

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

Н.И. Львов<sup>1</sup>, А.А. Соминина<sup>2</sup>, К.В. Жданов<sup>1</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

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

N.I. L'vov<sup>1</sup>, A.A. Sominina<sup>2</sup>, K.V. Zhdanov<sup>1</sup>, Yu.V. Lobzin<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Science Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Science Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Science

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

### Резюме

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

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

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

### Abstract

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

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

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

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

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

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

## Введение

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

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

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

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

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

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

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

## Материалы и методы

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

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

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

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

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

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

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

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

### Результаты и обсуждение

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 1

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

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

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

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

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

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

Таблица 2

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

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

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

Таблица 3

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

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

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

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

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

Таблица 4

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

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

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

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

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

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

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

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

концентрациям умифеновира в отношении вирусов гриппа и аденовирусов на культурах МДСК и HeLa соответственно показал, что в последнем случае ИК<sub>50</sub> препарата в отношении АДВ превышает ИК<sub>50</sub> для вирусов гриппа в 2–4 раза [8]. В этой связи обнаружение предикторов неблагоприятного течения аденовирусного заболевания (длительное сохранение респираторной симптоматики, наличие признаков поражения лимфоидной ткани) может быть поводом для увеличения дозы препарата и/или продления курса этиотропной терапии противовирусными препаратами прямого действия. С другой стороны, с учетом особенностей интерферогенеза при АДВЗ в период ремиссии заболевания с целью профилактики рецидивов возможно применение иммуностропных препаратов [10].

### Выводы

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

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

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

### Заключение

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

### Литература

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### References

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

*Авторский коллектив:*

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

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

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

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