

К. В. ЕВДОКИМОВ, И. В. БАБАЧЕНКО, Е. В. ШАРИПОВА

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства», Россия, Санкт-Петербург

Аденовирусная инфекция у детей (обзор литературы)

Евдокимов Кирилл Владиславович

Аспирант научного отдела респираторных (капельных) инфекций ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

E-mail: evdokimov-k@yandex.ru

Резюме. В обзоре литературы, посвященном аденовирусной инфекции у детей, рассматриваются эпидемиологические аспекты, особенности клинического течения заболеваний у детей, а также их проявления в зависимости от генотипа возбудителя. Освещены вопросы лабораторной диагностики, представлены их преимущества и недостатки. Обсуждаются вопросы лечения и профилактики аденовирусной инфекции у детей и взрослых.

Ключевые слова: аденовирусная инфекция, дети, генотип, лабораторная диагностика, лечение, профилактика.

K. V. EVDOKIMOV, I. V. BABACHENKO, E. V. SHARIPOVA

FSBI «Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases», Saint-Petersburg, Russia

Adenovirus infection in children (literature review)

Kirill V. Evdokimov

post-graduate student of the scientific department of respiratory (drip) infections of FSBI
«Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases»

E-mail: evdokimov-k@yandex.ru

Summary. In a review of the literature on adenovirus infection in children are treated epidemiological aspects, clinical course of the disease in children, as well as depending on the genotype of the pathogen. Laboratory diagnostic issues, present their advantages and disadvantages. Discusses the treatment and prevention of adenovirus infection among children and adults.

Key words: adenovirus infection, children, genotype, laboratory diagnostics, treatment, prevention.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются самыми распространенными среди инфекционных заболеваний человека. Высокий уровень заболеваемости ОРИ регистрируется практически во всех странах мира вне зависимости от климатогеографической ситуации, экономического и социального развития страны; при этом дети болеют значительно чаще взрослых [2; 26]. Особенно уязвимой остается группа детей младшего возраста, у которых ОРИ являются одной из основных причин госпитализаций, обуславливая до 7 % от всех причин смерти детей в стационарах [1]. Особая роль в этиологии острых респираторных заболеваний принадлежит аденовирусной инфекции, доля которой в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), по разным данным, составляет от 5–8 до 40 % у детей, обуславливая развитие от 5 до 10 % пневмоний [30; 29; 17]. Особенно высока частота аденовирусных инфекций в закрытых коллективах. По результатам исследования Н. И. Львова (2016), частота аденовирусной инфекции в этиологической структуре ОРВИ у взрослых в воинских коллективах составила 64,6 % [4].

Аденовирусы (АдВ) представляют собой группу двухцепочечных ДНК-вирусов, принадлежащих к роду *Mastadenovirus* семейства *Adenoviridae*. В настоящее время известны 51 серотип и более 70 генотипов, которые обозначаются последовательными числами (52, 53, 54

и т. д.) Они были описаны и классифицированы в пределах 7 видов (HAdV-A до HAdV-G). Виды А, В, С, D, Е и F вызывают вспышки инфекции у людей по всему миру [21].

Аденовирусная инфекция не имеет четкой сезонности и регистрируется в течение всего года. Она может протекать в виде эпидемических вспышек или спорадических случаев. Наиболее восприимчивы к инфекции дети от 6 месяцев до 5 лет с пиком заболеваемости в возрасте около 2 лет [29; 18]. В исследованиях, проведенных Н. И. Львовым (2014) в Санкт-Петербурге, установлено, что в клинической картине манифестных форм аденовирусной инфекции у взрослых преобладают по длительности синдромы поражения респираторного тракта, общей инфекционной интоксикации, лимфопролиферативный синдром, отмечены экстрапульмональные проявления с возможностью генерализации [5].

Аденовирус отличается от других респираторных вирусов тропизмом к клеткам не только респираторного тракта, но и лимфоидной ткани. Воспалительный процесс в дыхательных путях характеризуется резко выраженной экссудацией. Размножаясь в легочной ткани, аденовирусы обуславливают возникновение очаговой или интерстициальной пневмонии, а за счет иммуносупрессии, характерной для вирусной инфекции, облегчается развитие вторичных бактериальных осложнений. Попадая лимфогенным путем в регионарные лимфатические узлы,

возбудитель вызывает гиперплазию лимфоидной ткани, проявлениями которой являются периферическая лимфаденопатия и мезаденит. Кроме того, способность аденовирусов к размножению в эпителиальных клетках конъюнктивы, кишечника, с возникновением в отдельных случаях гематогенной диссеминации, создает широкий диапазон клинических проявлений этой инфекции. Помимо местных изменений аденовирусы оказывают общее токсическое и воспалительное воздействия на организм, проявляющиеся в виде симптомов интоксикации и лихорадки [10; 3; 20]. Аденовирусы также могут непосредственно поражать нижние дыхательные пути, способствуя развитию вирусной пневмонии и хронического облитерирующего бронхоолита.

Рядом исследований показано, что клиническая картина аденовирусной инфекции обладает полиморфизмом. У детей, как и у взрослых, характер заболевания определяется генотипом аденовируса. Так, типичными клиническими проявлениями аденовирусной инфекции, вызванной аденовирусами 4–7-го генотипов, у взрослых являются фебрильная лихорадка, ринит, фарингит, ларингит, бронхит, тонзиллит, лимфаденопатия и пневмония [5].

У детей вирусы группы В, С и Е, как правило, приводят к респираторному заболеванию, тогда как вирусы группы D являются причиной кератоконъюнктивита, с вирусами группы F связан гастроэнтерит [23]. Типичные проявления аденовирусной инфекции чаще всего включают симптомы фарингита, тонзиллита, отита, фарингоконъюнктивальной лихорадки, мезаденита. Летом чаще регистрируют фарингоконъюнктивальную лихорадку, конъюнктивит и энтерит.

Для аденовирусной инфекции, помимо поражения лимфатических узлов, свойственно увеличение печени и селезенки. Заболевание может начинаться как остро, так и постепенно. Характерным является постепенное возникновение новых симптомов болезни в течение нескольких дней, независимо от остроты начала заболевания. Клинически аденовирусная инфекция характеризуется сочетанием поражения респираторного тракта и глаз с наличием выраженного экссудативного компонента. Симптомы интоксикации выражены умеренно, при этом лихорадка зачастую имеет волнообразный характер.

С первого дня болезни основным симптомом является катаральное воспаление верхних дыхательных путей с обильными слизистыми выделениями из носа, резко выраженной гиперемией зева с экссудатом в виде белесоватых пленок на миндалинах. Фарингоконъюнктивальная лихорадка является характерным проявлением аденовирусной инфекции, отличаясь фебрильной лихорадкой, фарингитом с местной реакцией лимфатических узлов и конъюнктивитом, что нередко может использоваться в качестве критерия постановки клинического диагноза [6].

Однако наличие других форм заболевания с поражением респираторного тракта, клинически схожих с проявлениями ОРИ иной, в том числе бактериальной, этиологии, во многом затрудняют диагностику, что в последующем может сказаться на неправильном выборе этиотропной терапии.

А. М. Хныков и соавт. (2011) в исследовании, проведенном в Республике Беларусь, акцентируют внимание на остром начале заболевания с выраженными симптомами лихорадки и интоксикации. В их исследовании показано, что у детей в возрасте до семи лет наиболее характерна длительная фебрильная лихорадка, для детей старше семи лет – субфебрильная температура тела. Классическими клиническими симптомами являются фарингит, ринит, регионарная лимфаденопатия. Самыми распространенными осложнениями аденовирусной инфекции явились: obstructивный бронхит, возникающий, как правило, у детей до года; ларинготрахеит, встречающийся у детей от года

до семи лет; пневмонии, возникающие преимущественно у детей старше года. Проявления в виде тонзиллита, конъюнктивита, гепатомегалии регистрировались в 16–28 % случаев [9].

И. О. Платонова с соавт. (2014) показали, что в 33 % случаев АдВ-инфекция у детей протекает в тяжелой форме с развитием выраженных симптомов интоксикации в 1–2-е сутки заболевания и пневмонии на 2–4-е сутки болезни [8].

Четырехлетнее наблюдение корейских ученых показало, что аденовирусная инфекция наиболее часто диагностировалась у детей до 5 лет (16,9 %). Основными клиническими проявлениями инфекции были: лихорадка (90 %), поражение верхних дыхательных путей (45,4 %), нижних дыхательных путей (48,1 %) и неврологические проявления (5,2 %). Смешанная инфекция у детей с аденовирусной инфекцией была выявлена у 45 % пациентов. Исследователи не обнаружили существенной разницы в степени тяжести заболевания между пациентами с осложненной и неосложненной аденовирусной инфекцией [25].

Противоположные результаты получены в другом исследовании, где было доказано, что вирусные микстинфекции, в частности, корь, являются фактором риска смерти при острой аденовирусной инфекции [11].

Исследование, проведенное в Дании в 2011–2016 годах, демонстрирует невысокие показатели распространенности аденовирусной инфекции (0,9–3,5 %) среди детей до 5 лет. Кроме того, часто регистрировалась смешанная вирусная инфекция, что характерно для данной возрастной группы. Однако реальный вклад аденовирусов в тяжесть состояния при смешанной инфекции изучен не до конца [11].

Наблюдение, проведенное Ya-F Wang (2016) на Тайване 175 детей в течение 12-летнего периода, показало, что наиболее распространенными были H генотип HAdV-B (HAdV-3) (50,5 %), HAdV-C (HAdV-2) (20,9 %), HAdV-E (3,3 %). Средний возраст детей с аденовирусной инфекцией составлял от 3,7 мес. до 2 лет, при этом незначительно преобладали мальчики (53,1 %). Дети с HAdV-B, как правило, были старше, имели чаще инфекции нижних дыхательных путей, желудочно-кишечные симптомы и чаще были госпитализированы, чем пациенты с HAdV-C. Авторами отмечалось, что часто регистрировалась аденовирусная инфекция, вызванная одновременно несколькими генотипами возбудителя [30].

Интерес представляет также ретроспективное когортное исследование, проведенное с 1995 по 2012 год у новорожденных с подтвержденной аденовирусной инфекцией, госпитализированных в Детский медицинский центр и Мемориальную больницу Parkland в Далласе (штат Техас). В течение 17 лет у 26 новорожденных была диагностирована аденовирусная инфекция. Основными причинами госпитализации были респираторные симптомы (88 %) и лихорадка (65 %), 4 из этих младенцев умерли. Лечение рибавирином или цидофовиrom, а также внутривенное введение иммуноглобулина не улучшали исходы. Кроме того, новорожденные моложе 14 дней имели более тяжелое течение заболевания [28].

Описаны также единичные случаи врожденной аденовирусной инфекции, в том числе случаи новорожденного пациента с колитом и тромбоцитопенией [15]. Неонатальную аденовирусную инфекцию следует исключать при дифференциальной диагностике неонатального сепсиса и пневмонии, а также у пациентов с лейкопенией и тромбоцитопенией или другими, менее специфическими признаками вирусного заболевания [15, 12].

Аденовирусы являются второй наиболее распространенной причиной острых инфекций нижних дыхательных путей вирусного происхождения у детей в возрасте до четырех лет в Аргентине (Буэнос-Айресе). Целью этого исследования было проанализировать клинические особенности и исход острых инфекций нижних дыхательных

путей, связанных с различными генотипами аденовируса у детей. Описаны 24 случая острой аденовирусной инфекции у детей с поражением нижних дыхательных путей, получавших лечение в педиатрическом отделении в течение двухлетнего периода.

Подвид В был обнаружен в 82,3 % случаев, а подвид С – в 17,7 %. В подвиде В был обнаружен только генотип 7, с геномным вариантом 7h в 85,7 % (12/14) и геномным вариантом 7i в 14,3 % (2/14). Средний возраст составлял 8,8 +/- 6 месяцев, а соотношение между мальчиками и девочками составляло 3,8:1. Пневмонию регистрировали в 71 % случаев, а бронхиолит – в 29 %. Тахипноэ отмечали у 79 % пациентов; свистящее дыхание – у 58 %; апноэ – у 16 %; конъюнктивит – у 29 % больных детей. В период госпитализации смертность составляла 16,7 % (4/24). Из умерших пациентов трое имели Ad 7h и один Ad 7i. Таким образом, смертность из-за осложненной аденовирусной инфекции достигала 28,6 % (4/14) [13].

«Золотым стандартом» диагностики аденовирусной инфекции, признанным всеми регламентирующими документами, считается культуральный метод выявления аденовирусов в образцах крови и назофарингеальных аспиратов. Однако он отличается дороговизной и сложностью исполнения. Кроме того, необходимо ожидать 21 день для того, чтобы аденовирус начал проявлять прямое цитопатическое действие на ткани. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) стала стандартным диагностическим методом для обнаружения аденовирусов.

Она обеспечивает своевременное получение результатов с превосходной чувствительностью. Тем не менее существует ряд аспектов, осложняющих интерпретацию положительного результата исследования назофарингеальных образцов. Во-первых, было показано, что аденовирус может быть обнаружен методом ПЦР в верхних дыхательных путях у 11 % здоровых детей, при этом культуральным методом вирус у них обнаруживали существенно реже – в 0,6 % случаев. Во-вторых, было описано длительное прерывистое выделение ДНК одного и того же штамма аденовируса человека из назальных аспиратов после первичной инфекции. В-третьих, диагностическая чувствительность и специфичность ПЦР для подтверждения диагноза до конца еще не установлены [19].

Быстрым и эффективным методом верификации аденовирусной инфекции является иммуногистохимическое исследование с выявлением экзона аденовирусов в образцах материала, взятого непосредственно из патологического очага [26].

Экспресс-иммунохроматографический тест может использоваться для диагностики аденовирусной инфекции, причем результат может быть получен в течение 30 минут. Его отличают высокая чувствительность – 77,9 % и специфичность – 73,6 %. Однако в сравнительных исследованиях он уступает в чувствительности и специфичности ПЦР-диагностике [27; 24].

Специфического этиотропного лечения аденовирусной инфекции в настоящее время не разработано. У взрослых для лечения аденовирусной инфекции могут применяться препараты прямого противовирусного действия, такие как «Умифеновир» и «Рибавирин», наряду с индукторами интерферонов, в том числе препаратами «Тилорон», «Кагоцел». Так, Н. И. Львовым (2016) доказано, что у взрослых противовирусные препараты прямого действия («Рибавирин» или «Умифеновир») достоверно уменьшают длительность основных синдромов, 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 [4; 5].

Однако токсичность «Рибавирина», возрастные ограничения к применению данных препаратов затрудняют возможность их использования в педиатрической практике, особенно у детей грудного и раннего возраста.

В зарубежной литературе отсутствуют данные об эффективности применения различных противовирусных и иммуномодулирующих средств при аденовирусной инфекции. Антибактериальная терапия при неосложненном течении аденовирусной инфекции не проводится. Симптоматическая терапия аденовирусных кератоконъюнктивитов осуществляется с использованием увлажняющих гелей на основе гиалуроновой кислоты [16]. Пациенты с выраженным иммунодефицитом, реципиенты гемопоэтических стволовых клеток, находящиеся в группе риска тяжелого и осложненного течения аденовирусной инфекции, получают препараты на основе цидофовира и бринцидофовира, обладающих неспецифическим противовирусным действием на ДНК-содержащие вирусы. Вопрос лечения аденовирусной инфекции у детей в настоящее время остается нерешенным. Существует необходимость проведения клинических исследований эффективности и безопасности терапии аденовирусной инфекции различными препаратами прямого противовирусного действия и препаратами интерферонов.

Специфическая профилактика аденовирусной инфекции у детей в настоящее время не проводится. Для постконтактной неспецифической профилактики могут быть использованы назальные препараты интерферонов. Коллективом отечественных ученых из Научно-исследовательского института гриппа МЗ России в ходе проведения эксперимента было научно обосновано применение препарата на основе интерферона-альфа-2-бета при начале проведения профилактических мероприятий в детском коллективе до появления первых симптомов аденовирусной инфекции. В клиническом исследовании, проведенном с участием 218 детей, получавших препарат в очагах аденовирусной инфекции с целью ранней профилактики, и 178 детей контрольной группы, было установлено, что в основной группе при раннем приеме препарата не болели 59,2 % детей, в то время как в контрольной группе только 16,8 % [7].

Заключение

Аденовирусная инфекция в детском возрасте часто вызывает поражение как верхних, так и нижних дыхательных путей наряду с лимфопролиферативным синдромом и другими внелегочными проявлениями, что в ряде случаев вызывает диагностические сложности. Склонность к затяжному и рецидивирующему течению, а также развитие у части детей и взрослых пневмонии вирусной или смешанной вирусно-бактериальной этиологии, в том числе с неблагоприятными исходами, обуславливают социальную значимость аденовирусной инфекции. Существует необходимость своевременной диагностики и этиологической расшифровки с целью улучшения терапевтических и профилактических мероприятий, снижения затрат на лечение за счет исключения неоправданного назначения антибактериальных препаратов. Выраженность системной воспалительной реакции, длительность болезни при отсутствии диагностированных осложнений аденовирусной инфекции (мезаденит, пневмония) не должны являться поводом для проведения антибактериальной терапии.

Литература

1. Иванова В. В. Инфекционные болезни детей / В. В. Иванова. М.: МИА, 2002. 923 с.
2. Киселев О. И. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / О. И. Киселев, И. Г. Маринич, А. А. Соминина. СПб., 2003. 245 с.

Полный список литературы доступен по запросу в редакции