показателей значимых отклонений от нормы средних показателей эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, а также СОЭ, у больных аденовирусными заболеваниями, получавших различные схемы НПВС, по сравнению с пациентами без противовоспалительной терапии выявлено не было.

Таким образом, использование нестероидных противовоспалительных средств у молодых лиц, больных аденовирусными заболеваниями, не влияло на длительность фебрильной и общую длительность лихорадки. Однако системное и систематическое применение парацетамола 0,5 г внутрь 3 раза в сутки в течение лихорадочного периода уменьшало длительность проявлений респираторных синдромов и, закономерно, затяжного течения. Это свидетельствует в пользу того, что применение НПВС при аденовирусных заболеваниях для купирования лихорадочной реакции патогенетически не оправдано, но может быть рекомендовано в качестве противовоспалительной терапии. Причем, систематическое применение НПВС в период разгара аденовирусного заболевания не сопровождалось развитием клинически значимых нежелательных реакций, а также достоверно не влияло на показатели общего анализа крови. Для купирования гиперпиретической лихорадочной реакции у больных аденовирусными заболеваниями, вероятно, более эффективным будет применение глюкокортикостероидных гормонов коротким курсом.

Таблица 53 – Средние значения ($M \pm SD$) показателей общего анализа крови у больных аденовирусными заболеваниями при применении различных нестероидных противовоспалительных препаратов и схем

Показатель, единицы (норма)	Период болезни	Схема противовоспалительной терапии (n – количество наблюдений)						
		Без НПВС (n=300)	АСК 0,5x3p (n=30)	ПЦМ 0,5x3p (n=69)	ПЦМ 0,5x1p (n=306)	«АГ» 3p (n=596)	«АГ» 1p (n=66)	«ЛС» (n=64)
Эритроциты, $\times 10^{12}$ (4,0 – 5,6)	I	4,8 \pm 0,41	4,9 \pm 0,28	5,0 \pm 0,47	4,9 \pm 0,46	4,8 \pm 0,37	4,8 \pm 0,39	4,8 \pm 0,38
	II	4,9 \pm 0,50	5,0 \pm 0,26	5,0 \pm 0,45	5,0 \pm 0,41	4,9 \pm 0,42	4,9 \pm 0,38	5,0 \pm 0,42
	III	4,8 \pm 0,65	4,9 \pm 0,28	4,9 \pm 0,43	5,0 \pm 0,43	4,8 \pm 0,56	4,9 \pm 0,41	5,0 \pm 0,49
Гемоглобин, г/л (130–170)	I	144,1 \pm 12,58	149,1 \pm 9,64	144,6 \pm 13,78	140,9 \pm 13,66	142,6 \pm 11,80	138,7 \pm 11,84	137,4 \pm 11,92
	II	142,2 \pm 13,70	131,6 \pm 51,81	142,5 \pm 12,71	142,8 \pm 12,99	141,1 \pm 13,53	139,2 \pm 11,29	140,5 \pm 13,09
	III	136,5 \pm 15,92	145,5 \pm 9,19	139,9 \pm 14,17	142,0 \pm 12,33	137,3 \pm 16,72	139,5 \pm 7,91	140,4 \pm 14,05
Тромбоциты, $\times 10^9$ (180 – 320)	I	222,7 \pm 61,13	249,0 \pm 61,92	216,7 \pm 47,47	210,7 \pm 52,55	210,1 \pm 68,93	208,6 \pm 53,86	204,7 \pm 65,52
	II	245,9 \pm 74,36	227,4 \pm 52,99	232,3 \pm 69,88	244,7 \pm 69,93	235,9 \pm 89,33	230,2 \pm 76,44	244,7 \pm 77,71
	III	285,6 \pm 78,43	268,5 \pm 23,33	276,0 \pm 91,03	275,4 \pm 81,24	255,9 \pm 95,41	226,7 \pm 73,94	298,6 \pm 79,47
СОЭ, мм/ч (до 10)	I	9,7 \pm 5,05	11,7 \pm 6,73	8,8 \pm 4,49	8,7 \pm 4,49	8,9 \pm 4,94	11,1 \pm 4,31	12,1 \pm 4,52
	II	8,3 \pm 4,34	9,4 \pm 5,03	8,1 \pm 4,54	9,0 \pm 4,80	7,7 \pm 4,01	8,5 \pm 3,42	9,5 \pm 4,30
	III	9,5 \pm 5,16	6,2 \pm 3,46	10,0 \pm 5,01	7,9 \pm 3,64	7,2 \pm 4,99	7,1 \pm 2,59	10,1 \pm 5,66

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; I – 1-5 день болезни (лечения), II – 6-10 день болезни (лечения), III – 11-15 день болезни (лечения);* – среднее значение за пределами нормальных значений.

Продолжение таблицы 53

Показатель, единицы (норма)	Период болезни	Схема противовоспалительной терапии (n – количество наблюдений)						
		Без НПВС (n=300)	АСК 0,5x3p (n=30)	ПЦМ 0,5x3p (n=69)	ПЦМ 0,5x1p (n=306)	«АГ» 3p (n=596)	«АГ» 1p (n=66)	«ЛС» (n=64)
Лейкоциты, ×10 ⁶ (4,0–9,0)	I	8,0±3,34	8,1±3,51	9,5±3,67*	9,7±3,65*	8,3±3,37	9,5±3,38*	10,4±3,47*
	II	6,4±2,11	6,7±2,25	6,7±2,34	7,1±2,39	6,4±2,08	7,1±2,23	7,1±2,56
	III	6,7±2,69	6,4±1,27	6,9±3,01	7,0±2,10	6,6±2,10	6,8±2,30	7,6±3,39
СЯ, % (40–72)	I	60,5±12,56	63,1±11,54	68,7±11,37	69,3±10,33	62,0±11,20	69,9±11,28	70,5±9,30
	II	53,9±9,97	53,7±10,34	58,1±9,51	57,9±11,83	53,9±10,27	58,7±11,11	56,9±11,22
	III	53,7±10,13	48,3±8,91	53,9±10,57	54,3±9,17	52,8±8,99	53,7±8,98	55,0±8,77
Лимфоциты, % (18–40)	I	28,1±12,19	25,0±11,53	21,0±10,24	19,9±9,27	27,0±11,45	20,4±9,61	17,9±8,46
	II	36,3±10,07	36,7±10,09	31,7±11,39	33,5±11,79	36,2±9,92	33,2±11,42	34,1±12,23
	III	36,4±10,21	40,4±7,44	36,1±10,93	37,2±8,97	37,3±8,65	36,5±10,89	35,9±8,49
Моноциты, % (2–10)	I	7,4±3,62	6,4±2,33	6,9±2,09	7,6±3,87	7,2±2,84	7,8±2,47	6,8±3,51
	II	6,7±2,23	6,3±1,75	7,5±3,15	7,6±3,12	6,9±2,46	6,6±2,54	7,2±3,16
	III	6,5±2,26	7,3±2,14	7,9±2,51	7,6±2,66	6,9±2,23	7,4±2,68	7,5±3,24

Примечание: СЯ – сегментоядерные нейтрофилы, НПВС – нестероидное противовоспалительное средство; АСК – ацетилсалициловая кислота; ПЦМ – парацетамол; «АГ» – «антигриппин»; «ЛС» – литическая смесь; * – достоверно меньше по сравнению с нормальными значениями.

Ретроспективное сравнительное открытое исследование клинической и лечебно-профилактической эффективности этиотропной (противовирусной и антибактериальной) и патогенетической (жаропонижающей и противовоспалительной) терапии у военнослужащих, больных аденовирусными заболеваниями, показало, что только применение прямых противовирусных препаратов – нуклеозидных аналогов и ингибиторов гемагглютинаина, оказало существенное влияние на длительность общих инфекционных синдромов, синдромов поражения респираторного тракта, а также частоту развития пневмоний, затяжного и рецидивирующего течения. Это указывает на то, что ингибирование репродукции и элиминация аденовирусов являются основной задачей лечебных мероприятий при аденовирусных заболеваниях. Установлено, что антибактериальные препараты, используемые для профилактики развития осложнений при тяжелой степени тяжести, а также при развитии бактериальных осложнений, существенного влияния на клиническое течение аденовирусных заболеваний не имеют. Их использование должно осуществляться в составе комбинированной с прямыми противовирусными препаратами по прямым показаниям с учетом результатов выделения бактерий и оценки чувствительности выделенных микробов к антибиотикам. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при аденовирусных заболеваниях патогенетически оправдано с целью уменьшения выраженности местной воспалительной реакции слизистой оболочки дыхательных путей и, следовательно, длительности респираторных синдромов. По этой причине только систематическое применение НПВС оказывает достоверное положительное влияние на длительность респираторных синдромов и частоту развития затяжного течения аденовирусного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции сохраняют свою актуальность в мире, России и Вооруженных Силах Российской Федерации [148, 154]. При этом основное внимание организаторов здравоохранения, эпидемиологов и клиницистов уделяется гриппу, что связано с сезонным характером этого заболевания, эпидемическим и пандемическим распространением, а также дополнительной смертностью среди лиц с неблагоприятным преморбидным и коморбидным фоном. Вместе с тем грипп является сезонным заболеванием, длительность его эпидемий в отдельно взятом регионе не превышает 6-8 недель, а на его долю в годовой структуре ОРВИ приходится не более 30%, осложненное течение регистрируют не более 10%, а дополнительная смертность носит, как правило, отсроченный характер [202]. В неэпидемические по гриппу сезоны в этиологической структуре ОРВИ доминируют другие респираторные вирусные возбудители, в том числе аденовирусная инфекция, клинико-эпидемиологическое значение, особенности клинической картины, диагностики и лечения которого, изучено не достаточно полно [117].

Благодаря широкому охвату специфической профилактикой гриппа военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации, раннему и активному выявлению больных гриппом в период эпидемических подъемов, широкому использованию медицинской службой ВС РФ противогриппозных средств для экстренной профилактики и лечения удалось достичь значительных успехов в решении проблем, связанных с гриппом. Однако, заболеваемость ОРВИ среди военнослужащих по призыву в ВС РФ продолжает сохраняться на высоком уровне [200]. Это может быть связано с одной стороны с изменением характера военной службы, в частности уменьшением сроков срочной службы до 1 года, интенсификацией учебной и боевой подготовки, активизацией перемешивания воинских коллективов. С другой стороны, это вероятно вызвано изменением этиологической структуры ОРВИ у военнослужащих из-за активной

профилактики гриппа. В отдельных исследованиях появились сообщения о большой доли в этиологии ОРВИ у военнослужащих аденовирусной инфекции [114, 116]. Однако эти сообщения имеют отрывочный характер, а исследования проводились на ограниченном количестве больных ОРВИ и в короткие сроки. Это могло быть обусловлено объективными причинами. В частности с невозможностью полноценной этиологической верификации, низкой чувствительностью и специфичностью применяемых ранее лабораторных методов этиологической диагностики. Так, вирусывыделение на культурах клеток аденовирусов в системе МО РФ проводил только один исследовательский центр (г. Сергиев Посад Московской области). Внедрение в лабораторную практику метода полимеразной цепной реакции, оснащение приборами для ПЦР-диагностики окружных и флотских Центров государственного санитарно-эпидемиологического надзора МО РФ, а также использование его в диагностике ОРВИ, частота верификации ОРВИ, в том числе аденовирусной инфекции, у военнослужащих существенно возросла. Появилась возможность накопления значительного материала и его ретроспективного анализа.

Результаты этиологической расшифровки ОРВИ, а также сравнительного анализа этиологической структуры ОРВИ в различных возрастных группах показали, что аденовирусная инфекция достоверно чаще регистрируется у пациентов молодого возраста от 18 до 26 лет включительно. Сравнение этиологической структуры ОРВИ у лиц призывного возраста из числа гражданских лиц и военнослужащих из организованных коллективов показало достоверное преобладание у гражданских лиц гриппозной инфекции, а у военнослужащих – аденовирусной инфекции. Перманентное мониторингирование этиологической структуры ОРВИ у военнослужащих в организованных коллективах выявило, что в Вооруженных Силах Российской Федерации отмечена круглогодичная регистрация аденовирусных заболеваний. Показано также, что подъемы заболеваемости ОРВИ и увеличение доли аденовирусных заболеваний в структуре ОРВИ связано с формированием воинских коллективов. При наборе курсантов в ВВУЗ летом выявлена летне-осенняя сезонность, осенний

призыв определяет осенне-зимний, весенний призыв – весенне-летний подъемы заболеваний аденовирусной инфекцией. Выявленные эпидемиологические особенности аденовирусной инфекции в организованных коллективах военнослужащих позволят использовать их для эпидемиологической диагностики аденовирусных заболеваний и планировании противоэпидемических мероприятий.

Исследование этиологической структуры острых респираторных заболеваний у военнослужащих показало высокую этиологическую значимость аденовирусной инфекции в формировании заболеваемости ОРВИ в организованных коллективах. В связи с этим актуальным становится вопрос о разработке средств и методов специфической профилактики. Однако многообразие серотипов аденовирусов затрудняет разработку специфических аденовирусных вакцин. Появилась потребность в определении эпидемически значимых для организованных коллективов серотипов аденовирусов. С этой целью в ходе исследования проведено серотипирование поликлональными кроличьими сыворотками, а также генотипирование в молекулярно-генетическом анализе, выделенных от военнослужащих аденовирусов. Было показано, что эпидемиологическую значимость имеют аденовирусы 3, 4 и 7 серотипов, на долю которых приходится 67,9% всех выделенных и типированных аденовирусов. Эти данные позволяют в перспективе разработать специфические аденовирусные вакцины для проведения специфической профилактики целенаправленно для Вооруженных Сил РФ.

Основным принципом диагностики инфекционных заболеваний, в том числе ОРВИ и аденовирусных инфекций, является ранняя диагностика на основании эпидемиологических и клинических данных до получения результатов этиологической верификации [183]. С этой целью, например, в Санитарно-эпидемиологических правилах СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» дано стандартное определение случая «грипп», которое ориентирует врача на постановку предварительного диагноза [164]. Клиническое определение «аденовирусных заболеваний» в разных

литературных источниках отличается разнообразием, что связано с многообразием клинических форм и вариантов, а также разным характером течения аденовирусной инфекции, в том числе в разных возрастных группах. С учетом доминирующей роли гриппа и аденовирусных заболеваний в общей структуре ОРВИ у военнослужащих с целью выявления характерных дифференциально-диагностических признаков заболевания проведено изучение особенностей клинической картины аденовирусных заболеваний по сравнению с гриппом.

При сравнении клинических признаков актуальных для военнослужащих ОРВИ выявлено, что для аденовирусных заболеваний, также как и для гриппа, характерно острое начало, проявления синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадка, респираторные синдромы. При аденовирусной инфекции и гриппе одинаково часто обнаруживали ринит (96,1% против 92,5%, $p > 0,05$) и фарингит (99,9% против 100,0%, $p > 0,05$), относительно редко – ларингит (8,9% против 11,6%, $p > 0,05$) и бронхит (22,6% против 20,3%, $p > 0,05$). Однако при аденовирусной инфекции длительность этих респираторных синдромов была достоверно большей, что может свидетельствовать о склонности аденовирусных заболеваний к затяжному течению. Достоверные различия между аденовирусными заболеваниями и гриппом были обнаружены при сравнении частоты обнаружения признаков трахеита – 14,6% против 36,9% ($p < 0,05$), соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что определение характера начала заболевания, а также выявление только общих инфекционных и респираторных синдромов при ОРВИ не достаточно для проведения клинической дифференциальной диагностики манифестных форм аденовирусной инфекции и гриппа. Появилась необходимость выявления дополнительных диагностических клинических критериев аденовирусных заболеваний.

С учетом особенностей биологии аденовирусов, их специфической тропности к лимфоидной ткани определили частоту выявления синдромов поражения лимфоидной ткани (тонзиллиты, периферическая лимфаденопатия, мезаденит) и органов ретикуло-эндотелиальной системы (увеличение печени и

селезенки) у военнослужащих больных аденовирусными заболеваниями и статистически сравнили с частотой выявления этих признаков у военнослужащих с гриппом.

Установлено, что у военнослужащих больных аденовирусными заболеваниями достоверно чаще, чем при гриппе, выявляли тонзиллит (45,6% против 19,5%, $p < 0,05$) и периферическую, главным образом шейную, лимфаденопатию (45,6% против 26,5%, $p < 0,05$). Выявление этих синдромов может использоваться для диагностики и дифференциальной диагностики аденовирусных заболеваний с гриппом. Причем острый тонзиллит, вероятно, следует рассматривать не как осложнение аденовирусного заболевания, а как его характерный синдром, что позволяет выделить ринофаринготонзиллит как отдельный клинический вариант смешанной (респираторно-лимфоидной) формы.

Склонность аденовирусов к длительной персистенции в пораженных тканях может обуславливать особенности течения аденовирусной инфекции. Так у больных аденовирусными заболеваниями достоверно чаще, чем при гриппе, отмечено развитие затяжного (10,5% против 0,0%, $p < 0,05$) и рецидивирующего (7,7% против 0,0%, $p < 0,05$) течения ОРВИ, а также отмечено более частая регистрация пневмоний (16,8% против 8,3%, $p < 0,05$), синуситов (31,6% против 18,6%, $p < 0,05$) и отитов (3,4% против 1,0%, $p < 0,05$). Поэтому, выявление затяжного характера ОРВИ, а также повторного заболевания ОРВИ в течение ближайшего времени должны ориентировать врача, особенно в неэпидемический по гриппу период, на диагностику аденовирусной инфекции.

Многообразие клинических проявлений аденовирусной инфекции вызывало попытки клинической систематизации. Однако предложенные ранее клинические классификации аденовирусной инфекции не полностью отражали особенности течения заболевания у преморбидно здоровых молодых лиц из числа военнослужащих. Сопоставление литературных данных и результатов исследования позволяют предложить дополнения в клинико-эпидемиологическую классификацию АДВИ у военнослужащих (таблица 54).

Таблица 54 – Классификация аденовирусной инфекции у военнослужащих

Серотипы	Клинические формы	Клинические варианты	Степень тяжести	Течение	По наличию осложнений
Эпидемические: 3, 4, 7 Спорадические	Манифестные Респираторные:	Острый фарингит	Легкая Средняя Тяжелая	Острое циклическое Острое затяжное Рецидивирующее	Неосложненное Осложненное
		Острый ринофарингит			
		Острый ринофарингобронхит			
	Аденовирусная пневмония	Конъюнктивит			
			Эпидемический кератоконъюнктивит		
	Смешанные:	Острый ринофаринготонзиллит;			
		Острый фаринготонзиллит; Фарингоконъюнктивальная лихорадка.			
	Абдоминальные:	Аденовирусный энтерит			
		Аденовирусный гастроэнтерит Аденовирусный мезаденит			
	Генерализованная				
Редкие:	Аденовирусный цистит				
Стертая Латентная	-	-	-		

Предлагается сохранить этиологический и эпидемиологический принципы, а также деление по степени тяжести и внести дополнения в клинические формы с выделением клинических вариантов и определения характера течения заболевания.

В результате исследования было установлено, что эпидемические вспышки манифестных форм аденовирусных заболеваний у военнослужащих вызывают преимущественно эпидемические серотипы – аденовирусы 3, 4, и 7 серотипов. Эти серотипы предлагается считать кандидатными в вакцинальные штаммы при разработке средств специфической профилактики аденовирусных заболеваний. Разумеется, возможность смены циркулирующих серотипов аденовирусов и, соответственно, вакцинальных штаммов предполагает непрерывное лабораторное, в первую очередь молекулярно-биологическое, мониторингирование вспышек аденовирусных заболеваний в организованных коллективах военнослужащих.

В предложенной классификации сохранено деление аденовирусной инфекции на манифестную, стертую и латентную клинические формы. Манифестные формы следует диагностировать при наличии синдромов общей инфекционной интоксикации, лихорадки и синдромов специфического поражения органов и тканей. Манифестные формы рекомендуется классифицировать в зависимости от локализации поражения на респираторные, глазные, абдоминальные, смешанные и генерализованные формы.

Респираторная форма характеризуется поражением только органов дыхательной системы, то есть клиникой «острого респираторного заболевания». В зависимости от распространенности поражения дыхательной системы классификация предусматривает деление респираторных форм на клинические варианты: острый фарингит, острый ринофарингит, острый ринофарингобронхит и аденовирусную пневмонию.

Глазные формы характеризуются изолированным поражением конъюнктивы век и глаз в виде клинических вариантов – аденовирусный конъюнктивит или кератоконъюнктивит. Наиболее часто изолированные формы в

литературных источниках описаны у пожилых лиц и склонны, при отсутствии этиотропного лечения, к затяжному течению. У военнослужащих изолированные поражения глаз наблюдаются редко, часто конъюнктивит сопровождает клинику острого респираторного заболевания по типу ринофарингоконъюнктивита. В этих случаях АДВИ характеризуется постепенным началом, когда заболевание начинается с аденовирусного конъюнктивита, а также затяжным или рецидивирующим течением, когда заболевание заканчивается или рецидивирует клиникой изолированного конъюнктивита. В этой связи офтальмологам следует рассмотреть вопрос о комбинированном местном и системном (например, пероральном) применении противовирусных препаратов прямого действия (противоаденовирусных средств) при лечении «изолированных аденовирусных конъюнктивитов» у молодых военнослужащих.

Абдоминальные формы по литературным данным регистрируют чаще у детей [43]. Они составляют около 10% в структуре так называемых «вирусных диарей». У детей также чаще описывают аденовирусный энтерит и гастроэнтерит, реже – «острый неспецифический мезаденит» [148, 183]. С учетом схожести эпидемиологических предпосылок возникновения вирусных диарей у детей и взрослых из организованных коллективов следует предусмотреть обследование вспышек вирусных диарей у военнослужащих и на аденовирусы. У военнослужащих аденовирусный мезаденит наблюдали при наличии клинической картины ОРЗ, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики острого аппендицита и предотвращения необоснованного оперативного вмешательства.

Редкие формы АДВИ, в частности изолированный аденовирусный цистит, рекомендуется также сохранить в классификации, так как он описан в основном у мальчиков, подростков и юношей, а также у взрослых лиц мужского пола, составляющий основной призывной контингент.

Особо следует выделить смешанные варианты манифестных форм аденовирусной инфекции, поскольку они наблюдаются чаще всего, а их клиническая диагностика не вызывает особых затруднений. О смешанной форме

следует говорить в случаях, когда поражаются органы разных систем. Например, респираторной системы и конъюнктив (фарингоконъюнктивальная лихорадка у детей, ринофарингоконъюнктивит – у молодых лиц) или респираторной системы и миндалин (клинические варианты: ринофаринготонзиллит, тонзиллофарингит). Если при наличии конъюнктивита диагноз «аденовирусная инфекция» не вызывает сомнений, то наиболее часто при ринофаринготонзиллите пациенты поступают с диагнозом направления «острое респираторное заболевание, осложненное обострением хронического тонзиллита» или «ангина». В последнем случае назначение антибактериальной терапии не будет иметь существенного клинического эффекта. Установление аденовирусной природы фаринготонзиллита позволит избежать необоснованной и преждевременной (до получения результатов антибиотикограммы) смены антибиотиков.

Генерализованная форма аденовирусной инфекции в большинстве литературных источников описана у больных с тяжелым иммунодефицитом (СПИД, трансплантация органов и тканей, онкогематологические заболевания, прием иммунодепрессантов) и характеризуется множественным поражением органов и систем, в том числе дыхательной системы, печени (гепатит) и центральной нервной системы (менингит, менингоэнцефалит). При этом неперенным диагностическим критерием было обнаружение в крови методом ПЦР генетического материала аденовирусов. Безусловно, на фоне таких тяжелых заболеваний течение аденовирусной инфекции имело прогрессирующий и часто фатальный характер, требовало назначения противовирусной терапии.

По итогам диссертационного исследования были выявлены и описаны генерализованные формы и у преморбидно здоровых военнослужащих. В таких случаях наблюдали генерализованную лимфаденопатию, увеличение печени, реже селезенки и мелкопятнистую, реже – макуло-папулезную, экзантему. Ни в одном случае генерализованной аденовирусной инфекции у преморбидно здоровых молодых лиц, даже в случаях тяжелого течения и летальных исходов, прижизненно и постмортально специфического поражения центральной нервной системы и печени обнаружено не было. Это ставит под сомнение возможность

специфического аденовирусного поражения нервной системы. Для окончательного разрешения этого вопроса необходимо молекулярно-генетическое исследование ликвора у пациентов с аденовирусной инфекцией, протекающей с признаками инфекционного поражения головного мозга.

Обнаруженные в ходе исследования увеличение печени и селезенки, генерализованная экзантема, вероятно, связаны с гематогенной диссеминацией аденовирусов. Это позволяет говорить о развитии генерализованной формы аденовирусных заболеваний у лиц, в данном случае военнослужащих, без явных причин тяжелого иммунодефицита. В этой связи следует обратить особое внимание на военнослужащих с дефицитом массы тела как косвенного критерия ИДС. В особых условиях военной службы иммунодефицитное состояние может усугубляться и определять тяжелое и прогрессирующее течение аденовирусной инфекции. Наличие дефицита массы тела, гипопроотеинемии, а также лейкопении и лимфоцитопении, у больных военнослужащих с АДВИ должно рассматриваться как неблагоприятный критерий прогноза. В этой связи такие призывники должны находиться под диспансерным наблюдением согласно приказу Министра обороны РФ от 18 июня 2001 г. № 800 [162]. Больным аденовирусными заболеваниями при наличии дефицита массы тела показано назначение противоаденовирусных препаратов вне зависимости от степени тяжести заболевания и наличия осложнений.

По течению все изученные случаи аденовирусных заболеваний ретроспективно разделили на острые циклические, острые затяжные и острые рецидивирующие. Причем сравнение частоты регистрации случаев затяжного и рецидивирующего неосложненного течения ОРВИ при верификации гриппозной и аденовирусной инфекциях выявили, что только АДВИ характеризуются такими характеристиками течения заболевания. Выявление факта рецидива острого респираторного заболевания может указывать на аденовирусную этиологию заболевания и быть показанием для назначения противовирусной терапии даже при легкой степени тяжести. В исследовании не удалось установить факт хронического течения аденовирусного заболевания.

Деление аденовирусных заболеваний на клинические формы и варианты позволяет сузить спектр синдромосходных заболеваний и определить план лабораторных исследований. При респираторных формах, дифференциальную диагностику следует проводить с другими ОРЗ, при смешанных формах, протекающих с тонзиллитом, – с ангиной, инфекционным мононуклеозом, дифтерией, при абдоминальных формах – с вирусными и бактериальными кишечными инфекциями, при аденовирусном мезадените – с заболеваниями из группы «острый живот», при аденовирусной пневмонии – с бактериальными, микоплазменными, хламидийными и легионеллезными поражениями легких [183].

Выявление затяжного и рецидивирующего течения может служить дополнительным критерием аденовирусного заболевания, наличия ИДС и служить показанием для назначения противоаденовирусных препаратов.

Изучение частоты развития осложнений аденовирусных заболеваний позволило определить, что наиболее частыми осложнениями острых респираторных заболеваний аденовирусной этиологии у лиц молодого возраста являются бронхолегочные осложнения по типу пневмонии (16,5%), синусит (31,6%) и отит (3,4%). При АДВИ тяжелой степени тяжести их частота составила 40%, 31,8% и 2,0%, соответственно. Причем, только пневмония достоверно чаще, развивается при аденовирусном заболевании тяжелой степени тяжести, чем при легкой и средней. При отсутствии специфической противовирусной терапии пневмонии могут иметь прогрессирующий характер, приводить к развитию критических состояний, в первую очередь острой дыхательной недостаточности. Высокая частота развития пневмоний при ОРВИ у лиц молодого возраста из организованных коллективов достоверно чаще сопряжена с аденовирусными заболеваниями, что косвенно может указывать на высокую пневмотропность аденовирусов. В этой связи предлагается назначать противовирусную терапию военнослужащим больным аденовирусными заболеваниями средней и тяжелой степени тяжести.

Для оценки степени тяжести ОРЗ регламентирующими документами предписано учитывать выраженность общих инфекционных синдромов, наличие осложнений и критических состояний [51]. В ходе исследования было установлено, что при аденовирусных заболеваниях тяжелой степени достоверно чаще встречаются поражения верхних и нижних дыхательных путей по типу ринофарингобронхита. Поэтому предлагается для оценки степени тяжести учитывать распространенность поражения респираторного тракта. С другой стороны, одинаковая частота встречаемости синусита, в том числе гнойного синусита, при легкой, средней и тяжелой степенях тяжести позволяет исключить гнойный синусит из критериев оценки степени тяжести, а сам гнойный синусит рассматривать в большинстве случаев как сопутствующее заболевание.

В научной медицинской литературе лабораторные исследования гематологических и иммунологических показателей при ОРВИ в большей части проанализированы у больных с гриппом [148, 182]. Впервые гематологические изменения оценены у большого количества обследованных больных аденовирусными заболеваниями. Сравнительное изучение гематологических и иммунологических показателей у больных аденовирусными заболеваниями и гриппом позволили определить особенности изменений общего клинического анализа крови при аденовирусной инфекции. Так, изменения показателей общего анализа крови при аденовирусных заболеваниях не отражают специфичности процесса, а зависят от степени тяжести течения заболевания и развития осложнений. Установлено также, что длительность изменений гематологических показателей при АДВИ связано с выраженностью синдрома общей инфекционной интоксикации, степенью тяжести течения и развития осложнений.

Результаты иммунологических исследований у больных аденовирусной инфекцией свидетельствуют в пользу стимуляции микрофагоцитарной части клеточного иммунитета и активации неспецифической резистентности организма, которые проявлялись в активации спонтанного НСТ-теста и кислороднезависимых механизмов неспецифической резистентности. Видимо, это связано с компенсаторной реакцией на поражение аденовирусами лимфоидной

ткани. При исследовании интерферонового статуса показано, что у больных аденовирусными заболеваниями средней степени тяжести, в отличие от больных гриппом средней степени, на всем протяжении заболевания отмечается более высокая активность сывороточного интерферона при низких значениях гамма-интерферона. Эти данные могут объяснить клиническую неэффективность иммуностимулирующей терапии, в частности индукторами раннего интерферона (тилоронами и меглюмина акредон ацетатом), при лечении аденовирусных заболеваний у военнослужащих.

В исследовании особенностей клинического течения аденовирусных заболеваний было установлено частое развитие тонзиллита и пневмонии. По мнению большинства исследователей, тонзиллит и пневмония являются осложнением ОРВИ и носят вторичный бактериальный характер [229]. Впервые были оценены результаты бактериологических исследований у больных аденовирусными заболеваниями военнослужащих, сопровождающимися явлениями «гнойного тонзиллита» и поражения легочной ткани. Установлено, что у больных аденовирусными заболеваниями с явлениями «гнойного тонзиллита» культуры бактерий выделены только у 67,1% обследованных. В 32,9% случаях налет не имел бактериального («гнойного») компонента и, вероятно, представлял собой скопление некротизированного эпителия миндалин, то есть имел асептический характер. Несмотря на многообразие выделенных микроорганизмов, при развитии острого «гнойного» тонзиллита и бактериального тонзиллофарингита у больных аденовирусными заболеваниями достоверно чаще по сравнению с другими микробами выделяли гемолитический стрептококк (29,5%, $p < 0,05$) и золотистый стафилококк (28,3%, $p < 0,05$). Реже выделяли непатогенные нейссерии (16,8%), зеленящий стрептококк (15,9%) и грибы рода *Candida* (12,1%). Таким образом, облигатно патогенные микробы из глотки выделяли в менее чем в 20% случаев аденовирусных заболеваниях с «гнойными» тонзиллитами, что необходимо учитывать при определении показаний к назначению антибактериальной терапии и оценке ее эффективности у больных аденовирусной инфекцией.

При поражении нижних дыхательных путей (бронхитах, пневмонии) из мокроты достоверно чаще выделяли условно-патогенные (зеленящий стрептококк и грибы рода кандиды) и патогенные (пневмококк, гемофильная палочка и клебсиелла пневмонии) микроорганизмы. При этом на долю условно-патогенных микроорганизмов приходилось более 80% всех положительных результатов.

С учетом выявленных особенностей микробного пейзажа у больных АДВИ, а также одновременного или последовательного развития острых тонзиллитов (тонзиллофарингитов) и поражения нижних дыхательных путей в течение одного случая аденовирусного заболевания стартовая антибактериальная терапия должна проводиться антибактериальными препаратами широкого спектра действия или комбинацией антибактериальных препаратов. При пролонгации антибактериальной терапии аденовирусных заболеваний необходимо применение антимикотических препаратов.

Согласно Санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» и Указаниям по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных Силах Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение острых респираторных заболеваний и гриппа» для этиологической верификации предложен большой спектр лабораторных исследований – молекулярно-биологических, вирусологических и серологических. Определение частоты этиологической верификации диагноза «аденовирусная инфекция» различными лабораторными методами показало, что наиболее чувствительным методом исследования для ранней диагностики аденовирусных заболеваний является ПЦР, ретроспективной серологической диагностики – РСК. Однако с учетом удаленного расположения ЦГСЭН округов и флотов в первичном звене и на госпитальном этапе оказания медицинской помощи военнослужащим диагностика аденовирусных заболеваний должна строиться на клинико-эпидемиологических принципах.

Отсутствие средств специфической профилактики аденовирусной инфекции, групповой характер заболеваемости в организованных коллективах,

возможность развития затяжного и рецидивирующего течения заболевания, а также высокая частота развития пневмоний у военнослужащих обуславливают необходимость разработки средств и методов лечения больных манифестными формами АДВИ. Анализ литературных данных выявил отсутствие единых подходов к лечению больных аденовирусными заболеваниями. Лечение таких больных осуществляется по общим принципам терапии гриппа и других ОРВИ. Однако такой подход приводит к неэффективности проводимых лечебных мероприятий, удорожанию стоимости лечения, наносит экономический ущерб. До настоящего времени не определены препараты выбора для проведения этиотропной противовирусной терапии ОРВИ аденовирусной этиологии, нет обоснования назначения антибактериальной и патогенетической (в первую очередь противовоспалительной) терапии. Такое состояние вопроса обусловлено тем, что аденовирусная инфекция имеет клинико-эпидемиологическую значимость исключительно для военнослужащих срочной службы. С другой стороны, проведение перспективных двойных слепых рандомизированных исследований с участием военнослужащих по призыву законодательно ограничены. В таких условиях оценка клинической эффективности может проводиться только для зарегистрированных лекарственных препаратов и только ретроспективно. Многолетнее наблюдение за больными аденовирусными заболеваниями, ретроспективное изучение опыта использования противовирусных препаратов с различными механизмами противовирусного действия, а также антибактериальных и противовоспалительных схем терапии ОРВИ аденовирусной этиологии, позволили сформировать репрезентативные выборки и провести математико-статистический анализ, а также оценить эффективность различных методов и средств терапии у военнослужащих, больных аденовирусными заболеваниями.

В исследовании было проведено ретроспективное сравнение клинической и лечебно-профилактической эффективности лекарственных препаратов с прямым (рибавирин, умифеновир, имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) и опосредованным (интерфероны и их индукторы) противовирусным действием, а

также антибактериальных и противовоспалительных препаратов. С учетом особенностей течения аденовирусных заболеваний помимо общепринятых критериев оценки клинической эффективности терапии ОРВИ (длительность общих инфекционных синдромов, респираторных синдромов и частота развития пневмоний) в критерии оценки эффективности были дополнительно предложены наиболее значимые для аденовирусных заболеваний клинические критерии – частота развития пневмоний, а также затяжного и рецидивирующего течения аденовирусного заболевания.

По результатам исследования доказано, что только включение противовирусных препаратов прямого действия (рибавирин и умифеновир) в комплексную терапию аденовирусных заболеваний средней и тяжелой степени тяжести достоверно уменьшало, по сравнению со стандартной терапией ОРВИ, длительность основных синдромов заболевания. Применение рибавирина или умифеновира также снижало частоту развития пневмоний (до 8,8% и 9,5% против 19,5%, соответственно, $p < 0,05$) и затяжного (2,4% и 2,0% против 15,3%, соответственно, $p < 0,05$) течения. Использование в терапии аденовирусного заболевания умифеновира также достоверно уменьшало, по сравнению с обычной терапией, частоту развития рецидивирующего течения АДВИ (4,0% против 8,8%, $p < 0,05$). Это позволяет рекомендовать лекарственные средства с прямым противовирусным действием в качестве препаратов выбора для лечения больных аденовирусными заболеваниями военнослужащих. Установлено, что применение индуктора «позднего» интерферона кагоцела достоверно уменьшало частоту развития пневмоний (2,1% против 19,5%, $p < 0,05$), затяжного (2,1% против 15,3%, $p < 0,05$) и рецидивирующего (4,2% против 8,8%, $p < 0,05$) течения. Этот факт создает предпосылки для включения индукторов «позднего» интерферона в схемы комбинированной противовирусной терапии аденовирусных заболеваний. С целью получения аддитивного эффекта и повышения эффективности лечения больных аденовирусными заболеваниями вероятно патогенетически оправданным будет использованием препаратов с разными механизмами (прямым и прямым,

прямым и опосредованным) противовирусного действия, как это сделано, например, в исследовании В.М. Волжанина и др. (2007 г) для терапии гриппа [34].

Ретроспективный анализ историй болезни пациентов с аденовирусными заболеваниями из числа военнослужащих показал, что в стационарных условиях антибактериальные препараты назначали в 68,3% случаев. Антибиотики применяли для профилактики осложнений при тяжелой степени тяжести, а также при развитии острого бронхита, пневмонии, острого «гнойного» тонзиллита и гнойного синусита. Установлено на большом клиническом материале, а также на частных примерах (примеры 1, 2 и 3), что существенного достоверного влияния на клиническое течение аденовирусных заболеваний антибактериальная терапия не имела. Она не уменьшала длительность проявлений общей инфекционной интоксикации, лихорадочной реакции, а также респираторных синдромов и симптомов, частоту развития «внутрибольничных» пневмоний, затяжного и рецидивирующего течения заболевания. Таким образом, больным аденовирусными заболеваниями при наличии прямых показаний назначение антибактериальных препаратов необходимо сочетать с назначением противовирусных препаратов прямого действия. Отсутствие клинического эффекта от «стартовой» эмпирической антибактериальной терапии при пневмониях на фоне ОРВИ может свидетельствовать о ведущей роли в прогрессировании заболевания вирусного агента. В таких случаях также показано этиологическое лабораторное исследование и назначение противовирусной терапии. Смена антибактериальной терапии будет оправдана только при выделении облигатно патогенных бактерий с определением чувствительности выделенных бактерий к антибактериальным препаратам.

Изучение историй болезни, а также индивидуальных регистрационных карт, пациентов с аденовирусными заболеваниями позволило установить, что в 70,5% случаях больным аденовирусными инфекциями с целью купирования лихорадочной реакции назначали нестероидные противовоспалительные препараты. Причем НПВС назначали в различных схемах – от разового применения при лихорадочной реакции более 39°С или систематическое курсовое

назначение в течении всего лихорадочного периода. Сравнительный математико-статистический анализ применения различных схем НПВС позволил установить, что ни одна из схем достоверно не уменьшала, по сравнению с терапией без НПВС, как длительность фебрильной лихорадки, так и общую длительность лихорадочной реакции, а также длительность проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации. Однако, систематическое курсовое применение парацетамола как в составе монопрепарата, так и в составе комбинированного патогенетического препарата «антигриппин» достоверно уменьшало длительность основных респираторных синдромов и, соответственно, частоту развития затяжного течения аденовирусного заболевания, но не влияло на частоту развития «внутрибольничных» пневмоний и рецидивов заболевания. Это свидетельствует в пользу того, что НПВС (парацетамол) оказывают преимущественно противовоспалительное действие, а не жаропонижающее. Следовательно, применение НПВС для купирования лихорадочной реакции не имеет патогенетического обоснования, а оценивать их эффективность по влиянию на лихорадку не представляется возможным. Описанные жаропонижающие эффекты НПВС напрямую могут быть связаны с противовоспалительным действием. В этой связи необходимо рассмотреть вопрос о возможности применения для купирования гиперпиретических лихорадочных реакций противовоспалительных средств других фармакологических групп, в частности глюкокортикостероидных гормонов.

Анализ научной медицинской литературы, результаты ретроспективного открытого сравнительного исследования особенностей этиологии ОРВИ у лиц 18-26 лет из числа военнослужащих по сравнению с другими возрастными и профессиональными группами, а также изучение эпидемиологии АДВИ в организованных коллективах, особенностей клинического течения, результатов лабораторных и инструментальных исследований, опыта применения противовирусных, антибактериальных и патогенетических средств, применяемых для лечения больных ОРВИ, на примере аденовирусных заболеваний у военнослужащих, позволяют сделать ряд важных выводов. На основании этих

выводов были сформулированы практические рекомендации по диагностике и лечению больных аденовирусными заболеваниями военнослужащих и определены перспективы дальнейшей разработки по теме диссертационного исследования.

Полученные результаты диссертационного исследования подлежат внедрению в практику работы специалистов, как профилактического профиля (эпидемиологов, вирусологов), так и лечебного профиля (инфекционистов, терапевтов, пульмонологов, оториноларингологов). К ним относятся данные клинико-эпидемиологической оценки современной этиологической структуры гриппа и других ОРВИ, в том числе значение аденовирусной инфекции в формировании заболеваемости, особенности клинического течения аденовирусных заболеваний у военнослужащих, реакции крови и иммунитета, информативность лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также данные об эффективности различных средств и методов терапии. Это позволит оптимизировать процессы диагностики и лечения в военно-медицинских организациях МО РФ, в том числе рационально применять противовирусные, антибактериальные и патогенетические средства.

ВЫВОДЫ

1. В этиологической структуре ОРВИ у военнослужащих преобладают аденовирусные заболевания (64,6%, $p < 0,05$), эпидемические подъемы которых возникают в период формирования воинских коллективов (весенний и осенний призывы, летний набор курсантов). Аденовирусные заболевания у военнослужащих чаще вызывают эпидемические аденовирусы 3, 4 и 7 серотипов (суммарно – 67,9%, $p < 0,05$).

2. Клиническими особенностями ОРЗ аденовирусной этиологии являются более длительное, чем при гриппе, течение респираторных синдромов и более частое развитие синдромов поражения ретикуло-эндотелиальной системы. Длительность ринита составила $6,7 \pm 0,15$ против $5,6 \pm 0,12$ дней ($p < 0,05$), фарингита – $5,2 \pm 0,11$ против $4,5 \pm 0,09$ дней ($p < 0,05$), ларингита – $5,3 \pm 0,29$ против $3,8 \pm 0,27$ дней ($p < 0,05$), трахеита – $4,4 \pm 0,23$ против $3,3 \pm 0,15$ дня ($p < 0,05$), бронхита – $8,2 \pm 0,36$ против $5,4 \pm 0,27$ дня ($p < 0,05$) и кашля – $7,1 \pm 0,18$ против $5,6 \pm 0,14$ ($p < 0,05$). Частота синдромов тонзиллита составила 45,6% против 19,5% дней ($p < 0,05$), лимфаденопатии – 45,6% против 26,5% ($p < 0,05$), увеличение печени – 7,2% против 0,2% ($p < 0,05$) и селезенки – 4,0% против 0,0% ($p < 0,05$). Для манифестных форм АДВИ характерно затяжное (10,5% против 0,0%, $p < 0,05$) и рецидивирующее (7,7% против 0,0%, $p < 0,05$) течение заболевания, а также более частое обнаружение пневмоний (16,8% против 8,3%, $p < 0,05$), синуситов (31,6% против 18,6%, $p < 0,05$) и отитов (3,4% против 1,0%, $p < 0,05$).

3. Гематологические показатели у больных аденовирусными заболеваниями изменяются при тяжелой степени тяжести, развитии осложнений. Количество лейкоцитов при тяжелой степени тяжести, в отличие от легкой и средней, составило $10,6 \pm 0,43$ против $6,7 \pm 0,16$ и $8,6 \pm 0,11$, $\times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), палочкоядерных нейтрофилов – $7,9 \pm 0,78\%$ против $2,4 \pm 0,18\%$ и $4,0 \pm 0,13\%$ ($p < 0,05$), а также СОЭ – $14,0 \pm 1,26$ против $5,5 \pm 0,40$, $9,1 \pm 0,26$, мм/ч ($p < 0,05$). В период ранней реконвалесценции при тяжелой степени тяжести, по сравнению с

легкой и средней сохраняется высокие значения только СОЭ – $12,2 \pm 1,09$ против $5,5 \pm 0,49$ и $8,0 \pm 0,25$, соответственно, мм/ч ($p < 0,05$). При развитии пневмонии, в отличие от неосложненного течения, в период разгара наблюдается лейкоцитоз ($9,8 \pm 0,32$ против $8,3 \pm 0,09$, $\times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), палочкоядерный нейтрофилез ($6,2 \pm 0,50\%$ против $3,7 \pm 0,12\%$, $p < 0,05$) и увеличение СОЭ ($14,7 \pm 0,89$ против $7,8 \pm 0,21$, мм/ч, $p < 0,05$), которое сохраняется и в период реконвалесценции ($12,7 \pm 0,82$ против $7,1 \pm 0,21$, мм/ч, $p < 0,05$). При гнойных синуситах в разгаре заболевания отмечен лейкоцитоз ($9,8 \pm 0,39$ против $8,2 \pm 0,10$, $\times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) и увеличение СОЭ ($11,1 \pm 1,13$ против $7,6 \pm 0,21$, мм/ч, $p < 0,05$).

4. Иммунологические показатели у больных в период разгара аденовирусного заболевания, в отличие от гриппа, характеризуются более низкими значениями CD16 ($15,5 \pm 1,38\%$ против $22,7 \pm 4,15\%$, $p < 0,05$), высокими значениями HLA ($179 \pm 21,0$ против $110 \pm 17,4$, кл/мл, $p < 0,05$), спонтанного НСТ-теста ($50,5 \pm 6,20$ против $30,1 \pm 7,02$, %, $p < 0,05$) и нафтол-AS-ацетэстеразы ($1,23 \pm 0,035$ против $1,09 \pm 0,036$, усл.ед., $p < 0,05$), а также более высокими показателями активности сывороточного интерферона ($19,8 \pm 2,87$ против $14,1 \pm 1,40$, ЕД/мл, $p < 0,05$) при низких значениях гамма-интерферона ($101,5 \pm 31,78$ против $299,8 \pm 148,03$, пг/мл, $p < 0,05$).

5. У больных аденовирусными заболеваниями при развитии тонзиллита чаще других микробов выделяется гемолитический стрептококк (29,5%, $p < 0,05$) и золотистый стафилококк (28,3%, $p < 0,05$), пневмонии – зеленящий стрептококк (48,9%, $p < 0,05$) и грибы рода *Candida* (31,9%, $p < 0,05$). Чувствительность метода ПЦР для ранней диагностики аденовирусной инфекции достоверно больше по сравнению с вирусовыделением, МФА и ИФА Ag (83% против 49,3%, 44,6% и 48,7%, соответственно, $p < 0,05$), при ретроспективной серологической диагностики чувствительность РСК по сравнению с ИФА IgM и ИФА IgG составила 61,0% против 33,5% и 49,9%, соответственно ($p < 0,05$).

6. Применение рибавирина или умифеновира в комплексной терапии аденовирусных заболеваний по сравнению с базисной терапией повышало эффективность лечения. Они в 1,5-2 раза уменьшили продолжительность общей

инфекционной интоксикации, фебрильной лихорадки, респираторных синдромов и симптомов, конъюнктивита и тонзиллита, а также частоту развития пневмоний (до 8,8% и 9,5% против 19,5%, соответственно, $p<0,05$), затяжного (до 2,4% и 2,0% против 15,3%, соответственно, $p<0,05$) течения. Умифеновир уменьшил также частоту рецидивирующего течения (до 4,0% против 8,8%, $p<0,05$). Применение рибавирина и умифеновира в стандартных схемах не влияло на гематологические показатели больных аденовирусными заболеваниями.

7. Применение парацетамола 0,5 г, в том числе в составе комплексного препарата «антигриппин», внутрь 3 раза в сутки в течении периода фебрильной лихорадки, по сравнению с терапией без НПВС, достоверно уменьшало длительность ринита (до $5,6\pm 2,29$ против $7,5\pm 2,62$, дней, $p<0,05$), фарингита (до $4,3\pm 2,47$ против $6,4\pm 2,04$, дней, $p<0,05$), ларингита (до $1,0\pm 0,00$ против $7,0\pm 2,27$, дней, $p<0,05$), трахеита (до $3,5\pm 2,65$ против $5,6\pm 2,25$, дней, $p<0,05$), бронхита (до $6,3\pm 2,43$ против $10,3\pm 3,80$, дней, $p<0,05$) и кашля ($5,4\pm 2,99$ против $9,1\pm 4,23$, дней, $p<0,05$), а также частоту развития затяжного течения (до 4,4% против 18,0%, $p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для клинико-эпидемиологической диагностики аденовирусных заболеваний у военнослужащих в неэпидемический по гриппу период применять эпидемические данные (время формирования воинского коллектива), данные об остром начале заболевания, факт наличия респираторных (ринит, фарингит, бронхит) и нереспираторных (тонзиллит, лимфаденопатия) синдромов, а также затяжного и рецидивирующего течения.

2. При оценке общего анализа крови у больных аденовирусными заболеваниями необходимо учитывать, что лейкоцитоз, палочкоядерный нейтрофилез и увеличением СОЭ характерны для тяжелой степени тяжести с неосложненным течением, а также при развитии осложнений (пневмоний, гнойных синуситов) вне зависимости от степени тяжести.

3. С целью ранней лабораторной этиологической верификации диагноза «аденовирусная инфекция» необходимо применять метод ПЦР, для ретроспективной диагностики – реакцию связывания комплемента.

4. При определении показаний к выполнению лечебно-диагностической пункции околоносовых пазух больным с аденовирусными заболеваниями и явлениями синусита помимо данных рентгенологического исследования учитывать наличие лейкоцитоза и увеличение СОЭ.

5. В случаях выявления повышения СОЭ в контрольных исследованиях общего клинического анализа крови у больных аденовирусными заболеваниями для исключения осложненного «поздней» пневмонией течения и гнойных синуситов выполнять повторное рентгенологическое исследование органов грудной клетки и околоносовых пазух.

6. Препаратом выбора для этиотропного лечения больных аденовирусными заболеваниями являются умифеновир внутрь по 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней или рибавирин 200 мг внутрь в 3-4 приема из расчета 10мг/кг/сутки в течение 5 дней.

7. Больным аденовирусными заболеваниями с синдромом острого гнойного тонзиллита, гнойным синуситом и пневмонией нетяжелого течения для стартовой антибактериальной терапии необходимо применять препараты широкого спектра действия. При отсутствии клинической эффективности антибактериальной терапии и подтвержденном диагнозе «аденовирусная инфекция» назначать прямые противовирусные препараты (рибавирин или умифеновир). Смену схемы антибактериальной терапии производить только по результатам выделения микробов и определения их чувствительности антибактериальным препаратам.

8. Применение НПВС (парацетамола 0,5 г) должно осуществляться в составе комбинированной терапии систематически (3 раза в сутки) весь период фебрильной лихорадки. Для купирования гиперпиретической лихорадочной реакции и неэффективности однократного применения НПВС следует рассмотреть возможность назначения преднизолона в дозе 60-90 мг из расчета 1 мг/кг/день внутривенно в 200 мл 0,9% физиологического раствора однократно.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. В связи с особенностями этиологической структуры ОРВИ необходимо изучение клинических особенностей течения аденовирусных заболеваний не только у военнослужащих, но и в других возрастных и профессиональных группах, эффективности имеющихся и создаваемых средств и методов лабораторной диагностики и противовирусной терапии применительно к конкретным возрастным группам.

2. С учетом клинико-эпидемиологической значимости аденовирусных заболеваний в организованных коллективах военнослужащих необходима разработка средств и методов специфической профилактики аденовирусной инфекции.

3. Для ранней лабораторной диагностики аденовирусной инфекции в войсках, выбора средств экстренной профилактики, этиотропной терапии в военно-медицинских организациях МО РФ догоспитального звена необходима разработка и внедрение методов экспресс-диагностики (систем иммунохроматографического и оптического-иммунного анализа).

4. В перспективе предстоит оценить эффективность использования противовирусных препаратов с прямым противовирусным механизмом действия в комбинированной терапии аденовирусных заболеваний, течение которых сопровождается развитием аденовирусных и аденовирусно-бактериальных пневмоний.

5. Повышение эффективности этиотропной терапии аденовирусных заболеваний возможно при синтезе, разработке и внедрении новых противовирусных препаратов прямого (противоаденовирусного) действия, в том числе новых пероральных (сиропы, суспензии для детей) и парентеральных (внутривенных, ингаляционных) лекарственных форм, а также разработка схем комбинированной противовирусной терапии с использованием препаратов прямого и опосредованного (иммунотропного) механизмов действия.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	– аденозин трифосфат
АБТ	– антибактериальная терапия
АД	– артериальное давление
АДВ	– аденовирус
АДВЧ	– аденовирусы человека
АДВИ	– аденовирусная инфекция
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспаратаминотрансфераза
ВВК	– военно-врачебная комиссия
ВВУЗ	– Высшее военное учебное заведение
ВВЭ	– военно-врачебная экспертиза
ВКГ	– Военный клинический госпиталь
ВМКГ	– Военно-морской клинический госпиталь
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИДС	– иммунодефицитное состояние
ИМТ	– индекс массы тела
ИРК	– индивидуальная регистрационная карта
ИТШ	– инфекционно-токсический шок
ИФ	– интерферон
ИФА	– иммуноферментный анализ
КВИ	– коронавирусная инфекция
КТ	– компьютерная томография

КФК	– креатинфосфокиназа
КФК-МВ	– креатинфосфокиназа фракция МВ
МО РФ	– Министерство обороны Российской Федерации
МПО	– миолопероксидаза
МФА	– метод флюоресцирующих антител
НАСА	– нафтол-AS-ацетэстераза
НИИ	– научно-исследовательский институт
НПВС	– нестероидное противовоспалительное средство
ОВКГ	– окружной военный клинический госпиталь
ОДН	– острая дыхательная недостаточность
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ОРЗ	– острые респираторные заболевания
ОРИ	– острые респираторные инфекции
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОССН	– острая сердечная и сосудистая недостаточность
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РСВ	– респираторно-синцитиальный вирус
РСВИ	– респираторно-синцитиальная вирусная инфекция
РСК	– реакция связывания комплимента
РТГА	– реакция торможения гемагглютинации
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
ФГБОУ ВО	– Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
ФГБУ	– Федеральное государственное бюджетное учреждение
ФГКУ	– Федеральное государственное казначейское учреждение
ЦВКГ	– Центральный военный клинический госпиталь

ЦВО	– Центральный военный округ
ЦГСЭН	– Центр Государственного санитарно-эпидемиологического надзора
ЦКДЛ	– Центральная клинико-диагностическая лаборатория
ЦНС	– центральная нервная система
ЦПД	– цитопатическое действие
ЧД	– частота дыхания
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭВМ	– электронно-вычислительная машина
ЭКГ	– электрокардиография
ЭКМО	– экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭМКМ	– энцефаломиокардит мышей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абуева, Б.А. Лечение и профилактика повторных ОРВИ у часто болеющих детей раннего возраста / Б.А. Абуева, С.М. Кабиева, К.А. Кенжеева, Г.Г. Еремичева // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 26.
2. Азаренков, А.В. Анализ структуры болезней органов дыхания в инфекционном стационаре / А.В. Азаренков, А.Ю. Холодняк, Е.В. Чистова [и др.] // Инфекционные болезни : приложение. – 2012, Т. 10. – С. 12–13.
3. Амелина, О.В. Арбидол в терапии ОРВИ / О.В. Амелина // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 29. – С. 2098–2102.
4. Амиксин. Современные аспекты клинического применения : методические указания для врачей / Под ред. академика РАМН проф. Ф.И. Ершова, проф. С.С. Григорян. – М., 2007. – С. 6–18.
5. Амосова, И.В. Разработка и усовершенствование средств и методов иммунодиагностики аденовирусной инфекции : автореф. дис. ...канд. биол. наук : 03.00.06 / Амосова Ирина Викторовна – СПб, 2009. – 26 с.
6. Аралова, Е.В. Дифференцированный подход к комплексной терапии ОРВИ у детей / Е.В. Аралова, С.П. Кокорева, А.В. Доценко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 45–46.
7. Бабаченко, И.В. Пневмовирусные инфекции у детей / И.В. Бабаченко, Е.В. Шарипова, В.Б. Ровный // Журнал инфектологии : приложение. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 100–101.
8. Баешева, Д.А. Анализ использования антибиотиков в лечении острых респираторных инфекций у детей / Д.А. Баешева, Г.К. Тулегенова, А.Ж. Сейдуллаева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 30.
9. Баранова, И.П. Этиологическая структура ОРВИ и гриппа у пациентов, госпитализированных в стационар закрытого административного территориального образования / И.П. Баранова, И.А. Малова, Н.В. Федосеева // Инфекционные болезни : приложение. – 2014. – № 12. – С. 28.

10. Бейгадарова, Р.Х. Современные аспекты лечения ОРВИ у детей / Р.Х. Бейгадарова, Ю.Г. Стариков, Г.Е. Насакаева, О.А. Золотарева // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 33–34.
11. Белов, А.Б. Эпидемиологи и профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций в воинских коллективах / А.Б.Белов, П.И.Огарков // Военно-медицинский журнал. – 2005. – Т. 326, № 3. – С. 32–38.
12. Беляева, Е.В. Исследование микробиоты носоглотки военнослужащих как фактор риска возникновения респираторных инфекций / Е.В. Беляева, Г.Б. Ермолина, В.В. Кичикова, В.А. Никифоров // Инфекционные болезни : приложение. – 2012. – Т. 10. – С. 51.
13. Биккинина, Г.М. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных препаратов/ Г.М. Биккинина, А.Р. Сафуанов // Молодой ученый. – 2015. – № 7. – С. 269–272.
14. Богомоллов, А.Б. Особенности течения внебольничной пневмонии у военнослужащих в современных условиях в зависимости от структуры контингентов и климатогеографических аспектов : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Богомоллов Алексей Борисович. – СПб., 2010. – 168 с.
15. Богомоллов, С.В. Система интерферона: современные представления о структуре, организации и роли в реализации иммунитета / С.В. Богомоллов // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 49–53.
16. Бойкова, Н.Э. Современные подходы к патогенетической терапии острых респираторных вирусных заболеваний / Н.Э. Бойкова // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 26. – С. 1274–1278.
17. Бокова, Н.О. Иммуногенетические факторы, определяющие течение вирусных заболеваний с поражением респираторного тракта / Н.О. Бокова, Н.Д. Ющук, О.О. Знойко, К.Р. Дудина // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 78–86.
18. Боковой, А.Г. Практические критерии выбора антибиотиков при пневмониях / А.Г. Боковой, И.В. Ковалев, Л.Ф. Маккавеева [и др.] // Инфекционные болезни: приложение. – 2012, Т. 10. – С. 60.

19. Боковой, А.Г. Современная диагностика и лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей / А.Г. Боковой, Л.Ф. Маккавеева, И.В. Ковалев [и др.] // Инфекционные болезни: приложение. – 2013. – Т. 11. – С. 64.
20. Бриткова, Т.А. Иммуномодулирующая активность изопринозина при лечении частоболеющих детей / Т.А. Бриткова, И.В. Омелянюк, И.А. Петракова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 18–19.
21. Бриткова, Т.А. Клинико-вирусологическая характеристика больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в эпидемический сезон 2011 г / Т.А. Бриткова, О.И. Лекомцева, Н.В. Юзефович, М.В. Завьялова // Инфекционные болезни: приложение. – 2012. – Т. 10. – С. 70.
22. Бриткова, Т.А. Клинико-вирусологическая характеристика больных с острой респираторной вирусной инфекцией в эпидемический сезон / Т.А. Бриткова, О.И. Лекомцева, И.В. Омелянюк [и др.] // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 59–60.
23. Бузицкая, Ж.В. Этиологическая структура гриппа и ОРВИ у взрослых и детей в Санкт-Петербурге в 2012-2014 гг. / Ж.В. Бузицкая, М.М. Писарева, М.А. Стукова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 24.
24. Булгакова, В.А. Острые респираторные инфекции у детей: рациональный выбор фармакотерапии / В.А. Булгакова // Поликлиника. – 2012. – Т. 1. – С. 46–53.
25. Булгакова, В.А. Современные возможности этиотропной и симптоматической терапии острых респираторных инфекций у детей / В.А. Булгакова // Медицинский совет. – 2010. – № 9–10. – С. 63–67.
26. Бургасова, О.А. Оценка роли микроорганизмов респираторного тракта у больных с осложненным течением острых респираторных вирусных инфекций / О.А. Бургасова, Л.А. Краева, И.С. Петрова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 276–280.
27. Бурцева, Е.И. Социркуляция вирусов гриппа и ОРВИ в период эпидемии и пандемии / Е.И. Бурцева // Юбилейная научно-практическая

конференция «Грипп: эпидемиология, вирусология, профилактика и лечение». – СПб., 2012. – С. 15.

28. Быстрая диагностика гриппа и других ОРВИ иммунофлуоресцентным методом: методические рекомендации / Под ред. Г.Г. Онищенко. – М., 2006. – 9 с.

29. Вартамян, Р.В. Оценка терапевтической эффективности препарата «Кагоцел» у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями / Р.В. Вартамян, Э.М. Сергеева, С.Г. Чешик // Детские инфекции. – 2011. – № 1. – С. 36–41.

30. Васильева, И.А. Экспериментальное и клинико-лабораторное обоснование эффективности комплексной антиоксидантной и интерферон-содержащей терапии при респираторных вирусных инфекциях: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 03.00.06, 14.00.10 / Васильева Ирина Алексеевна. – СПб, 2006. – 24 с.

31. Веревищников, В.К. Совершенствование этиопатогенетической терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций при использовании иммуотропных препаратов / В.К. Веревищников, В.М. Борзунов, П.Л. Кузнецов, В.С. Удилов // Инфекционные болезни: приложение. – 2012, Т.10. – С. 85.

32. Власюк, В.В. Диагностика аденовирусной инфекции иммуноцитохимическим методом / В.В. Власюк, А.А. Соминина, И.В. Амосова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 20.

33. Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача: руководство для врачей всех специальностей / Под ред. проф. В.Н. Тимченко. – СПб.: Элби-СПб., 2007. – 630 с.

34. Волжанин, В.М. Опыт сочетанного применения арбидола и ремантадина в терапии больных гриппом / В.М. Волжанин, К.В. Жданов, Н.И. Львов [и др.] // Арбидол: новые данные. Сборник статей. – М., 2007. – С. 17–29.

35. Волощук, Л.В. Оценка эффективности включения цитокинсодержащих препаратов в терапию гриппа и гриппоподобных заболеваний: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / Волощук Любовь Васильевна. – СПб., 2012. – 22 с.

36. Волощук, Л.В. Цитокинсодержащие препараты в комплексной терапии гриппа и гриппоподобных заболеваний у взрослых / Л.В. Волощук, Е.Г.Головачева, А.Л. Мушкатина [и др.] // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 52–18.

37. Вопросы общей вирусологии : учебное пособие / Под ред. О.И. Киселева, И.Н. Жилинской. – СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2007. – 374 с.

38. Гапонюк, П.Я. Роль российского препарата Гриппферон в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ / П.Я. Гапонюк, Е.М. Дорошенко // Поликлиника. – 2008. – № 5. – С. 22–26.

39. Геппе, Н.А. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия / Н.А. Геппе, Е.Д. Теплякова, А.А. Шульдяков [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 96–103.

40. Горбунов, В.А. Оториноларингологические аспекты острых респираторных заболеваний / В.А. Горбунов // Военно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 332, № 10. – С. 24–28.

41. Горелов, А.В. Безопасность применения препаратов интерферона в терапии острых респираторных заболеваний у детей / А.В. Горелов, Е.В. Петухова, А.В. Будаковская [и др.] // Инфекционные болезни: приложение. – 2013. – Т. 11. – С. 104.

42. Горелов, А.В. Итоги и перспективы изучения проблемы острых кишечных, респираторных инфекций и гепатитов у детей / А.В.Горелов, Л.Н.Милютин, А.Р. Рейзис [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – М.: Медицина, 2009. – № 2 – С. 51–57.

43. Горелов, А.В. Особенности клиники острых кишечных инфекций аденовирусной этиологии у детей / А.В.Горелов, Г.А.Козина, Е.А.Дорошина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 33–37.

44. Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ / Под ред. проф. В.П. Малого, проф. М.А. Андрейчина. – М.: Гэотар-Медиа, 2012. – 320 с.

45. Грипп и другие острые респираторные заболевания. Указания по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных Силах Российской Федерации. – М., 1999. – 64 с.

46. Гришин, И.С. Активность сывороточного интерферона при гриппе А / И.С. Гришин, Н.И. Львов, Е.В. Передельский [и др.] // Инфекционные болезни: приложение. – 2014. – № 12. – С. 78.

47. Гришук, А.В. Анализ заболеваемости острыми болезнями органов дыхания и опыт проведения противоэпидемических мероприятий в Ленинградском военном округе / А.В. Гришук, П.И. Огарков, С.Д. Жоголев [и др.] // Военно-медицинский журнал. – М., 2009. – Т. 330, № 4. – С. 48–53.

48. Девяткин, А.В. Бронхолегочные осложнения гриппа и других острых респираторных заболеваний / А.В. Девяткин, С.А. Митюшина, Е.Г. Бахур // Инфекционные болезни: приложение. – 2013. – Т.11. – С. 117.

49. Деева, Э.Г. Антивирусные препараты для профилактики и лечения гриппа / Э.Г. Деева, Т.И. Мельникова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – № 4. – С. 38–43.

50. Дзюблик, А.Я. Клиническая эффективность и безопасность противовирусного препарата ингавирин в комплексном лечении больных с обострением бронхиальной астмы, ассоциированным с ОРВИ / А.Я. Дзюблик, С.С. Симонов, В.А. Ячник / Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 43–50.

51. Диагностика и лечение острых респираторных заболеваний: методическое пособие / К.В. Жданов, С.М. Захаренко, В.П. Лихопоев, Н.И. Львов. – СПб.: ВМедА, 2012. – 21 с.

52. Диагностика, лечение и вакцинопрофилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих: методические указания. – М., 2015. – 82 с.

53. Дидковский, Н.А. К вопросу о терапии острых респираторных вирусных инфекций / Н.А. Дидковский, А.Н. Танасова, А.С. Корнеев // Русский медицинский журнал. – 2005, № 20. – С. 1336–1339.

54. Догадов, Д.И. Определение аденовирусов у лабораторных приматов методом полимеразной цепной реакции / Д.И. Догадов, Л.И. Корзая, В.В. Кебурия // Инфекционные болезни : приложение. – 2013. – Т. 11. – С. 129.

55. Дондурей, Е.А. Иммуномодулирующая терапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей в условиях стационара / Е.А. Дондурей, Е.В. Головачева, В.В. Зарубаев // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 45–53.

56. Дондурей, Е.А. Этиология и клинико-лабораторная характеристика острых вирусных инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 03.00.06, 14.00.10 / Дондурей Елена Александровна. – СПб, 2007. – 24 с.

57. Доценко, А.В. Использование пероральных рекомбинантных интерферонов в лечении респираторных вирусных инфекций у детей / А.В. Доценко, С.П. Кокорева, Ю.Ю. Бортникова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 64–65.

58. Доценко, А.В. Осложнения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей / А.В. Доценко, С.П. Кокорева, М.В. Санина // Инфекционные болезни : приложение. – 2012. – Т.10. – С. 123–124.

59. Елисеева, М.Ю. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и метаанализ применения Инозина Пранобекс / М.Ю. Елисеева, В.Н. Царев, К.Н. Масихи [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2009. – С. 313.

60. Елифанцева, Н.В. Клинико-эпидемиологические особенности аденовирусной инфекции у детей / Н.В. Елифанцева, Г.В. Веселкова // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 66.

61. Ершов, Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М.: Гэотар-Медиа, 2005. – 386 с.

62. Ершов, Ф.И. Результаты и перспективы использования индукторов интерферона в лечении инфекционных больных / Ф.И. Ершов, А.А. Шульдяков,

М.Г. Романцов // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2013. – № 10. – С. 46–52.

63. Ершова, А.К. Комплексный подход к лечению острых респираторных вирусных заболеваний / А.К. Ершова // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 18. – С. 1132–1134.

64. Жаркова, Н.Е. Опыт применения Арбидола в клинической практике // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 21. – С. 1565–1568.

65. Жданов, К.В. К вопросу о клинической классификации аденовирусных заболеваний / К.В. Жданов, Н.И. Львов, О.В. Мальцев [и др.] // Врач–Провизор–Пациент. – 2011. – № 1. – С. 8–10.

66. Жданов, К.В. Организация оказания медицинской помощи больным ОРЗ в эпидемический период в условиях многопрофильного медицинского учреждения / К.В. Жданов, С.М. Захаренко, О.В. Мальцев [и др.] // Материалы международной научно-практической конференции «Многопрофильная клиника XXI века» (Санкт-Петербург, 17–19 апреля 2013г.). – СПб.: ВМедА. – С. 85–88

67. Железникова, Г.Ф. Патогенетическая оценка иммунного статуса в клинике инфекций у детей / Г.Ф. Железникова // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 67.

68. Жоголев, С.Д. Развитие эпидемического процесса внебольничных пневмоний среди военнослужащих / С.Д. Жоголев, П.И. Огарков, Е.И. Ефимов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии : приложение – 2008. – Т. 22, № 2. – С. 268–272.

69. Жоголев, С.Д. Расширенный комплекс лабораторной диагностики внебольничных пневмоний среди военнослужащих / С.Д. Жоголев, П.И. Огарков, Е.И. Ефимов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии : приложение – 2008. – Т. 22, № 2. – С. 184–185.

70. Жоголев, С.Д. Эпидемиология и профилактика внебольничных пневмоний у военнослужащих / С.Д. Жоголев, П.И. Огарков, К.Д. Жоголев [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 334, № 11. – С. 55–60.

71. Жоголев, С.Д. Эпидемиология и совершенствование профилактики острых респираторных заболеваний и пневмоний у военнослужащих в современных условиях / С.Д. Жоголев, П.И. Огарков, К.Д. Жоголев [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 331, № 10. – С. 46–53.
72. Зайцев, А.А. Лечение острых респираторных инфекций у военнослужащих / А.А. Зайцев, А.В. Тропинин, Р.В. Лукашкин [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 328, № 11. – С.15–19.
73. Зайцев, А.А. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии / А.А. Зайцев, О.И. Клочков, А.В. Горелов // Вестник семейной медицины. – 2009. – № 5. – С. 4–11.
74. Зайцев, А.А. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций / А.А. Зайцев, А.И. Синопальников // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 10, № 10. – С. 80–86.
75. Зайцева, О.В. Острые респираторные инфекции у детей / О.В. Зайцева, С.В. Зайцева // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2007. – № 2. – С. 6–10.
76. Зайцева, О.В. Современные возможности профилактики и лечения острых респираторных заболеваний / О.В. Зайцева // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 23. – С. 1458–1461.
77. Зайцева, С.В. Острые респираторные инфекции у детей: этиопатогенетические возможности современной терапии / С.В. Зайцева, О.В. Зайцева // Медицинский совет. – 2014. – № 6. – С. 22–30.
78. Заплатников, А.Л. Принципы лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей в амбулаторных условиях / А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2010. – № 3. – С. 40–46.
79. Зарубаев, В.В. Влияние ингавирина на ультраструктурные особенности морфогенеза аденовирусной инфекции / В.В. Зарубаев, А.В. Слита, А.К. Сироткин [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2012. – № 3. – С. 17–23.
80. Зарубаев, В.В. Противовирусная активность ингавирина на модели экспериментальной диссеминированной аденовирусной инфекции у животных/

В.В. Зарубаев, А.В. Слита, С.В. Беляевская [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2011. – № 6. – С. 23–27.

81. Зарубаев, В.В. Экспериментальное изучение противовирусной активности ингавирина в отношении аденовируса человека / В.В. Зарубаев, А.В. Слита, А.К. Сироткин [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т. 55, № 9–10. – С. 19–25.

82. Иванов, В.В. Тяжелая вирус-ассоциированная пневмония у военнослужащих / В.В. Иванов, М.А. Харитонов, Ю.Р. Грозовский [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – № 1. – С. 146–152.

83. Игнатъев, В.А. Орвирем – эффективное лекарственное средство для лечения гриппа и ОРВИ у детей / В.А. Игнатъев, Н.И. Алкацева // Terra medica. – 2010. – № 4. – С. 27–34.

84. Йосик, Я.И. Этиологическая диагностика некоторых острых респираторных вирусных инфекций / Я.И. Йосик // Инфекционные болезни: приложение. – 2012, Т.10. – С. 167.

85. Казмирчук, В.Е. Вирусный пневмонит: неизвестная болезнь / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2009. – № 3/7. – С. 3–9.

86. Кареткина, Г.Н. Применение индукторов интерферона в профилактике гриппа и других ОРВИ / Г.Н. Кареткина // Лечащий врач. – 2009. – № 10. – С. 36–41.

87. Карпова, Н.И. Межклеточные взаимодействия и цитокиновый профиль у детей с ОРВИ / Н.И. Карпова, Л.П. Малежик, Н.В. Епифанцева // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 94.

88. Кашаева, О.В. Применение препарата Деринат при гриппе и других острых респираторных заболеваниях / О.В. Кашаева // Terra Medica nova. – 2006. – № 3 – С. 11–12.

89. Киселев, О.И. Лекарственные препараты для лечения и проведения экстренной неспецифической профилактики и патогенетической терапии гриппа

типа А/Н1N1 и ОРВИ: лекция для врачей / О.И. Киселев, Т.В. Сологуб, В.П. Малый, М.Г. Романцов. – СПб–Харьков, 2009. – 40 с.

90. Климова, Ю.А. Иммуноterapia больных аденовирусной инфекцией / Ю.А.Климова, А.К. Токмалаев, И.П. Балмасова, В.В. Малиновская // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 1. – С.33–37.

91. Климова, Ю.А. Сравнительный анализ изменений цитокинового статуса у больных аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекциями / Ю.А. Климова, А.К. Токмалаев, И.П. Балмасова [и др.] // Инфекционные болезни: приложение. – 2012, Т. 10. – С. 184.

92. Клочков, О.И. О клиническом применении препарата «Антигриппин-максимум» в комплексном лечении больных острыми респираторными заболеваниями / О.И. Клочков, А.А. Зайцев, А.Н. Деятелилов, А.В. Лучшев // Воен.-мед. журн. – 2006. – Т. 327, № 10. – С. 52–54.

93. Княжеская, Н.П. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.П. Княженская, И.А. Баранова, М.П. Фабрика [и др.] // Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 3. – С. 16–20.

94. Ковтун, Т.А. Современная терапия острых респираторных заболеваний у детей / Т.А. Ковтун, Д.В. Усенко, А.В. Тутельян, С.В. Шабалина // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 1. – С.74–79.

95. Колобухина, Л.В. Эффективность и безопасность препарата ингавирин в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых / Л.В. Колобухина, Л.Н. Меркулова, С.С. Григорян [и др.] // Справочник поликлинического врача. – 2010. – № 9. – С. 1–6.

96. Колобухина, Л.В. Эффективность ингавирина в комплексной терапии ОРВЗ, осложненных ангиной / Л.В. Колобухина, Л.Н. Меркулова, С.С. Григорян [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2011. – № 6. – С. 91–95.

97. Косенко, И.М. Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций. Место комбинированных препаратов / И.М. Косенко // Медицинский совет. – 2014. – № 15. – С. 72–77.

98. Краснова, Е.И. Микробиологический профиль при остром и рецидивирующем тонзиллофарингите у детей / Е.И. Краснова, С.О. Кретьен, А.В. Васюнин, В.В. Макуха // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 107–108.

99. Кривицкая, В.З. Выявление аутореактивных антител класса М у пациентов с респираторными вирусными инфекциями / В.З. Кривицкая, М.В. Свердлов, В.Ф. Суховецкая [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – Т.10, № 2-3. – С. 229–238.

100. Куатбаева, А.М. Предварительные результаты изучения этиологической роли возбудителей при заболеваниях дыхательных путей у детей до 5 лет / А.М. Куатбаева, З.Э. Шакенова, О.В. Имангалиева [и др.] // Инфекционные болезни: приложение. – 2013. – Т. 11. – С. 221.

101. Куприна, Н.П. Оптимизация комплексной терапии ОРВИ у детей / Н.П. Куприна, Е.В. Аралова, Т.А. Матвеева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 38.

102. Ленева, И.А. Изучение противовирусной активности отечественных противогриппозных и химиопрепаратов в культуре клеток и на модели животных / И.А. Ленева, Н.Т. Федякина, М.Ю. Еропкин // Вопросы вирусологии. – 2010. – Т. 55, № 3. – С. 19–27.

103. Ленева, И.А. Арбидол: эффективность в терапии гриппа и других ОРВИ: методическое пособие / И.А. Ленева. – М., 2014. – 84 с.

104. Ленева, И.А. Механизм вирусспецифического действия препарата арбидол : дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.06 / Ленева Ирина Анатольевна. – М., 2005. – 303 с.

105. Лобзин, Ю.В. Клиническая эффективность препарата Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный в комплексной терапии больных гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями при пероральном способе применения / Ю.В. Лобзин, Н.И. Львов, А.А. Колокольцев // Реаферон-ЕС-Липинт: сборник статей и тезисов. – Новосибирск: ЗАО Вектор-Медика, 2003. – С. 3–11.

106. Лобзин, Ю.В. Эпидемиологические аспекты внебольничной инфекции дыхательных путей в поствакцинальном периоде у военнослужащих по призыву в

Северном флоте / Ю.В.Лобзин, В.В. Рыбаченко, В.М. Мануйлов, Г.И. Мазур // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 60–65.

107. Логинова, С.Я. Эффективность ингавирина *in vitro* в отношении возбудителя аденовирусной инфекции / С.Я. Логинова, С.В. Борисевич, В.А. Максимов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – № 54. – С. 16–18.

108. Локшина, Э.Э. Терапия острых респираторных заболеваний в педиатрической практике / Э.Э. Локшина // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20, № 24. – С. 1211–1214.

109. Лыткина, И.Н. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения / И.Н. Лыткина, Н.А. Малышев // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 66–69.

110. Львов, Н.И. Активность сывороточного интерферона у больных аденовирусными ОРЗ / Н.И. Львов, Н.В. Пак, О.В. Мальцев [и др.] // Юбилейная научная конференция, посвященная 175-летию со дня рождения С.П.Боткина: материалы. – СПб.: Человек и здоровье, 2007. – С. 262–263.

111. Львов, Н.И. Грипп и другие ОРЗ: клиника, диагностика и терапия / Н.И. Львов // Этиотропная терапия в амбулаторной и госпитальной практике : материалы конференции. – СПб.: ВМедА, 2009. – С. 17–23.

112. Львов, Н.И. Грипп и другие острые респираторные заболевания: клиника, диагностика и лечение / Н.И. Львов // Медлайн-экспресс. – 2009. – № 6 (204). – С. 52–56.

113. Львов, Н.И. Дифференциально-диагностические критерии первично вирусных и вторичных бактериальных пневмоний / Н.И. Львов, О.В. Мальцев, И.С. Гришин [и др.] // Инфекционные болезни : приложение. – 2013. – Т. 11. – С. 240–241.

114. Львов, Н.И. Клинико-эпидемиологическое значение аденовирусной инфекции у военнослужащих / Н.И. Львов, К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2013. – № 8. – С. 19–25.

115. Львов, Н.И. Опыт применения противовирусных препаратов при острых респираторных заболеваниях аденовирусной этиологии / Н.И. Львов, К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, В.В. Малеев // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 65–71.

116. Львов, Н.И. Особенности клинического течения острых респираторных заболеваний, вызванных аденовирусами эпидемически значимых серотипов / Н.И. Львов, А.А. Соминина, К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 5–11.

117. Львов, Н.И. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013-2014 гг. / Н.И. Львов, М.М. Писарева, О.В. Мальцев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 62–70.

118. Львов, Н.И. Особенности этиологической структуры тяжелых форм острых респираторных заболеваний у лиц молодого возраста / Е.В. Передельский, И.С. Гришин, О.В. Мальцев [и др.] // Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций : материалы научно-практической конференции. – СПб., Человек и здоровье, 2014. – С. 140–141.

119. Львов, Н.И. Рациональная противовирусная и патогенетическая терапия острых респираторных вирусных заболеваний / Н.И. Львов // Этиопатогенетическая терапия в амбулаторной и госпитальной практике: Материалы научно-практической конференции. – СПб., 2012. – С. 30–33.

120. Львов, Н.И. Специфическая лабораторная диагностика острых респираторных вирусных заболеваний у военнослужащих в эпидемический сезон 2012-2013 годов / Н.И. Львов, О.В. Мальцев, И.С. Гришин, Е.В. Передельский // Микробиология: от микроскопа до нанотехнологии : Материалы юбилейной научно-практической конференции. – СПб.: ВМедА, 2013. – С. 51–52.

121. Львов, Н.И. Этиология аденовирусных заболеваний в организованных коллективах / Н.И. Львов, К.В. Жданов, И.С. Гришин [и др.] // Инфекционные болезни : приложение. – 2012. – Т. 10. – С. 228.

122. Львов, Н.И. Этиология острых респираторных заболеваний в организованном коллективе в 2005-2006 гг. / Н.И. Львов, Е.М. Войцеховская, А.К. Голованова [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии : приложение. – 2006. – №1 (15). – С. 121–124.

123. Лютова, Н.В. Риносинуситы при острых респираторных вирусных заболеваниях / Н.В. Лютова // Инфекционные болезни : приложение. – 2012. – Т. 10. – С. 230.

124. Майорова, В.Г. Результаты сравнительного изучения диагностических параметров отечественных иммуноферментных диагностических тест-систем и быстрых аналитических систем зарубежного производства / В.Г. Майорова, Н.А. Медведева, Н.Л. Вартамян [и др.] // Инновационные технологии медицины XXI века: материалы Всероссийского научного форума. – М., 2006. – С. 114–115.

125. Малкоч, А.В. Острые респираторные заболевания и возможности иммуномодулирующей терапии / А.В. Малкоч, А.С. Боткина, Л.А. Анастасевич // Лечащий врач. – 2008. – Т. 5. – С. 16–23.

126. Малышев, Н.А. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций / Н.А. Малышев, Л.В. Колобухина, Л.Н. Меркулова [и др.] // Consilium Medicum. – 2005. – С. 10.

127. Мануйлов, В.М. Медико-социальные факторы риска возникновения пневмоний и острых бронхитов у новобранцев / В.М. Мануйлов, В.М. Емельяненко // Военно-медицинский журнал. – 2005. – Т. 326, № 4. – С. 11–13.

128. Маркова, Т.П. Острые респираторные инфекции. Профилактика и лечение / Т.П. Маркова, Л.Г. Ярилина // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 12. – С. 628–631.

129. Марьин, Г.Г. Организационно-эпидемиологические аспекты профилактики внебольничных пневмоний в Московском военном округе / Г.Г. Марьин, О.И. Клочков, В.Д. Мосягин [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 329, № 3. – С. 33–38.

130. Маскакова, В.Л. Применение препарата «Кагоцел» для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций / В.Л. Маскакова, И.А. Васильева, М.К. Ерофеева // Медлайн-экспресс. – 2009. – № 1 (201). – С. 42–46.

131. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Под ред. Н.В. Трухачевой. – М.: Гэотар-Медиа, 2013. – 384 с.

132. Медицинская вирусология: Руководство / Под ред. проф., акад. РАМН Д.К. Львова – М.: МИА, 2008. – 655 с.

133. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике в 2 т. Том. 2. / Под ред. А.И. Карпищенко. – 3-е изд., доп. и перераб. – М.: Гэотар-Медиа, 2013. – 792 с.

134. Мезенцева, А.Л. Этиологическая диагностика респираторных заболеваний методом полимеразной цепной реакции / А.Л. Мезенцева, Н.Ю. Жеребцова, А.Д. Поляков [и др.] // Инфекционные болезни: приложение. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 258–259.

135. Мельниченко, П.И. К вопросу о вероятности пандемии зоонозного гриппа / П.И.Мельниченко, А.Б.Белов, П.И.Огарков// Военно-медицинский журнал. – 2005. – Т. 326, № 6. – С. 34–39.

136. Мисников, О.П. Микробные аэрозоли и ингаляционные технологии в медицине / О.П. Мисников, А.И. Шевченко, А.Ж. Василенко [и др.]. – Уфа: АН РБ, Гилем, 2011. – 412 с.

137. Морозова, С.В. Лечение острых инфекций верхних дыхательных путей / С.В. Морозова // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 26. – С. 1748–1751.

138. Мусабаев, Э.И. Клинические особенности аденовирусной диареи у детей / Э.И. Мусабаев, М.У. Асилова // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 137.

139. Наумова, Л.М. Опыт лечения острых респираторно-вирусных инфекций / Л.М. Наумова, Н.Н. Воробьева, А.П. Неболсина [и др.] // Инфекционные болезни: приложение. – 2013. – Т. 11. – С. 280.

140. Никитин, К.А. Роль острой респираторной инфекции в развитии лор-патологии / К.А. Никитин, М.А. Шавгулидзе, Е.Б. Герасимова // Медицинский совет. – 2013. – № 2. – С. 33–37.

141. Никифорова, Г.Н. Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций комплексными гомеопатическими препаратами / Г.Н. Никифорова, В.М. Свистушкин // Terra Medica. – СПб: Сервис-принт, 2012. – № 2 – С. 24–28.

142. Николенко, Е.Е. Внебольничные пневмонии у военнослужащих: проблемы и пути их решения / Е.Е. Николенко // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2015. – Т. 59, № 1. – С. 66–69.

143. Образцова, Е.В. Препараты интерферона и его индукторы при гриппе и ОРИ у детей / Е.В. Образцова, Л.В. Осидак, Е.Г. Головачева // Детские инфекции. – 2010. – № 9. – С. 35–40.

144. Овчинников, В.Ю. Организация мероприятий по профилактике и лечению заболеваний органов дыхания у военнослужащих / Ю.В. Овчинников, И.И. Азаров, В.Э. Кувшинов [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 334, № 10. – С.21–44.

145. Омелянюк, И.В. Респираторная инфекция и бронхиальная астма у детей: некоторые новые аспекты терапии сочетанной патологии / И.В. Омелянюк, Т.А. Бриткова, М.К. Ермакова // Журнал инфектологии. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 51–52.

146. Орлова, Н.В. Острые респираторно-вирусные инфекции в практике врача терапевта / Н.В. Орлова // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 22–27.

147. Осидак, Л.В. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей / Л.В. Осидак, В.В. Зарубаев, Е.В. Образцова // Детские инфекции. – 2008. – № 4. – С. 35–41.

148. Осидак, Л.В. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей / Л.В. Осидак, В.П. Дриневский, Л.М. Цыбалова [и др.]. – СПб: ИнформМед, 2014. – 256 с.

149. Осидак, Л.В. Препараты интерферона и его индукторов при гриппе и ОРИ у детей / Л.В. Осидак, Е.В. Образцова, Е.Г. Головачева // Детские инфекции. – 2010. – № 1. – С. 35-40.

150. Павленок, Т.В. Сравнительная эффективность антипиретиков у детей с острыми респираторными инфекциями / Т.В. Павленок, И.А. Ковалева, Т.Е. Павалко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2010. – Т.2, №3. – С. 142.

151. Парамонова, Н.С. Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии / Н.С. Парамонова, О.А. Волкова, Р. Беларусь // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2. – С. 23–28.

152. Патрушева, Ю.С. Лечение острого бронхолита у детей / Ю.С. Патрушева // Фарматека. – 2012. – № 15. – С. 56–61.

153. Патрушева, Ю.С. Этиологическая структура и факторы риска развития острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей у детей раннего возраста / Ю.С. Патрушева, М.Д. Бакрадзе // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 45–51.

154. Передельский, Е.В. Лечение тяжелых форм острых респираторных вирусных инфекций у лиц молодого возраста: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.09 / Передельский Евгений Владимирович. – СПб, 2015. – 17 с.

155. Передельский, Е.В. Структура осложнений и критических состояний при острых респираторных заболеваниях тяжелой степени тяжести у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии / Е.В. Передельский, И.С. Гришин, О.В. Мальцев [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии : приложение. – 2014. – № 2 (46). – С. 137– 138.

156. Передельский, Е.В. Частота изоляции аденовирусов у молодых лиц из организованных коллективов и клинические особенности эпидемически значимых серотипов / Е.В. Передельский, И.С. Гришин, О.В. Мальцев [и др.] // Материалы 3-го Европейского Конгресса военной медицины. – Белград, 2014. – С. 139.

157. Петров, В.А. Необходимость применения принципов доказательной медицины в клинической практике инфекциониста / В.А. Петров. // Инфекционные болезни: приложение. – 2012. – Т. 10. – С. 297.

158. Петров, В.А. Современные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ / В.А. Петров, М.В. Бобров, А.Б. Невинский // Лекарственный вестник. – 2006. – Т. 3, № 5. – С. 3–6.

159. Платонова, И.О. Особенности течения аденовирусной инфекции у детей на современном этапе / И.О. Платонова, А.Е. Белова, Т.К. Чудакова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – М.: ООО Наука и инновации, 2014. – Т. 4, № 5. – С. 512.

160. Погорелова, О.О. К вопросу повышения эффективности терапии острых респираторных заболеваний у детей / О.О. Погорелова, А.В. Горелов, Д.В. Усенко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 53–54.

161. Позднякова, М.Г. Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний / М.Г. Позднякова, М.К. Ерофеева, В.Л. Максакова // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 2. – С. 84–88.

162. Приказ Министра обороны РФ от 18.06.2011 № 800 «Об утверждении Руководства по диспансеризации военнослужащих в Вооруженных Силах Российской Федерации»

163. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие / Под ред. В.М. Зайцева. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2006. – 432 с.

164. Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2. 3117-13

165. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. – М.: ИД Медпрактика-М, 2013. – 256 с.

166. Ракитянская, И.А. Иммуноморфологические аспекты патогенеза IGA-нефропатии у больных аденовирусной инфекцией с учетом возраста / И.А. Ракитянская, Т.С. Рябова // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 66–73.

167. Раков, А.Л. Клиническая эффективность пребиотиков в комплексном лечении внебольничной пневмонии у военнослужащих, проходящих службу по призыву / А.Л. Раков, В.Б. Гриневич, А.Е. Крюков [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2006. – Т. 327, № 4. – С. 15–22.

168. Рамазанова, К.Х. Оптимизация терапии острых респираторных вирусных инфекций / К.Х. Рамазанова, О.Г. Шульдякова, Д.А. Сретенская, Т.Д. Царева // Инфекционные болезни: приложение. – 2013. – Т. 11. – С. 333.

169. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва // Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Изд. 3-е. – М.: Медиасфера, 2006. – 312 с.

170. Резник, В.И. Особенности этиологии гриппа и ОРЗ в эпидсезон 2012-2013 гг. в Хабаровском крае / В.И. Резник, Л.В. Савосина, Л.А. Лебедева [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2013. – № 23. – С. 18–23.

171. Резник, В.И. Этиология ОРЗ в неэпидемический период в 2010-2011 гг. в Хабаровском крае / В.И. Резник, А.А. Забарная, Л.А. Лебедева [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2011. – № 19. – С. 22–25.

172. Ровный, В.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у больных с поражением нижних отделов респираторного тракта: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09, 14.02.02 / Ровный Виктор Борисович. – СПб, 2014. – 137 с.

173. Ровный, В.Б. Современные аспекты эпидемиологии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции / В.Б. Ровный, И.В. Бабаченко, Е.Л. Петрова // Инфекционные болезни: приложение. – 2013. – Т. 11. – С. 340.

174. Романцов, М.Г. Грипп и ОРВИ: вопросы терапии и профилактики / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, А.А. Шульдяков. – СПб., 2007. – 28 с.

175. Романцов, М.Г. Противовирусные препараты для лечения ОРВИ и гриппа у детей / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко // Медицина и здравоохранение. – 2010. – № 9. – С. 78–85.

176. Романцов, М.Г. Часто болеющие дети: вопросы фармакотерапии: научный обзор / М.Г. Романцов, И.Ю.Мельникова // Terra medica. – 2014. – № 1. – С. 55–69.
177. Романцов, М.Г. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия / М.Г.Романцов, Ф.И.Ершов. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – С. 5–12.
178. Романцов, М.Г. Экстренная неспецифическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб. – СПб., 2008. – 40 с.
179. Романцов, М.Г. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа / М.Г. Романцов, О.И. Киселев, Т.В. Сологуб // Лечащий врач. – 2011. – Т. 2. – С. 2–6.
180. Ртищева, Л.В. Эффективность применения ингавирина в лечении конъюнктивитов аденовирусной этиологии / Л.В. Ртищева, И.В. Зинченко // Журн. инфектологии. – 2013. – Т.5, № 3. – С. 46–47.
181. Ртищева, Л.В. Лечение острых аденовирусных конъюнктивитов / Л.В. Ртищева, И.В. Зинченко, А.Г. Осипян // Инфекционные болезни: приложение. – 2014. – № 12. – С. 269.
182. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. В.М. Семенова. – М.: МИА, 2009. – С. 623–639.
183. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. Кн 2 / Под ред. акад. РАМН проф. Ю.В. Лобзина и проф. К.В. Жданова. – 4-е изд., доп. и перераб. – СПб: Фолиант, 2011. – 774 с.
184. Савенкова, М.С. Лечение вирусных инфекций: проблема выбора эффективных противовирусных препаратов / М.С. Савенкова // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 6. – С. 70–77.
185. Савенкова, М.С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов / М.С. Савенкова // Лечащий врач. – 2011. – Т.3. – С. 58-64.
186. Самсон, А.А. Поражение сердечно-сосудистой системы при инфекционных заболеваниях / А.А. Самсон, Е.П. Кишкурно. – Минск: БелМАПО, 2009. – 48 с.

187. Самсыгина, Г.А. Современное лечение острых респираторных заболеваний у детей / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 3. – С. 38–42.
188. Санникова, И.В. Распространенность внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии / И.В. Санникова, Н.Г. Форсикова, Е.В. Титоренко, М.В. Титоренко // Инфекционные болезни: приложение. – 2013. – Т. 11. – С. 353.
189. Святченко, В.А. Онколитические аденовирусы для терапии злокачественных новообразований: современное состояние и перспективы / В.А. Святченко, М.В. Тарасова, С.В. Нетесов, П.М. Чумаков // Инфекционные болезни: приложение. – 2012. – Т. 10. – С. 338.
190. Семейкина, Л.М. Заболеваемость гриппом и ОРВИ в сезон 2012-2013 гг. в Приморском крае / Л.М. Семейкина, Е.И. Аббасова, А.Р. Хасанова, Н.И. Баранов // Инфекционные болезни: приложение. – 2014. – № 12. – С. 281.
191. Семенов, В.М. Значение молекулярно-генетического типирования при клинико-эпидемиологическом анализе аденовирусной инфекции / В.М. Семенов, Е.О. Самойлович, А.М. Хныков [и др.] // Журнал инфектологии. – 2010. – Т.2, № 4. – С.107.
192. Семенов, В.М. Клинико-эпидемиологические аспекты молекулярно-генетического типирования аденовирусов / В.М. Семенов, Е.О. Самойлович, А.М. Хныков [и др.] // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 156–157.
193. Сергеева, Е.И. Структура заболеваемости респираторными вирусными инфекциями в г. Новосибирске и Новосибирской области в эпидемиологический сезон 2011-2012 гг. / Е.И. Сергеева, Е.В. Иванова, А.Н. Швалов [и др.] // Инфекционные болезни: приложение. – 2013. – Т. 11. – С. 362–363.
194. Сергеева, Э.М. Лечение и профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей младшего дошкольного возраста / Э.М. Сергеева, В.Г. Нестеренко, Ф.С. Харламова [и др.] // Инфекционные болезни: приложение. – 2012. – Т. 10. – С. 340.
195. Сергиенко, Е.Н. Структура острых респираторных вирусных инфекций у госпитализированных детей с учетом ПЦР-диагностики / Е.Н.

Сергиенко, И.Г. Германенко, Н.В. Грибкова [и др.] // Актуальные вопросы профилактики и лечения инфекционных заболеваний у детей. – С. 94–96.

196. Сидорова, Л.Д. Клиническая фармакология современного противовирусного препарата Эргоферон и его место в лечении ОРВИ и гриппа / Л.Д. Сидорова, С.А. Бабанова // Справочник поликлинического врача – 2013. – №12.

197. Симакова, А.И. Структура острых респираторных вирусных инфекций в Приморском крае / А.И. Симакова, Н.И. Баранов, А.Ф. Попов [и др.] // Инфекционные болезни: приложение. – 2014. – № 12. – С. 286.

198. Синопальников, А.И. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии – эффективность и безопасность / А.И. Синопальников // Consilium Medicum (экстравыпуск). – М.: Медиа Медика, 2011. – С.9-11.

199. Синопальников, А.И. Клинические и фармакоэкономические перспективы применения амоксициллина/сульбактама в лечении нетяжелой внебольничной пневмонии / А.И. Синопальников, А.А. Зайцев // Военно-медицинский журнал. – 2006. – Т. 327, № 11. – С. 42–45.

200. Синопальников, А.И. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций в организованном коллективе / А.И. Синопальников, А.А. Зайцев, Е.В. Токмачев // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 330, № 10. – С. 31–37.

201. Смирнов, В.С. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций / В.С. Смирнов. – СПб.: АЙСИНГ, 2010. – 56 с.

202. Смородинцева, Е.А. Влияние эпидемий гриппа на смертность взрослого населения от соматических болезней на модели Санкт-Петербурга: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.30 / Смородинцева Елена Александровна. – СПб., 2009. – 169 с.

203. Современные препараты этиопатогенетической терапии гриппа и других ОРВИ у детей в амбулаторных условиях: информационное письмо. – СПб, 2011. – 8 с.

204. Соловьев, М.Ю. Эпидситуация по гриппу и ОРВИ в Ростовской области / М.Ю. Соловьев, Е.В. Ковалев, С.А. Ненадская [и др.] // Инфекционные болезни: приложение. – 2014. – № 12. – С. 293.

205. Соминина, А.А. Развитие надзора за гриппом в России в системе национального центра ВОЗ по гриппу / А.А. Соминина, М.П. Грудинин, М.Ю. Еропкин [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57, № 6. – С. 17–21.

206. Степанов, Н.Н. Опыт применения молекулярно-биологических методов выявления возбудителей опасных вирусных инфекций, редких для территории России / Н.Н.Степанов, Е.П.Лукин, В.А.Меркулов [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 328, № 9. – С. 57–63.

207. Тактика и лечение острой респираторной вирусной инфекции у детей: Методические рекомендации № 46 Департамента Здравоохранения г. Москвы. – М., 2014. – 36 с.

208. Таранушенко, Т.Е. Иммунотропная терапия в предупреждении бронхитов при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Т.Е. Таранушенко, Н.Г. Киселева, В.Н. Панфилова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 57–60.

209. Тарасенков, А.Г. Оценка влияния противовирусных препаратов на гематологические показатели у больных гриппом / А.Г. Тарасенков, О.В. Мальцев, Н.И. Львов // Журнал инфектологии. – 2015. – Т.7, № 3. – С.83.

210. Тегза, В.Ю. Определение клинико-экономической эффективности диагностики и лечения аденовирусных ОРЗ/ В.Ю. Тегза, С.С. Жабров, Н.И. Львов [и др.] // Материалы конференции «Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения». – СПб, 2008. – С.134.

211. Тегза, В.Ю. Сравнительный клинико-экономический анализ включения этиотропных препаратов в терапию аденовирусной инфекции/ В.Ю. Тегза, С.С. Жабров, Н.И. Львов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – № 3 (27). – С. 123–126.

212. Уколова, С.В. Факторы рецидивирующего течения острых респираторных вирусных инфекций у детей / С.В. Уколова, С.Н. Орлова, Н.Н.

Федотова [и др.] // Инфекционные болезни: приложение. – 2013. – Т. 11. – С. 407–408.

213. Учайкин, В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей: пособие для врачей. / В.Ф. Учайкин. – М., 2005. – 16 с.

214. Фисун А.Я. Правовые, научно-методические и экономические аспекты организации лекарственной помощи в военном здравоохранении / А.Я. Фисун, В.А. Глущенко, Ю.В. Мирошниченко [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 330, № 3. – С.4–11.

215. Хамитов, Р.В. Сравнительное исследование эффективности и безопасности ингавирина в лечении ОРВИ и гриппа / Р.Ф. Хамитов, И.Э. Кравченко, Г.П. Ишмурзин [и др.] // Журнал инфектологии. – 2013. – Т.5, № 3. – С. 52.

216. Харламова, Ф.С. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста / Ф.С.Харламова, В.Ф. Учайкин // Педиатрическая фармакология. – 2012. – № 9. – С. 81–88.

217. Харламова, Ф.С. Клиническая и профилактическая эффективность кагоцела при ОРВИ у часто болеющих детей / Ф.С. Харламова, В.Ф. Учайкин, Э.М. Сергеева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 171.

218. Харламова, Ф.С. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей / Ф.С. Харламова, В.Ф. Учайкин, О.В. Кладова // Лечащий врач. – 2011. – № 1. – С. 13–20.

219. Целипанова, Е.Е. Вирусологическая санация больных ОРВИ при использовании интерфероновых препаратов в лекарственной форме – суппозитории / Е.Е. Целипанова, Л.В. Феклисова, Н.А. Савицкая [и др.] // Журнал инфектологии. – 2010. – Т.2, № 3. – С. 174-175.

220. Целипанова, Е.Е. Вирусологическая эффективность интерфероновых препаратов в суппозиториях при лечении детей больных ОРВИ / Е.Е. Целипанова,

Л.В. Феклистова, А.В. Горелов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С.121–122.

221. Целипанова, Е.Е. Внебольничные пневмонии у детей Московской области за 2012 год / Е.Е. Целипанова, Л.В. Феклистова, О.Л. Гавриленко, Н.В. Россошанская // Инфекционные болезни: приложение. – 2013. – Т. 11, № 1. – С.438.

222. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: руководство для врачей многопрофильных стационаров / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005. – 448 с.

223. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия: руководство для врачей / Под ред. М.Г. Романцовова. – М., 2009. – 352 с.

224. Чеботарева, Т.А. Лечение гриппа и острых респираторных инфекций у детей с рекуррентными инфекциями / Т.А. Чеботарева, Л.Н. Мазанкова, А.Л. Заплатников [и др.] // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 3. – С.52–53.

225. Чеботарева, Т.А. Особенности интерферонового статуса у детей раннего возраста часто болеющих респираторными инфекциями // Т.А. Чеботарева, С.К. Каряева, В.В. Малиновская, В.В. Лазарев // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 175.

226. Чикин, О.В. Нозологическая структура и сезонная динамика госпитализаций военнослужащих по призыву по поводу острых заболеваний органов дыхания / О.В. Чикин, А.И. Махновский // Актуальные вопросы военной медицины: Материалы межрегиональной межведомственной научно-практической конференции и учебно-методических сборов врачей Западного военного округа (17-18 марта 2016 г.). – Н. Новгород-СПб., ООО Р-КОПИ, 2016. – С. 152–155.

227. Чубакова, О.А. Микробиологический мониторинг внебольничных пневмоний госпитализированных пациентов / О.А. Чубакова, И.Ю. Широкова // Инфекционные болезни: приложение. – 2012. – Т. 10. – С. 421.

228. Чудакова, Т.К. Клинические особенности тяжелой формы аденовирусной инфекции у детей / Т.К. Чудакова, Е.В. Михайлова, А.Е. Белова [и др.] // Инфекционные болезни : приложение. – 2014. – № 12. – С. 342.

229. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов [и др.]. – М., 2010. – 82 с.

230. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский [и др.]. – М.: ООО Издательский дом «М-Вести», 2006. – 76 с.

231. Шепеленко, А.Ф. Внебольничная пневмония у пожилых: особенности клиники, диагностики и лечения / А.Ф. Шепеленко, Ю.К. Дмитриев, В.А. Иващенко [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2006. – Т. 327, № 6. – С.17–24.

232. Шестовицкий, В.А. Вирусиндуцированная пневмония / В.А. Шестовицкий, Ю.И. Гринштейн, А.И. Аристов // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 69, № 3. – С. 94-97.

233. Шипилов, М.В. Гемофагоцитарный синдром при острых респираторных вирусных инфекциях / М.В. Шипилов // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 12–17.

234. Шульдяков, А.А. Клинико-эпидемиологическая эффективность противовирусного препарата ингавирин / А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина, В.И. Кузнецов [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 62–68.

235. Шульдяков, А.А. Новые возможности терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей / А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина, В.И. Кузнецов [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10, № 5. – С. 21–28.

236. Шульдяков, А.А. Современные принципы химиопрофилактики острых респираторных вирусных инфекций / А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина, В.И. Кузнецов // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 11. – С. 27–33.

237. Шумилов, В.И. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций и их осложнений у военнослужащих с использованием Арбидола / В.И.

Шумилов, А.М. Шустер, Г.Г. Марьин [и др.] // Арбидол: новые данные: сборник статей. – М., 2007. – С. 14–16.

238. Эпидемиология и профилактика внебольничных пневмоний в Вооруженных Силах Российской Федерации: учебно-методическое пособие. – СПб., ВМедА, 2012. – 160 с.

239. Янина, М.А. Диагностика и клиническая характеристика аденовирусной инфекции 4 и 7 типов / М.А. Янина, А.Б. Комиссаров, Н.И. Львов, Л.В. Осидак // Сборник материалов научно-практической конференции-биеннале «Грипп: вирусология, эпидемиология, профилактика и лечение» (22-23 октября 2014 г.). – СПб., 2014. – С.46–48.

240. Янина, М.А. Определение генотипов аденовируса в образцах, полученных от больных ОРВИ / М.А. Янина, А.Б. Комиссаров, Н.И. Львов, Л.В. Осидак // Молекулярная диагностика. – 2014. – Т. 1. – С. 336–337.

241. Abd-Jamil, J. Molecular identification of adenovirus causing respiratory tract infection in pediatric patients at the University of Malaya Medical Center / J. Abd-Jamil, B.T. Teoh, E.H. Hassan [et al.] // BMC Pediatrics. – 2010. – Vol. 10. – P. 46.

242. Aguerre, V. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and pulmonary function findings / V. Aguerre, C. Castanos, H.G. Pena [et al.] // Pediatrics Pulmonology. – 2010. – Vol. 45. – P. 1180–1185.

243. Ahmad N.M. Severe adenovirus pneumonia (AVP) following infliximab infusion for the treatment of Crohn's disease / N.M. Ahmad, K.M. Ahmad, F. Younus // Journal of Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 54. – P. 29–32.

244. Aissi-Rothe, L. Rapid generation of full clinical-grade human antiadenovirus cytotoxic T cells for adoptive immunotherapy / L. Aissi-Rothe, V. Decot, V. Venard [et al.] // Journal of Immunotherapy. – 2010. – Vol. 33. – P. 414–424.

245. Akiyoshi, K. Outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus type 54 in a nursery school in Kobe City, Japan in 2008 / K. Akiyoshi, T. Suga, K. Fukui [et al.] // Japan Journal of Infection. – 2011. – Vol. 64. – P. 353–355.

246. Alharbi, S. Epidemiology of severe pediatric adenovirus lower respiratory tract infections in Manitoba, Canada, 1991-2005 / S. Alharbi, P. van Caesele, R. Consunji-Araneta [et al.] // *Journal of Infection*. – 2012. – Vol. 12. – P. 55.
247. Atkinson, R.L. Human adenovirus-36 and childhood obesity / R.L. Atkinson // *Journal of Pediatrics*. – 2011. – Vol. 6 (Suppl. 1). – P. 2–6.
248. Atkinson, R.L. Human adenovirus-36 antibody status is associated with obesity in children / R.L. Atkinson, I. Lee, H.J. Shin [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2010. – Vol. 5. – P. 157–160.
249. Atkinson, R.L. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids / R.L. Atkinson, N.V. Dhurandhar, D.B. Allison [et al.] // *Journal of Infection*. – 2005. – Vol. 29. – P. 281–286.
250. Barouch, D.H. Challenges in the development of an HIV-1 vaccine / D.H. Barouch // *Nature*. – 2008. – Vol. 455. – P. 613-619.
251. Barrero, P.R/ Molecular typing of adenoviruses in pediatric respiratory infections in Buenos Aires, Argentina (1999-2010) / P.R. Barrero, L.E. Valinotto, E. Tittarelli [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2012. – Vol. 53. – P. 145–150.
252. Berk AJ. Adenoviridae: the viruses and their replication / D.M. Knipe, P.M. Howley, eds. *Fields Virology*. 5th ed. – Philadelphia: Williams & Wilkins, 2007. – P. 2355–2394.
253. Bil-Lula, I. PCR diagnostics and monitoring of adenoviral infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients / I. Bil-Lula, M. Ussowicz, B. Rybka, [et al.] // *Archive of Virology*. – 2010. – Vol. 155. – P. 2007–2015.
254. Bines, J.E. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus / J.E. Bines, N.T. Liem, F.A. Justice [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2006. – Vol. 149. – P. 452–460.
255. Binks, M.J. Viral-bacterial co-infection in Australian indigenous children with acute otitis media / M.J. Binks, A.C. Cheng, H. Smith-Vaughan [et al.] // *BMC Infection Diseases*. – 2011. – Vol. 11. – P. 161.
256. Blaising, J. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update / J. Blaising, S.J. Polyak, E.I. Pécheur // *Antiviral Research*. – 2014. – P.1-10.

257. Breiman, R.F. Severe acute respiratory infection in children in a densely populated urban slum in Kenya, 2007–2011 / R.F. Breiman, L. Cosmas, M. Njenga [et al.] // *BMC Infection Diseases*. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 95.

258. Broderick, M.P. Adenovirus 36 seropositivity is strongly associated with race and gender, but not obesity, among US military personnel / M.P. Broderick, C.J. Hansen, M. Irvine, [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2010. – Vol. 34. – P. 302–308.

259. Brosch, L. Adenovirus serotype 14 pneumonia at a basic military training site in the United States, spring 2007: a case series / L. Brosch, J. Tchandja, V. Marconi [et al.] // *Journal of Military Medicine*. – 2009. – Vol. 174. – P. 1295–1299.

260. Buckwalter, S.P. Real-time qualitative PCR for 57 human adenovirus types from multiple specimen sources / S.P. Buckwalter, R. Teo, M.J. Espy [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2012. – Vol. 50. – P. 766–771.

261. Callaway, Z. Adenovirus infection with serious pulmonary sequelae in Korean children / Z. Callaway, S.H. Kim, J.Y. Kim [et al.] // *Clinical Respiratory Journal*. – 2011. – Vol. 5. – P. 92–98.

262. Cao, Y. Genotyping of human adenoviruses using a PCR-based reverse line blot hybridisation assay / Y. Cao, F. Kong, F. Zhou [et al.] // *Journal of Pathology*. – 2011. – Vol. 43. – P. 488–494.

263. Casas, I. Molecular identification of adenoviruses in clinical samples by analyzing a partial hexon genomic region / I. Casas, A. Avellon, M. Mosquera [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2005. – Vol. 43. – P. 6176–6182.

264. Castro-Rodriguez, J.A. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up / J.A. Castro-Rodriguez, C. Daszenies, M. Garcia [et al.] // *Journal of Pediatrics Pulmonology*. – 2006. – Vol. 41. – P. 947–953.

265. Chiu, S.S. Virologically confirmed population-based burden of hospitalization caused by respiratory syncytial virus, adenovirus, and parainfluenza viruses in children in Hong Kong / S.S. Chiu, K.H. Chan, H. Chen [et al.] // *Pediatrics Infectious Diseases Journal*. – 2010. – Vol. 29. – P. 1088–1092.

266. Chun, J.K. Establishing a surveillance network for severe lower respiratory tract infections in Korean infants and young children / J.K. Chun, J.H. Lee, H.S. Kim [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 28. – P. 841–844.

267. Clark, T.W. Severe community-acquired adenovirus pneumonia in an immunocompetent 44-year-old woman: a case report and review of the literature / T.W. Clark, D.H. Fleet, M.J. Wiselka // *Journal of Medical Case Reports*. – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 259–263.

268. Cui, B. Viral aetiology of acute respiratory infections among children and associated meteorological factors in southern China / B. Cui, D. Zhang, H. Pan [et al.] // *BMC Infection Diseases*. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 124.

269. De Carmo Debur, M. Immunohistochemical assessment of respiratory viruses in necropsy samples from lethal non-pandemic seasonal respiratory infections / M. de Carmo Debur, S.M. Raboni, F.B. Flizikowski [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2010. – Vol. 63. – P. 930–934.

270. De Mezerville M.H. Adenoviral infections in pediatric transplant recipients: a hospital-based study / M.H. de Mezerville, R. Tellier, S. Richardson [et al.] // *Pediatrics Infectious Diseases Journal*. – 2006. – Vol. 25. – P. 815–818.

271. De Paulis, M. Severity of viral coinfection in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection / M. de Paulis, A.E. Gilio, A.A. Ferraro [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 87. – P. 307–313.

272. De Suremain, A. Acute tubulointerstitial nephritis following adenovirus and respiratory syncytial virus infection / A. de Suremain, R. Somrani, G. Bourdat-Michel [et al.] // *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. 528–532.

273. Debiaggi, M. The role of infections and coinfections with newly identified and emerging respiratory viruses in children / M. Debiaggi, F. Canducci, E.R. Ceresola [et al.] // *Journal of Virology*. – 2012. – Vol. 9. – P. 247.

274. Del Valle Mendoza, J. Incidence of respiratory viruses in peruvian children with acute respiratory infections / J. Del Valle Mendoza, A. Cornejo-Tapia, P. Weilg [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2015. – Vol. 87, № 6. – P. 917–924.

275. Dey, R.S. Circulation of a novel pattern of infections by enteric adenovirus serotype 41 among children below 5 years of age in Kolkata, India / R.S. Dey, S. Ghosh, M. Chawla-Sarkar [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2011. – Vol. 49. – P. 500–505.

276. Dey, S.K. Molecular epidemiology of adenovirus infection among infants and children with acute gastroenteritis in Dhaka City, Bangladesh / S.K. Dey, H. Shimizu, T.G. Phan [et al.] // *Infection Genetic Evolution*. – 2009. – Vol. 9. – P. 518–522.

277. Diaz, J. Viral coinfection in acute respiratory infection in Mexican children treated by the emergency service: A cross-sectional study / J. Diaz, J. Morales-Romero, G. Pérez-Gil [et al.] // *World Health*. – 2015. – Vol. 1. – P. 6.

278. Doan, M.L. Treatment of adenovirus pneumonia with cidofovir in pediatric lung transplant recipients / M.L. Doan, G.B. Mallory, S.L. Kaplan [et al.] // *J. Heart Lung Transplant*. – 2007. – Vol. 26. – P. 883–889.

279. Dominguez, O. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections / O. Dominguez, P. Rojo, S. de Las Heras [et al.] // *Pediatrics Infectious Diseases Journal*. – 2005. – Vol. 24. – P. 733–734.

280. Dropulic, L.K. Update on new antivirals under development for the treatment of double-stranded DNA virus infections / L.K. Dropulic, J.I. Cohen // *Journal of Clinical Pharmacology and Therapy*. – 2010. – Vol. 88. – P. 610–619.

281. Dubberke, E.R. Acute meningoencephalitis caused by adenovirus serotype 26 / E.R. Dubberke, B. Tu, D.J. Rivet [et al.] // *Journal of Neurovirology*. – 2006. – Vol. 12. – P. 235–240.

282. Ebner, K. Typing of human adenoviruses in specimens from immunosuppressed patients by PCR-fragment length analysis and real-time quantitative PCR / K. Ebner, M. Rauch, S. Preuner [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 2808–2815.

283. Echavarria M. Adenoviruses in immunocompromised hosts // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2008. – Vol. 21. – P. 704-715.
284. Ephros, M. Incidence and clinical manifestations of adenoviral infection among children undergoing allogeneic stem cell transplantation / M. Ephros, B.C. Friedman, R. Elhasid [et al.] // *Israel Medical Association Journal*. – 2009. – Vol. 11. – P. 744–748.
285. Ersoy, Y. Outbreak of adenovirus serotype 8 conjunctivitis in preterm infants in a neonatal intensive care unit / Y. Ersoy, B.Otlu, P.Turkcuoglu [et al.] // *Journal of Hospital Infectious*. – 2012. – Vol. 80. – P. 144–149.
286. Esposito, D.H. Outbreak of pneumonia associated with emergent human adenovirus serotype 14—Southeast Alaska, 2008 / T.J. Gardner, E. Schneider [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 202. – P. 214–222.
287. Fabbiani, M. Epidemiological and clinical study of viral respiratory tract infections in children from Italy / M. Fabbiani, C. Terrosi, B. Martorelli [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2009. – Vol. 81. – P. 750–756.
288. Faden, H. Outbreak of adenovirus type 30 in a neonatal intensive care unit / H. Faden, R.J. Wynn, L. Campagna [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 146. – P. 523–527.
289. Fanourgiakis, P. Intravesical instillation of cidofovir in the treatment of hemorrhagic cystitis caused by adenovirus type 11 in a bone marrow transplant recipient / P. Fanourgiakis, A. Georgala, M. Vekemans [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2005. – Vol. 40. – P. 199–201.
290. Feeney, S.A. Development and clinical validation of multiplex TaqMan(R) assays for rapid diagnosis of viral gastroenteritis / S.A. Feeney, V.J. Armstrong, S.J. Mitchell [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2011. – Vol. 83. – P. 1650–1656.
291. Ferreira, G.F. Hemorrhagic cystitis secondary to adenovirus or herpes simplex virus infection following renal transplantation: four case reports / G.F. Ferreira, R.A. Oliveira, M. Lucon [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2009. – Vol. 41. – P. 4416–4419.
292. Feuchtinger, T. Clinical grade generation of hexon-specific T cells for adoptive T-cell transfer as a treatment of adenovirus infection after allogeneic stem cell

transplantation / T. Feuchtinger, C. Richard, S. Joachim [et al.] // *Journal of Immunotherapy*. – 2008. – Vol. 31. – P. 199–206.

293. Feuchtinger, T. Safe adoptive transfer of virus-specific T-cell immunity for the treatment of systemic adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation / T. Feuchtinger, S. Matthes-Martin, C. Richard [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2006. – Vol. 134. – P. 64–76.

294. Florescu, D.F. Adenovirus infections in pediatric small bowel transplant recipients / D.F. Florescu, M.K. Islam, D.F. Mercer [et al.] // *Journal of Transplantation*. – 2010. – Vol. 90. – P. 198–204.

295. Florescu, D.F. Safety and efficacy of CMX001 as salvage therapy for severe adenovirus infections in immunocompromised patients / D.F. Florescu, S.A. Pergam, M.N. Neely, [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant*. – 2012. – Vol. 18. – P. 731–738.

296. Fonseca, G.J. Adenovirus Evasion of Interferon-Mediated Innate Immunity by Direct Antagonism of a Cellular Histone Posttranslational Modification / G.J. Fonseca, G. Thillainadesan, A.F. Yousef [et al.] // *Cell Host & Microbe*. – 2012. – № 11. – P. 597–606

297. Frabasile, S. Genotyping of Uruguayan human adenovirus isolates collected between 1994 and 1998 / S. Frabasile, N. Vitoreira, G. Perez [et al.] // *Acta Virology*. – 2005. – Vol. 49. – P. 129–132.

298. Frange, P. Adenoviral infection presenting as an isolated central nervous system disease without detectable viremia in two children after stem cell transplantation / P. Frange, R. Peffault de Latour, C. Arnaud [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2011. – Vol. 49. – P. 2361–2364.

299. Fuji, S. Adoptive immunotherapy with virus-specific T cells / S. Fuji, M. Kapp, G.U. Grigoleit [et al.] // *Best Practice Research of Clinical Hematology*. – 2011. – Vol. 24. – P. 413–419.

300. Funahashi, Y. Multiplex real-time PCR assay for simultaneous quantification of BK polyomavirus, JC polyomavirus, and adenovirus DNA / Y.

Funahashi, S. Iwata, Y. Ito [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2010. – Vol. 48. – P. 825–830.

301. Gabbert, C. Adenovirus 36 and obesity in children and adolescents / C. Gabbert, M. Donohue, J. Arnold [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126. – P. 721–726.

302. Garcia-Garcia, M.L. Role of emerging respiratory viruses in children with severe acute wheezing / M.L. Garcia-Garcia, C. Calvo, A. Falcon [et al.] // *Pediatrics Pulmonology*. – 2010. – Vol. 45. – P. 585–591.

303. Gavin, P.J. Intravenous ribavirin treatment for severe adenovirus disease in immunocompromised children / P.J. Gavin, B.Z. Katz // *Pediatrics*. – 2002. – Vol. 110, № 1. – P. 1–8.

304. Gerdemann, U. Generation of multivirus-specific T cells to prevent/treat viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant / U. Gerdemann, J.F. Vera, C.M. Rooney [et al.] // *J. Vis. Exp.* – 2011. – Vol. 51. – P. 2736.

305. Ghanaïem, H. An outbreak of adenovirus type 7 in a residential facility for severely disabled children / H. Ghanaïem, D. Averbuch, B.Z. Koplewitz [et al.] // *Pediatrics Infectious Disease Journal*. – 2011. – Vol. 30. – P. 948–952.

306. Goncalves, G. Outbreak of acute gastroenteritis caused by adenovirus type 41 in a kindergarten / G. Goncalves, E. Gouveia, J.R. Mesquita [et al.] // *Journal of Epidemiology and Infectious*. – 2011. – Vol. 139. – P. 1672–1675.

307. Goossens, V.J. Lack of evidence for the role of human adenovirus-36 in obesity in a European cohort / V.J. Goossens, S.A. deJager, G.E. Grauls [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2011. – Vol. 19. – P. 220–221.

308. Gorczynska, E. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation / E. Gorczynska, D. Turkiewicz, K. Rybka [et al.] // *Biol. Blood. Marrow. Transplant.* – 2005. – Vol. 11. – P. 797–804.

309. Gray, G.C. Adenovirus transmission – worthy of our attention / G.C. Gray // *Journal of Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 194. – P. 871–873.

310. Gray, G.C. Genotype prevalence and risk factors for severe clinical adenovirus infection, United States, 2004-2006 / G.C. Gray, T. McCarthy, M.G. Lebeck [et al.] // *Clinical of Infectious Diseases*. – 2007. – Vol. 45. – P. 1120–1131.

311. Gu, L. Severe community-acquired pneumonia caused by adenovirus type 11 in immunocompetent adults in Beijing / L. Gu, Z. Liu, X. Li [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2012. – Vol. 54, № 4. – P. 295–301.

312. Gunson, R.N. Simultaneous detection and quantitation of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and adenovirus by use of real-time PCR and pooled standards / R.N. Gunson, A.R. Maclean, S.J. Shepherd [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2009. – Vol. 47. – P. 765–770.

313. Hammitt, L.L. Added value of an oropharyngeal swab in detection of viruses in children hospitalized with lower respiratory tract infection / L.L. Hammitt, S. Kazungu, S. Welch [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2011. – Vol. 49. – P. 2318–2320.

314. Hara, M. Rapid diagnosis of adenovirus respiratory tract infections using the chromatographic immunoassay test in the pediatric outpatient setting / M. Hara, S. Takao, S. Fukuda [et al.] // *Pediatrics Infection Disease Journal*. – 2010. – Vol. 29. – P. 267–269.

315. Heemskerk, B. Immune reconstitution and clearance of human adenovirus viremia in pediatric stem-cell recipients / B. Heemskerk, A.C. Lankester, T. van Vreeswijk [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2005. – Vol. 191. – P. 520–530.

316. Heydari, H. Fatal type 7 adenovirus associated with human bocavirus infection in a healthy child / H. Heydari, S. Mamishi, G.T. Khotaei [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2011. – Vol. 83. – P. 1762–1763.

317. Higgins, R.R. Evaluation and verification of the Seeplex Diarrhea-V ACE assay for simultaneous detection of adenovirus, rotavirus, and norovirus genogroups I and II in clinical stool specimens / R.R. Higgins, M. Beniprashad, M. Cardona [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2011. – Vol. 49. – P. 3154–3162.

318. Hoffman, J.A. Adenoviral disease in pediatric solid organ transplant recipients / J.A. Hoffman // *Pediatrics Transplantations*. – 2006. – Vol. 10. – P. 17–25.

319. Hoke, C.H. History of the restoration of adenovirus type 4 and type 7 vaccine, live oral (Adenovirus Vaccine) in the context of the Department of Defense acquisition system / C.H. Hoke, C.E. Snyder // *Vaccine*. – 2013. – Vol. 31. – P. 1623–1632.
320. Houg, H.H. Genome sequences of human adenovirus 14 isolates from mild respiratory cases and a fatal pneumonia, isolated during 2006-2007 epidemics in North America / H.S. Houg, H. Gong, A.E. Kajon [et al.] // *Respiratory Research*. – 2010. – Vol. 11. – P. 116–123.
321. Huhulescu, S. Etiology of acute gastroenteritis in three sentinel general practices, Austria 2007 / S. Huhulescu, R. Kiss, M. Brettlecker [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 37. – P. 103–108.
322. Humar, A. A surveillance study of adenovirus infection in adult solid organ transplant recipients / A. Humar, D. Kumar, T. Mazzulli [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2005. – Vol. 5. – P. 2555–2559.
323. Ishiko, H. Spread of epidemic keratoconjunctivitis due to a novel serotype of human adenovirus in Japan / H. Ishiko, K. Aoki // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2009. – Vol. 47. – P. 2678–2679.
324. Ison, M.G. Adenovirus infections in transplant recipients / M.G. Ison // *Clinical of Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 43. – P. 331–339.
325. Jeulin, H. Comparison of in-house real-time quantitative PCR to the Adenovirus R-Gene kit for determination of adenovirus load in clinical samples / H. Jeulin, A. Salmon, P. Bordigoni [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2010. – Vol. 48. – P. 3132–3137.
326. Jeulin, H. Diagnostic value of quantitative PCR for adenovirus detection in stool samples as compared with antigen detection and cell culture in haematopoietic stem cell transplant recipients / H. Jeulin, A. Salmon, P. Bordigoni [et al.] // *Journal Clinical Microbiology and Infectious*. – 2011. – Vol. 17. – P. 1674–1680.
327. Jin, Y. Viral agents associated with acute gastroenteritis in children hospitalized with diarrhea in Lanzhou, China / Y. Jin, W.X. Cheng, X.M. Yang [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2009. – Vol. 44. – P. 238–241.

328. Jones, M.S. New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis / M.S. Jones, B. Harrach, R.D. Ganac [et al.] // *Journal of Virology*. – 2007. – Vol. 81. – P. 5978–5984.

329. Kajon, A.E. Fatal disseminated adenovirus infection in a young adult with systemic lupus erythematosus / A.E. Kajon, L.M. Dickson, B.T. Fisher [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2011. – Vol. 50. – P. 80–83.

330. Kajon, A.E. Molecular epidemiology and brief history of emerging adenovirus 14-associated respiratory disease in the United States / A.E. Kajon, X. Lu, D.D. Erdman [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 202. – P. 93–103.

331. Kalu, S.U. Persistence of adenovirus nucleic acids in nasopharyngeal secretions: a diagnostic conundrum / S.U. Kalu, M. Loeffelholz, E. Beck [et al.] // *Pediatrics Infection Disease Journal*. – 2010. – Vol. 29. – P. 746–750.

332. Kampmann, B. Improved outcome for children with disseminated adenoviral infection following allogeneic stem cell transplantation / B. Kampmann, D. Cubitt, T. Walls [et al.] // *British Journal of Hematology*. – 2005. – Vol. 130. – P. 595–603.

333. Kaye, S.B. Evidence for persistence of adenovirus in the tear film a decade following conjunctivitis / S.B. Kaye, M. Lloyd, H. Williams [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2005. – Vol. 77. – P. 227–231.

334. Khor, C.S. Epidemiology and seasonality of respiratory viral infections in hospitalized children in Kuala Lumpur, Malaysia: a retrospective study of 27 years / C.S. Khor, I.C. Sam, P.S. Hooi [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2012. – Vol. 12. – P. 32.

335. Kinchington, P.R. Prospects for adenovirus antivirals / P.R. Kinchington, E.G. Romanowski, G.Y. Jerold // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2005. – Vol. 55. – P. 424–429.

336. Komiya, T. A case of acute rejection with adenovirus infection after ABO-incompatible kidney transplantation / T. Komiya, N. Goto, A. Takeda [et al.] // *Clinical Transplantation*. – 2009. – Vol. 23 (Suppl. 20). – P. 27–30.

337. Kozlowski, T. Donor-transmitted adenovirus infection causing kidney allograft nephritis and graft loss / T. Kozlowski, V. Nickeleit, K. Andreoni // *Journal of Infectious Disease*. – 2011. – Vol. 13. – P. 168–173.
338. Krilov, L.R. Adenovirus infections in the immunocompromised host / L.R. Krilov // *Pediatrics Infection Disease Journal*. – 2005. – Vol. 24. – P. 555–556.
339. Kuypers, J. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children / J. Kuypers, N. Wright, J. Ferrenberg [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 2382–2388.
340. Lassauniere, R. A novel multiplex real-time RT-PCR assay with FRET hybridization probes for the detection and quantitation of 13 respiratory viruses / R. Lassauniere, T. Kresfelder, M. Venter // *Journal of Virology Methods*. – 2010. – Vol. 165. – P. 254–260.
341. Lee, J.H. Identification of adenovirus, influenza virus, parainfluenza virus, and respiratory syncytial virus by two kinds of multiplex polymerase chain reaction (PCR) and a shell vial culture in pediatric patients with viral pneumonia / J.H. Lee, J.K. Chun, D.S. Kim [et al.] // *Yonsei Medical Journal*. – 2010. – Vol. 51. – P. 761–767.
342. Leen, A.M. T-cell immunotherapy for adenoviral infections of stem-cell transplant recipients / A.M. Leen, G.D. Myers, C.M. Bollard [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 1062. – P. 104–115.
343. Lewis, P.F. A community-based outbreak of severe respiratory illness caused by human adenovirus serotype 14 / P.F. Lewis, M.A. Schmidt, X. Lu [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 199. – P. 1427–1434.
344. Lindblom, A. Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever / A. Lindblom, V. Bhadri, S. Soderhall [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2010. – Vol. 47. – P. 234–237.
345. Liu, C. Adenovirus infection in children with acute lower respiratory tract infections in Beijing, China, 2007 to 2012 / C. Liu, Y. Xiao, Jing Zhang // *BMC Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 15. – P. 408–416.

346. Lvov, N. Frequency of isolation of adenovirus in young people from organized groups and the clinical significance of relevant serotypes / N. Lvov, E. Peredelsky, I. Grishin [et al.] // 3rd Pan European Congress of Military Medicine: scientific abstracts. – Belgrade, 2014. – P. 139.

347. Lynch, J.P. Adenovirus / J.P. Lynch, M. Fishbein, M. Echavarria // Seminars in respiratory and critical care medicine. – 2011. – Vol. 32, № 4. – P. 494–511.

348. Marinheiro, J.C. Duplex-PCR assay for the detection of adenovirus and respiratory syncytial virus in nasopharyngeal samples / J.C. Marinheiro, R.B. Sanalios, D.C. Santos [et al.] // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 2009. – Vol. 104. – P. 118–120.

349. Markovich, M.P. Back-to-School Upper Respiratory Infection in Preschool and Primary School-Age Children in Israel / M.P. Markovich, A. Glatman-Freedman, M. Bromberg [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2015. – Vol. 34, № 5. – P. 476–481.

350. Mayeur, N. Lethal hemorrhagic alveolitis after adenovirus pneumonia in a lung transplant recipient / N. Mayeur, M. Srairi, L. Tetu [et al.] // Heart Lung. – 2012. – Vol. 41. – P. 401–403.

351. McCarthy, T. Molecular typing of clinical adenovirus specimens by an algorithm which permits detection of adenovirus coinfections and intermediate adenovirus strains / T. McCarthy, M.G. Lebeck, A.W. Capuano [et al.] // Journal of Clinical Virology. – 2009. – Vol. 46. – P. 80–84.

352. Mellis, C. Acute upper respiratory infections / C. Mellis // Respiratory disorders. – 2014. – № 1. – P. 468–474.

353. Metzgar, D. Abrupt emergence of diverse species B adenoviruses at US military recruit training centers / D. Metzgar, M. Osuna, A.E. Kajon [et al.] // Journal of Infection Disease. – 2007. – Vol. 196. – P. 1465–1473.

354. Morfin, F. In vitro susceptibility of adenovirus to antiviral drugs is species-dependent / F. Morfin, S. Dupuis-Girod, S. Mundweiler [et al.] // Antiviral Therapy. – 2005. – Vol. 10. – P. 225–229.

355. Mori, Y. Different risk factors related to adenovirus-or BK virus-associated hemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation / Y. Mori, T. Miyamoto, K. Kato [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2012. – Vol. 18. – P. 458–465.

356. Muller, W.J. Clinical and in vitro evaluation of cidofovir for treatment of adenovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients / W.J. Muller, M.J. Levin, Y.K. Shin [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2005. – Vol. 41. – P. 1812–1816.

357. Murtagh, P. Lower respiratory infections by adenovirus in children: clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality / P. Murtagh, V. Giubergia, D. Viale [et al.] // *Pediatrics Pulmonology.* – 2009. – Vol. 44. – P. 450–456.

358. Myers, G.D. Adenovirus infection rates in pediatric recipients of alternate donor allogeneic bone marrow transplants receiving either antithymocyte globulin (ATG) or alemtuzumab (Campath) / G.D. Myers, R.A. Krance, H. Weiss [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2005. – Vol. 36. – P. 1001–1008.

359. Na, H.N. Adenovirus 36 as an obesity agent maintains the obesity state by increasing MCP-1 and inducing inflammation / H.N. Na, J.H. Nam // *Journal of Infectious Diseases.* – 2012. – Vol. 205. – P. 914–922.

360. Naesens, L. Antiadenovirus activities of several classes of nucleoside and nucleotide analogues / L. Naesens, L. Lenaerts, G. Andrei [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 2005. – Vol. 49, № 3. – P. 1010–1016.

361. Naghipour, M. Adenovirus infections within a family cohort in Iran / M. Naghipour, C.A. Hart, W. Dove [et al.] // *Pediatrics Pulmonology.* – 2009. – Vol. 44. – P. 749–753.

362. Nascimento-Carvalho, C.M. Respiratory viral infections among children with community-acquired pneumonia and pleural effusion / C.M. Nascimento-Carvalho, J.R. Oliveira, M.R. Cardoso [et al.] // *Scandinavian journal of infectious diseases.* – 2013. – Vol. 45, № 6. – P. 478–483.

363. Pabbaraju, K. Detection of adenoviruses / K. Pabbaraju, S. Wong, J.D. Fox // *Methods Molecular Biology.* – 2011. – Vol. 665. – P. 1–15.

364. Paolino, K. Eradication of disseminated adenovirus infection in a pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipient using the novel antiviral agent CMX001 / K. Paolino, J. Sande, E. Perez [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2011. – Vol. 50. – P. 167–170.

365. Park, U.J. Successful Treatment of Disseminated Adenovirus Infection With Ribavirin and Intravenous Immunoglobulin in an Adult Renal Transplant Recipient: A Case Report / U.J. Park, S.K. Hyun, H.T. Kim [et al.] // *Transplantation proceedings*. – Elsevier, 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 791–793.

366. Patton, J.S. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. *Nature reviews* / J.S. Patton, P.R. Byron // *Drug discovery*. – 2007. – Vol. 6. – P. 67–74.

367. Plotkin, S.A. *Vaccines* / S.A. Plotkin, W. Orenstein, P. Offit // – 5th ed. – Philadelphia: Saunders, 2008. – 1748 p.

368. Potter, R.N. Adenovirus-associated Deaths in US Military during Postvaccination Period, 1999–2010 / R.N. Potter, J.A. Cantrel, C.T. Mallak, J.C. Gaydos // *Emerging Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 10, № 3. – P. 507–509.

369. Pourakbari, B. Viral etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized young children in a children's referral hospital in Iran / B. Pourakbari, S. Mahmoudi, Z. Movahedi [et al.] // *The Turkish journal of pediatrics*. – 2014. – Vol. 56. – P. 354–359.

370. Puzelli, S. Viral causes of influenza-like illness: insight from a study during the winters 2004-2007 / S. Puzelli, C. Valdarchi, M. Ciotti [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2009. – Vol. 81. – P. 2066–2071.

371. Qu, J.X. Viral etiology of community-acquired pneumonia among adolescents and adults with mild or moderate severity and its relation to age and severity / J.X. Qu, L. Gu, Z.H. Pu [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 89.

372. Randall, R.E. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures / R.E. Randall, S. Goodbourn // *J. Gen. Virol.* – 2008. – Vol. 89 – P. 2341–2364.

373. Rhee, E.G. Adenoviruses / E.G. Rhee, D.H. Barouch // Chapter 145. – P. 1787–1793.

374. Rimoldi, S.G. Epidemiological and clinical characteristics of pediatric gastroenteritis associated with new viral agents / S.G. Rimoldi, F. Stefani, C. Pagani [et al.] // *Archive of Virology*. – 2011. – Vol. 156. – P. 1583–1589.

375. Riner, A. Original research: Intravenous ribavirin-review of the FDA's Emergency Investigational New Drug Database (1997-2008) and literature review / A. Riner, K.M. Chan-Tack, J.S. Murray // *Postgraduate medicine*. – 2009. – Vol. 12, № 3. – P. 139–146.

376. Robinson, C.M. Computational analysis and identification of an emergent human adenovirus pathogen implicated in a respiratory fatality / C.M. Robinson, G. Singh, C. Henquell [et al.] // *Journal of Virology*. – 2011. – Vol. 409. – P. 141–147.

377. Robinson, C.M. Predicting the next eye pathogen: analysis of a novel adenovirus / C.M. Robinson, X. Zhou, J. Rajaiya [et al.] // *MBio*. – 2013. – Vol. 4. – P. 595–612.

378. Robinson, C.M. Adenoviruses / C.M. Robinson, M. Echavarria // In: J. Versalovic. Editor *Manual of clinical microbiology*. vol. 2. 10th ed. – Washington: ASM Press, 2011. – P. 1600–1611.

379. Rojas, L.J. Molecular Typing and Epidemiology Profiles of Human Adenovirus Infection among Paediatric Patients with Severe Acute Respiratory Infection in China / L. J. Rojas, C.A. Jaramillo, M.F. Mojica [et al.] // *Journal of Epidemiology and Infection*. – 2012. – Vol. 140. – P. 818–822.

380. Russell, K.L. Transmission dynamics and prospective environmental sampling of adenovirus in a military recruit setting / K.L. Russell, M.P. Broderick, S.E. Franklin [et al.] // *Journal of Infectious Disease*. – 2006. – Vol. 194. – P. 877–885.

381. Saquib, R. Disseminated adenovirus infection in renal transplant recipients: the role of cidofovir and intravenous immunoglobulin / R. Saquib, L.P. Melton, A. Chandrakantan [et al.] // *Transplant Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 12. – P. 77–83.

382. Selvaraju, S.B. Molecular epidemiology and clinical presentation of human adenovirus infections in Kansas City children / S.B. Selvaraju, M. Kovac, L.M. Dickson [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2011. – Vol. 51. – P. 126–131.

383. Seto, D. Using the whole-genome sequence to characterize and name human adenoviruses / D. Seto, J. Chodosh, J.R. Brister [et al.] // *Journal of Virology*. – 2011. – Vol. 85. – P. 5701–5702.

384. Shike, H. Quantitation of adenovirus genome during acute infection in normal children / H. Shike, C. Shimizu, J. Kanegaye [et al.] // *Pediatrics Infectious Disease Journal*. – 2005. – Vol. 24. – P. 29–33.

385. Sili, U. Production of good manufacturing practice-grade cytotoxic T lymphocytes specific for Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and adenovirus to prevent or treat viral infections post-allogeneic hematopoietic stem cell transplant / U. Sili, A.M. Leen, J.F. Vera [et al.] // *Cytotherapy*. – 2012. – Vol. 14. – P. 7–11.

386. Simusika, P. Identification of viral and bacterial pathogens from hospitalized children with severe acute respiratory illness in Lusaka, Zambia, 2011–2012: a cross-sectional study / P. Simusika, A.C. Bateman, A. Theo // *BMC Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 52.

387. Sivaprakasam, P. Improved outcome from invasive adenovirus infection in pediatric patients after hemopoietic stem cell transplantation using intensive clinical surveillance and early intervention / P. Sivaprakasam, T.F. Carr, M. Coussons [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2007. – Vol. 29. – P. 81–85.

388. Stockmann, C. Seasonality of acute otitis media and the role of respiratory viral activity in children / C. Stockmann, K. Ampofo, A.L. Hersh [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2013. – Vol. 32, № 4. – P. 314.

389. Stroparo, E. Adenovirus respiratory infection: significant increase in diagnosis using PCR comparing with antigen detection and culture methods / E. Stroparo, C.R. Cruz, M. C. Debur [et al.] // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. – 2010. – Vol. 52. – P. 317–321.

390. Tang, L. Adenovirus serotype 7 associated with a severe lower respiratory tract disease outbreak in infants in Shaanxi Province, China / L. Tang, L. Wang, X. Tan [et al.] // *Journal of Virology*. – 2011. – Vol. 8. – P. 23.

391. Tate, J.E. Outbreak of severe respiratory disease associated with emergent human adenovirus serotype 14 at a US air force training facility in 2007 / J.E. Tate, M.L. Bunning, L. Lott [et al.] // *Journal of Infectious Disease*. – 2009. – Vol. 199. – P. 1419–1426.

392. Tatrai, E. The role of viral infections in the development of dilated cardiomyopathy / E. Tatrai, I.J. Hartyanszky, A. Laszik [et al.] // *Pathology Oncology Research*. – 2011. – Vol. 17. – P. 229–235.

393. Teuchner, B. Tolerability and efficacy of N-chlorotaurine in epidemic keratoconjunctivitis – a double-blind, randomized, phase-2 clinical trial / B. Teuchner, M. Nagl, A. Schidlbauer [et al.] // *Journal of Ocular Pharmacology Therapy*. – 2005. – Vol. 21. – P. 157–165.

394. Treacy, A. First report of sudden death due to myocarditis caused by adenovirus serotype 3 / A. Treacy, M.J. Carr, L. Dunford [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2010. – Vol. 48. – P. 642–645.

395. Van Maarseveen, N.M. Diagnosis of viral gastroenteritis by simultaneous detection of Adenovirus group F, Astrovirus, Rotavirus group A, Norovirus genogroups I and II, and Sapovirus in two internally controlled multiplex real-time PCR assays / N.M. van Maarseveen, E. Wessels, C.S. de Brouwer [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2010. – Vol. 49. – P. 205–210.

396. Van Tol, M.J. Adenovirus infection in children after allogeneic stem cell transplantation: diagnosis, treatment and immunity / M.J. van Tol, E.C. Claas, B. Heemskerk [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. – 2005. – Vol. 35 (Suppl. 1). – P. 73–76.

397. Van Tol, M.J. Adenovirus infection in paediatric stem cell transplant recipients: increased risk in young children with a delayed immune recovery / M.J. van Tol, A.C. Kroes, J. Schinkel [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. – 2005. – Vol. 36. – P. 39-50.

398. Varma, M.C. Early onset adenovirus infection after simultaneous kidney-pancreas transplant / M.C. Varma, Y.B. Kushner, D.S. Ko [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2011. – Vol. 11. – P. 623–627.
399. Venter, M. Contribution of common and recently described respiratory viruses to annual hospitalizations in children in South Africa / M. Venter, R. Lassauniere, T.L. Kresfelder [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2011. – Vol. 83. – P. 1458–1468.
400. Vento, T.J. Pneumonia in military trainees: a comparison study based on adenovirus serotype 14 infection / T.J. Vento, V. Prakash, C.K. Murray [et al.] // *Journal of Infectious Disease*. – 2011. – Vol. 203. – P. 1388–1395.
401. Waddington, S.N. Adenovirus serotype 5 hexon mediates liver gene transfer / S.N. Waddington, J.H. McVey, D. Bhella [et al.] // *Cell*. – 2008. – Vol. 132. – P. 397–409.
402. Wallot, M.A. Disseminated adenovirus infection with respiratory failure in pediatric liver transplant recipients: impact of intravenous cidofovir and inhaled nitric oxide / M.A. Wallot, C. Dohna-Schwake, M. Auth [et al.] // *Pediatrics Transplantation*. – 2006. – Vol. 10. – P. 121–127.
403. Walls, T. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation: is treatment always necessary? / T. Walls, K. Hawrami, I. Ushiro-Lumb [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2005. – Vol. 40. – P. 1244–1249.
404. Walsh, M.P. Computational analysis of two species C human adenoviruses provides evidence of a novel virus / M.P. Walsh, J. Seto, E.B. Liu [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2011. – Vol. 48. – P. 3482–3490.
405. Wang, Z.Q. Human adenovirus 36 decreases fatty acid oxidation and increases de novo lipogenesis in primary cultured human skeletal muscle cells by promoting Cidec /FSP27 expression / Z.Q. Wang, Y. Yu, X.H. Zhang [et al.] // *Int. J. Obes (Lond)*. – 2010. – Vol. 34. – P. 1355–1364.
406. Watcharananan, S.P. Cytomegalovirus, adenovirus, and polyomavirus co-infection among pediatric recipients of allogeneic stem cell transplantation: characteristics and outcome / S.P. Watcharananan, S. Kiertiburanakul, W.

Piyatuctsanawong [et al.] // *Pediatrics Transplantation*. – 2010. – Vol. 14. – P. 675–681.

407. Wilhelm, C.M. Viral gastroenteritis in Charleston, West Virginia, in 2007: from birth to 99 years of age / C.M. Wilhelm, S.L. Hanna, C.A. Welch [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 31. – P. 816–821.

408. Wold, W.S. Adenoviruses / W.S. Wold, M.S. Horwitz // In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields Virology*. 5th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – P. 2395–2436.

409. Xie, L. Two adenovirus serotype 3 outbreaks associated with febrile respiratory disease and pharyngoconjunctival fever in children under 15 years of age in Hangzhou, China, during 2011 / L. Xie, X.F. Yu, Z. Sun [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2012. – Vol. 50. – P. 1879–1888.

410. Yatsyshina, S.B. Adenovirus pneumonia with a fatal outcome in adults / S.B. Yatsyshina, V.V. Samchuk, V.V. Vasilyev [et al.] // *Ter. Arkhiv.* – 2014. – Vol. 86, № 11. – P. 55–59.

411. Yee Waye, M.M. Anti-Viral Drugs for Human Adenoviruses / M.M. Yee Waye, C. Wing Sing // *Pharmaceuticals*. – 2010. – № 3. – P. 3343–3354.

412. Yoon, J. Virucidal mechanism of action of NVC-422, a novel antimicrobial drug for the treatment of adenoviral conjunctivitis / J. Yoon, A. Jekle, R. Najafi [et al.] // *Antiviral Research*. – 2011. – Vol. 92. – P. 470–478.

413. Yusuf, U. Cidofovir for the treatment of adenoviral infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients / U. Yusuf, G.A. Hale, J. Carr [et al.] // *Journal of Transplantation*. – 2006. – Vol. 81. – P. 1398–1404.

414. Zandvliet, M.L. Combined CD8+ and CD4+ adenovirus hexon-specific T cells associated with viral clearance after stem cell transplantation as treatment for adenovirus infection / M.L. Zandvliet, J.H. Falkenburg, E. van Liempt [et al.] // *Haematologica*. – 2010. – Vol. 95. – P. 1943–1951.

415. Zhdanov, K.V. Features Etiological Structure of Acute Respiratory Viral Diseases in Young People of Draft Age and Conscripts in the 2013-2014 Epidemic

Season/ K.V. Zhdanov, N.I. Lvov, E.V. Peredelsky, O.V. Maltsev// Abstracts of 41st ICMM World Congress on Military Medicine. – 2015. – P. 46.

416. Zhu, R. Virus profile in children with acute respiratory infections with various severities in Beijing, China / R. Zhu, Q. Song, Y. Qian [et al.] // Chinese Medical Journal. – 2014. – Vol. 127, № 21. – P. 3706–3711.

417. Zimmerman, R.K. Influenza and other respiratory virus infections in outpatients with medically attended acute respiratory infection during the 2011-12 influenza season / R.K. Zimmerman, C.R. Rinaldo, M.P. Nowalk [et al.] // Influenza and other respiratory viruses. – 2014. – Vol. 8, № 4. – P. 397–405.

418. Zou, L. Human adenovirus infection in children with acute respiratory tract disease in Guangzhou, China / L. Zou, J. Zhou, H. Li [et al.] // Apmis. – 2012. – Vol. 120, № 8. – P. 683–688.