



РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Под редакцией
академика РАН А.Г. Чучалина

2-е издание,
переработанное
и дополненное

Том 2



Москва
Издательство «Литтерра»
2017

9.1. Вирусные инфекции дыхательных путей

Л.В. Колобухина

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — наиболее распространенные инфекционные заболевания человека. В России ежегодно регистрируются до 40 млн случаев ОРВИ. Грипп и другие острые вирусные заболевания дыхательных путей — это группа заболеваний респираторного тракта, имеющих вирусную этиологию и единый воздушно-капельный путь передачи. ОРВИ характеризуется полиэтиологичностью и сходством клинических проявлений при широком диапазоне тяжести течения и локализации основного этиологического процесса в респираторном тракте. Высокая заболеваемость обусловлена широким генетическим разнообразием возбудителей, непродолжительным иммунитетом и способностью ряда вирусов персистировать в организме человека. Экономический ущерб в Российской Федерации в 2014 г. составил 3 766 321 622 тыс. рублей [1].

Особое место в этиологической структуре ОРВИ занимает грипп, ежегодные эпидемии которого наносят значительный социально-экономический ущерб обществу, который в Российской Федерации в 2014 г. составил 293 939,7 тыс. рублей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 60% случаев летальности от гриппа связаны с вирус-ассоциированными осложнениями [пневмонией, сепсисом, поражением центральной нервной системы (ЦНС)]. В группе риска по тяжелому течению гриппа находятся дети раннего возраста, беременные и лица старше 60 лет, имеющие сопутствующие заболевания. Многократно возрастает риск смерти от гриппа и пневмонии при сочетании с хронической патологией сердечно-сосудистой системы и легких (870 случаев на 100 тыс. населения), с сахарным диабетом (481 на 100 тыс.) [2, 3].

Вирусы, вызывающие заболевания респираторного тракта, относятся к разным таксономическим группам, отличаются по структуре и биологической характеристике, входят в 7 семейств: содержащие рибонуклеиновую кислоту (РНК) *Orthomyxoviridae* [*Influenza (A, B, C) virus*], *Paramyxoviridae* (*Pneumovirus*, *Metapneumovirus*, *Rubulavirus*, *Respirovirus*), *Picobirnaviridae* (*Rhinovirus*,

Enterovirus), *Coronaviridae* (*Coronavirus*), а также содержащие дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) *Adenoviridae* (*Mastadenovirus*), *Parvoviridae* (*Bocavirus*) [4]. Острые респираторные вирусные заболевания объединены в одну группу на основании единого воздушно-капельного механизма передачи возбудителя, развития основного патологического процесса в дыхательных путях и сходной клинической симптоматики. В настоящее время насчитывается более 200 вирусов, способных вызвать заболевания дыхательных путей, особенности клинической картины которых обусловлены тропизмом вирусов к определенным участкам респираторного тракта (табл. 9.1).

Пандемия 2009–2010 гг., официально объявленная ВОЗ 15 августа 2009 г., была вызвана вирусом гриппа А (H1N1) pdm09. Вирус является реассортантом двух генотипов — американского и европейского и имеет расширенную рецептурную специфичность и резистентность к ремантадину [5]. Пандемический вирус гриппа А (H1N1) pdm09 по сравнению с сезонными штаммами вызвал более высокие показатели заболеваемости, увеличение тяжелых форм инфекции, сопровождающихся развитием осложнений (особенно у лиц с хроническими заболеваниями и беременных), а также рост числа случаев летальных исходов [6]. В настоящее время возросший уровень эпидемической опасности в мире определяет появление новых вирусных респираторных инфекций: тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), ближневосточного респираторного синдрома (БВРС), этиологически связанных с коронавирусами, а также ростом числа заболеваний людей, вызванных вирусами гриппа птиц А (H5N1) и А (H7N2) [7].

Грипп

Этиология

Вирусы гриппа относятся к семейству *Orthomyxoviridae*, из которых 3 рода включают вирусы гриппа А, В и С. Вирусы гриппа А и В имеют важную эпидемическую и медицинскую значимость, вирус гриппа С вызывает спорадическую заболеваемость. Антигенное многообразие присуще вирусу гриппа А, разные варианты вируса поражают людей, млекопитающих и птиц. Вирусы гриппа В и С вызывают заболевание только у человека. Вирусы гриппа А регулярно вызывают

Таблица 9.1. Вирусы и основные симптомы поражения дыхательных путей

Основные симптомы поражения респираторного тракта	Вирусы	Семейство (род)
Ринит, фарингит	Риновирусы	<i>Picornaviridae (Rhinovirus)</i>
Ринофарингит	Энтеровирусы (Коксаки А21; В1, 3, 4, 5; ЕСНО-вирусы 4, 8, 20 и др.)	<i>Picornaviridae (Enterovirus)</i>
Геморрагический конъюнктивит	Энтеровирус 70, Коксаки А24, ЕСНО-вирус 7	<i>Picornaviridae (Enterovirus)</i>
Трахеит, ринофарингит	Вирусы гриппа А, В, С	<i>Orthomyxoviridae (Influenzavirus A, B, C)</i>
Геморрагический отек легких	Грипп А, В. Вирус гриппа А птиц H5N1	<i>Orthomyxoviridae (Influenzavirus A, B)</i>
Ларингит	Вирусы парагриппа, серотипы 1–4	<i>Paramyxoviridae (Paramyxovirus)</i>
Бронхит, бронхиолит, пневмония	Респираторно-синцитиальный (РС) вирус. Метапневмовирус. Бокавирус	<i>Paramyxoviridae (Pneumovirus, Metapneumovirus); Parvaviridae (Bocavirus)</i>
Фарингит, конъюнктивит, кератит эпидемический	HAдV-A12, 18, 31; HAдV-B3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50; HAдV-C1, 2, 5, 6; HAдV-D8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–49, 51; HAдV-E4; HAдV-F40, 41	<i>Adenoviridae (Adenovirus)</i>
Фарингит, гастроэнтерит, первичная вирусная пневмония	Коронавирус человека (HCoV-NL 63, 229E NKU1); ассоциированный с ТОРС коронавирусом. (SARS-CoV-SARScoronavirus) Ассоциированный с ББРС коронавирусом (MERS-CoV-MERS coronavirus)	<i>Coronaviridae (Alphacoronavirus) (Betacoronavirus)</i>
Кардиопульмональный синдром	Вирусы Син-Номбре, Байо, Блэк-Крик-Кэнал, Нью-Йорк	<i>Bunyaviridae (Hantavirus)</i>

эпидемии и пандемии с огромным охватом населения многих стран мира.

Геном вирусов гриппа — РНК-содержащий, имеет сегментированный геном, на внешней поверхности вириона имеются два поверхностных гликопротеина — гемагглютинин и нейраминидаза. Соответственно антигенным свойствам гемагглютинина и нейраминидазы вирусы гриппа А подразделяются на подтипы. В настоящее время известны 17 подтипов гемагглютинина (в человеческой популяции циркулируют Н1, Н2, Н3) и 9 подтипов нейраминидазы (у вирусов гриппа человека N1, N2). Согласно международной номенклатуре обозначение штамма вируса включает род, место, номер и год изоляции, серотип гемагглютинина и нейраминидазы. Например: А/Калифорния/7/2009(Н1N1)pdm09, А/Виктория/361/1/(Н3N2), В/Массачусетс/02/2012.

Функция гемагглютинина состоит в прикреплении вируса к поверхности клетки и слиянии с клеточной мембраной, что является началом инфекционного процесса, нейраминидаза — фермент, участвующий в освобождении новых вирусных частиц и способствующий распространению вируса от клетки к клетке [8].

Вирусы гриппа А широко циркулируют в природе, инфицируют не только человека, но и многие

виды млекопитающих и птиц, главным образом водного и околородного комплекса. Все вирусы, циркулирующие среди людей, домашних и диких животных, способны к обмену генетическим материалом в процессе реассортации. Примерами преодоления межвидового барьера являются случаи инфицирования людей вирусами гриппа А птиц и свиней субтипов А (H5N1), А (H9N2), А (H7N7), А (H7N3), H1N1v [9].

Эпидемиология

Вирусы гриппа А, являющиеся родоначальниками пандемического цикла, характеризуются эпидемической активностью и высокой контагиозностью. В межпандемический период в человеческой популяции циркулируют эпидемические штаммы, появившиеся в результате точечных мутаций в структуре вирусного генома, прежде всего его поверхностных белков (антигенный дрейф). Эпидемические штаммы являются вариантами ранее циркулировавшего вируса гриппа с тем же подтипом гемагглютинина. Сезонные эпидемии возникают ежегодно зимой, спорадическая заболеваемость выявляется и в другие месяцы. Основным источником инфекции — больной человек, эпидемическая опасность которого коррелирует с выраженностью катаральных симптомов,

а также больные с легкими и инаппарантными формами болезни. В результате перенесенного заболевания приобретает типоспецифический иммунитет, повторные заболевания обусловлены заражением штаммами вируса гриппа с новыми антигенными свойствами.

Пандемия гриппа 1918–1920 гг. была самой тяжелой из четырех, возникших в XX в., в короткий срок охватившей весь мир. По уточненным данным, умерли более 100 млн человек [10]. Результаты ретроспективного анализа серологических исследований показали принадлежность возбудителя к субтипу вируса гриппа А (H1N1), который в последующие годы (до 1952 г.) циркулировал в человеческой популяции и затем послужил этиологическим фактором нескольких эпидемий [11]. Пандемия 1957 г. была вызвана вирусом гриппа А субтипа H2N2, пандемия 1968 г. — субтипом H3N2. Доказано, что в обоих случаях вирусы появились в результате реассортации генов вируса человека и птицы.

11 июня 2009 г. ВОЗ официально объявила о начале новой пандемии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) pdm09, являющимся реассортантом двух генетических линий вируса гриппа А (H1N1) свиней — американской и евразийской [12]. Установлено, что в формировании пандемического варианта вируса гриппа А (H1N1) pdm09 приняли участие и «птичьи» предшественники [13]. Процесс «сборки» вируса происходил в эпителиоцитах свиней, содержащих как $\alpha 2$ -6-, так и $\alpha 2$ -3-сиалозиды, что определяло возможность одновременной циркуляции эпидемических ($\alpha 2$ -6-аффинность) и «птичьих» ($\alpha 2$ -3-аффинность).

В Российской Федерации в период с мая по август 2009 г. регистрировали в основном «завозные» случаи заболевания, вызванные пандемическим штаммом А (H1N1) pdm09, с сентября вирус активно распространился по административным территориям страны. В эпидемический процесс были вовлечены прежде всего люди молодого и среднего возраста, заболеваемость среди лиц старше 60 лет была значительно ниже, что обусловлено наличием антител к вариантам вируса субтипа H1N1 [14].

Сезонные эпидемии возникают ежегодно в осенне-зимние месяцы. Характерной особенностью последних десятилетий 20-го столетия являлась одновременная циркуляция трех вирусов гриппа: А (H1N1), А (H3N2) и В, вызывающих ежегодные подъемы заболеваемости с разной долей их активности.

Основной источник инфекции — больной человек, эпидемическая опасность которого коррелирует с выраженностью катаральных симптомов, а также больные с легкими и инаппарантными формами болезни.

Иммунитет после перенесенного заболевания — типоспецифический, повторные заболе-

вания обусловлены вирусами гриппа с новыми антигенными свойствами.

Патогенез

Вирус гриппа реплицируется и репродуцируется в эпителиальных клетках слизистой оболочки респираторного тракта. Характерно поверхностное поражение клеток трахеи и бронхов, сопровождающееся процессами дегенерации и некроза, отторжением пораженных клеток.

Способность пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09 инфицировать нижние дыхательные пути связано с расширенной рецепторной специфичностью и повышенной аффинностью к $\alpha 2$ -3-сиалозидам с формированием штаммов с повышенной пневмотропностью [15].

Патологический процесс развивается быстро, вслед за фазой репродукции вируса в клетках эпителия развивается вирусемия, продолжительность которой составляет, как правило, 10–14 дней.

Главным звеном в патогенезе гриппа является поражение сосудистой и нервной систем, возникающее вследствие токсического действия вируса.

Один из основных механизмов влияния вируса гриппа на сосудистую систему — образование свободных радикалов кислорода. С генерированием активных форм кислорода связаны процессы протеолитической активности вируса гриппа, деструкции стенок капилляров и развития отека легких. Образующиеся в процессе генерации активных форм кислорода гидроперекиси взаимодействуют с фосфолипидами клеточных мембран, вызывая в них процесс перекисного окисления липидов, нарушение мембранного транспорта и барьерных функций, способствуя дальнейшему развитию вирусной инфекции.

Лизосомальные ферменты — эластаза, катепсины, коллагеназа, секретируемые нейтрофилами, повреждают эпителий капилляров, базальную мембрану клеток, что способствует распространению гриппозной инфекции и вирусемии.

Повышение проницаемости сосудов, ломкость их стенок, нарушение микроциркуляции служат причинами возникновения геморрагических проявлений — от носовых кровотечений до геморрагического отека легких и кровоизлияний в вещество головного мозга. Резкое падение тонуса мелких сосудов, повышение проницаемости эндотелиальных и эпителиальных клеток альвеол, возникающее вследствие повреждения альвеолокапиллярной мембраны, приводит к множественным кровоизлияниям в интерстиций и развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

В основе поражения нервной системы лежат циркуляторные расстройства. Нарушение проницаемости сосудов, токсического влияния вируса на рецепторы сосудистого сплетения мозга вызывают гиперсекрецию спинномозговой жидкости с развитием синдрома внутрисерепной гипертен-

зии и отека мозга. В основе сложного комплекса функциональных расстройств нервной системы лежит поражение ее вегетативного отдела, а также зоны промежуточного мозга (гипоталамус, гипофиз) как области наиболее высокой васкуляризации, выполняющей нейровегетативную, нейроэндокринную и нейрогуморальную регуляцию. При аутопсии наблюдаются полнокровие сосудов головного мозга, набухание и обширные геморрагии мозговых оболочек, отек мозговой ткани. Патоморфологическая картина характеризуется наличием лимфомоноцитарных инфильтратов вокруг мелких и средних вен, гиперплазией глиальных элементов и очаговой демиелинизацией, что свидетельствует о токсико-аллергической природе патологического процесса в ЦНС при гриппе.

Основной чертой репаративного процесса слизистой оболочки трахеи и бронхов является метаплазия цилиндрического эпителия с вовлечением в патологический процесс подслизистой ткани и сосудистой сети. Эти изменения более интенсивны в трахее и крупных бронхах, менее — в средних и редко наблюдаются в мелких бронхах. Степень выраженности морфологических изменений зависит от сроков болезни: дистрофические изменения эпителиальных клеток, полнокровие сосудов с небольшими очагами инфильтрации в верхней части трахеи имеются уже на 1–2-й день болезни, к 3–5-му дню нарастают по интенсивности и сохраняются до 7-го дня, а нередко и позже. Гнойный, фибринозно-геморрагический трахеобронхит связан с активацией бактериальной флоры, что в нередких случаях наблюдается уже в первые дни болезни.

Одним из важных факторов противовирусной защиты является система интерферона, действие которой направлено на распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации. Интерфероны действуют на систему репродукции вируса, опосредованно блокируя процессы трансляции белков. Тяжелые и осложненные бактериальной инфекцией формы гриппа характеризуются подавлением функциональной активности Т-системы иммунитета.

Клиническая картина

Инкубационный период при гриппе короткий — от нескольких часов до суток. Начало острое с озноба, быстрого повышения температуры до высоких значений, быстрого нарастания симптомов токсикоза, который определяет тяжесть болезни. Температура достигает максимальных значений (39–40 °С) в первые сутки, нарастают признаки токсикоза — озноб, сильная головная боль, головокружение, миалгии, артралгии, выраженная слабость.

Средняя длительность лихорадочного периода составляет 4 дня. Продолжительность лихорадки более 5 сут может свидетельствовать о развитии осложнений.

Характерен внешний вид больного: лицо гиперимировано, одутловато, сосуды склер инъекцированы, определяются гиперемия конъюнктив, цианоз губ и слизистой оболочки ротоглотки. У части больных отмечаются зернистость и точечные геморрагии на мягком нёбе.

Головная боль локализуется преимущественно в лобно-височной области и, как правило, сопровождается болью при движении глазных яблок. При сильной головной боли может возникать рвота, нередко определяются менингеальные знаки, развивается синдром менингизма: в спинномозговой жидкости плеоцитоз отсутствует, глобулиновые реакции отрицательные, содержание белка ниже нормальных значений.

Катаральные симптомы в виде заложенности носа или небольшого ринита, кашля бывают в той или иной степени у всех больных и возникают, как правило, к концу первых суток болезни. Кашель сухой, мучительный из-за характерного для гриппа трахеита. Аускультативно в легких нередко выслушиваются сухие хрипы.

Выделяют четыре фазы изменений в легких по тяжести и рентгенологическим данным.

- 1-я фаза — сосудистое полнокровие. На рентгенограммах определяется двустороннее усиление легочного рисунка за счет расширения крупных сосудистых теней.
- 2-я фаза — интерстициальный отек. На фоне преобладающего сосудистого компонента отмечаются параваскулярный отек и отек междольковых и альвеолярных перегородок.
- 3-я фаза — альвеолярный отек. Характеризуется пропотеванием форменных элементов крови в альвеолы. У больных появляются одышка, нарушение газообмена и кислотно-щелочного состояния. Гриппозная инфекция в эти сроки (3–5-й день болезни) осложняется пневмонией в результате присоединения бактериальной инфекции.
- 4-я фаза — диффузный альвеолярный отек. Рентгенологически определяются обширные зоны геморрагического отека, занимающего значительную часть легких.

Изменение сердечно-сосудистой системы при гриппе проявляется прежде всего диффузным поражением миокарда вследствие токсического действия вируса. При аускультации сердца определяется приглушенность тонов, мягкий систолический шум на верхушке, который исчезает после нормализации температуры. Частота сердечных сокращений (ЧСС) соответствует температуре, у части больных может выявляться относительная брадикардия. Стойкая тахикардия, как правило, встречается у лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и является прогностически неблагоприятной. Артериальное давление чаще нормальное или умеренно снижено. Электрокардиографические (ЭКГ) изменения (диффузное изменение миокарда, удлинение ин-

тервала PQ , снижение зубца T) имеют транзиторный характер.

Диапазон клинических проявлений со стороны нервной системы достаточно широкий: от функциональных расстройств до серьезных менингитов и тяжелых менингоэнцефалитов. Функциональные нарушения, как правило, проявляются вегетативно-сосудистыми симптомами: лабильностью сосудистого тонуса, признаками внутричерепной гипертензии. Симптомы поражения ЦНС чаще всего определяются на 3–7-й день болезни, когда на фоне общемозговых симптомов (головная боль, рвота) появляются клонико-тонические судороги и изменение сознания от заторможенности до глубокой комы. Выявляются очаговая симптоматика, стволовые симптомы с парезами черепных нервов, двигательными нарушениями по проводниковому типу. В отдельных случаях возможны миелитические симптомы и явления полирадикулонейропатии.

В клинической картине неосложненного гриппа, вызванного пандемическим вирусом, доминировали симптомы интоксикации и поражения дыхательных путей. Начало болезни острое, однако у части пациентов уже за 1,0–1,5 сут отмечались недомогание, першение в горле, покашливание. Повышение температуры сопровождалось ознобом (96,5%), максимальные ее значения имели место в первые сутки болезни: 38,0–38,9 °C — у 66,7%; 39,0–40,0 °C — у 33,3%. Головная боль (82,5%) локализовалась в лобно-височной области и часто сопровождалась головокружением (63,2%). Ведущими симптомами являлись слабость (100%), цианоз губ и слизистой оболочки мягкого нёба ротоглотки (100%), ломота (82,5%), у части больных наблюдалась тошнота (40,4%), рвота (19,3%). Диарея в первые двое суток была отмечена у 10–60% больных. Бронхитический синдром, характерный для пандемического гриппа, проявлялся болезненным из-за трахеита (77,2%) непродуктивным кашлем (96,5%), который был длительным — до 2–3 нед [21].

Пневмония является наиболее грозным осложнением гриппа. В настоящее время выделяют три типа пневмонии: первичная вирусная, вирусно-бактериальная и пневмония после 14-го дня от начала заболевания, как правило, связанная с грамотрицательной микрофлорой.

В клинической картине гриппа, осложненного ранней пневмонией (вирусная пневмония первых двух дней заболевания), преобладают симптомы интоксикации и синдром вирусиндуцированного острого повреждения легких с последующим развитием ОРДС. Мультидолевое поражение легких и выраженная дыхательная недостаточность являются признаками тяжелого осложнения вирусной пневмонии острым повреждением легких/ОРДС и характеризуются высокой потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (80–100%) и летальностью до 60%. В клинической картине

на фоне ярких симптомов гриппозной инфекции усиливается и приобретает приступообразный характер кашель, в скудной мокроте определяются прожилки крови, появляется одышка, артериальная гипотензия, развивается тяжелая гипоксемия. При рентгенографии выявляются (чаще в базальных отделах) двусторонние сливные инфильтративные затемнения, нередко — плевральный выпот. При аускультации легких дыхание ослаблено, прослушиваются крепитирующие хрипы, $SpO_2 < 90\%$. Прогрессирующая гипоксемия вызывает необходимость в ИВЛ (70–100%) уже через 24–48 ч от начала болезни. Глубокая лейкопения, тромбоцитопения, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы, креатинина и мочевины — маркеры неблагоприятного прогноза заболевания [16].

Вторичная пневмония развивается после 5–7 сут заболевания и обусловлена присоединением бактериальной инфекции, чаще — *Pneumococcus pneumoniae* (до 50%). Тяжелым течением и склонностью к абсцедированию характеризуется пневмония, возбудителем которой является *Staphylococcus aureus* (летальность — до 70%). Такая пневмония развивается в конце первой—начале второй недели заболевания. Температура тела не достигает нормальных значений, к 6–7-й неделе вновь повышается до фебрильных значений, кашель усиливается, приобретает влажный характер, часто появляется боль в грудной клетке, связанная с дыханием, меняется цвет мокроты, в которой появляется примесь крови. При аускультации легких выслушиваются как сухие, так и влажные хрипы. Рентгенологически выявляются консолидирующие пневмонические очаги и диффузные инфильтраты. Пневмония может приобретать затяжной характер.

Факторами риска тяжелого течения и летальности служат ожирение, беременность, особенно во II–III триместрах, сопутствующие заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет.

Тяжелые формы гриппа сопровождаются системными сосудистыми изменениями и мультиорганным поражением с развитием полиорганной недостаточности и грубыми геморрагическими изменениями внутренних органов (геморрагический панкреатит, геморрагический энтероколит, синдром почечной недостаточности, миокардит).

Грипп, вызванный вирусом гриппа птиц А/Н5N1

В мае 1997 г. в Гонконге от 3-летнего ребенка, умершего от пневмонии, осложненной синдромом Рея, был выделен вирус, идентифицированный как вирус А (HongKong/97/Н5N1). В этот период заболели всего 18 человек, 6 из них умерли. Вспышка заболевания среди населения в Гонконге по времени совпала с эпизоотией среди домашней птицы, вызванной вирусом гриппа птиц А (Н5N1) с 75% гибели поголовья. Установлено,

что во всех случаях заражения произошли в результате контакта людей с инфицированной птицей или контаминации окружающих предметов. Вспышка 1997 г. послужила тревожным сигналом о возможности новой пандемии гриппа. В 2004 г. в ряде стран Юго-Восточной Азии стали вновь регистрироваться вспышки гриппа, вызванного вирусом H5N1, с высоким процентом случаев смерти больных.

Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, ранним поражением нижних дыхательных путей, развитием ОРДС и полиорганной недостаточности (поражением мозга, печени, почек). Продолжительность инкубационного периода колеблется от 1 до 7 дней, в среднем 2–3 дня. Повышение температуры, кашель являются ранними и постоянными симптомами заболевания. Температура тела часто достигает гипертермических значений. Примерно у половины больных наблюдается дисфункция желудочно-кишечного тракта в виде повторной рвоты и диареи. Катаральные симптомы: ринит, боль в горле, как правило, умеренные. На 2–3-й день болезни появляется одышка, кашель приобретает влажный характер, мокрота с примесью крови. В этот период на рентгенограмме имеются диффузные изменения легочного рисунка, могут определяться отдельные инфильтраты с тенденцией к слиянию. При дальнейшем прогрессировании заболевания развиваются ОРДС, почечная недостаточность, у детей младшего возраста описан менингоэнцефалит. В периферической крови характерны лейко-, лимфо- и тромбоцитопения. Летальность достигает 60%.

Продолжающиеся эпизоотии с проникновением вируса в свиньи популяции, рост заболеваний людей с высоким риском смертельных исходов свидетельствуют о реальной возможности появления нового штамма вируса с высокой пандемической потенциальностью [17].

Диагностика

Лабораторная диагностика гриппа основывается на выявлении вирусных антигенов методом флюоресцирующих антител, иммуноферментного анализа (ИФА); выделении вирусов из носоглоточных смывов на культуре клеток MDCK и куриных эмбрионах с последующим подтверждением в реакции гемагглютинации и их идентификации в реакции торможения гемагглютинирующей активности. Широко применяется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией для выявления специфической РНК для вирусов гриппа типа А с последующим субтипированием в отношении А (H1N1), А (H1N1) pdm09, А (H3N2), А (H5N1) и В. Активное внедрение в практическое здравоохранение метода ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени позволяет верифицировать диагноз гриппа в течение нескольких часов. Индикацию специфических антител в парных

сыворотках, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 нед, проводят в реакции торможения гемагглютинирующей активности.

Программа обследования больного гриппом должна включать: клинический (развернутый) анализ крови, анализ мокроты, биохимический анализ крови, ЭКГ-обследование, газовый состав и рН артериальной крови при осложненном течении заболевания. Всем больным гриппом в ранние сроки показана рентгенография грудной клетки.

Лечение

Лечебный алгоритм гриппа состоит из базисной (противовирусной) терапии и терапии, которая индивидуализирует больного (респираторная поддержка, антибиотика, патогенетическая и симптоматическая терапия). Противовирусную терапию следует назначать не позднее 48 ч (оптимально — 24–36 ч), что обусловлено сроками начального накопления вирусных частиц в организме больного. Химиопрепараты прямого действия — осельтамивир (Тамифлю[®]) и занамивир (Реленза[®]) — являются высокоэффективными при пандемическом гриппе в средних терапевтических дозах (150 мг/сут *per os* и 10 мг/сут ингаляционно *per os* в течение 5 сут соответственно). Кроме того, для лечения гриппа успешно применяется отечественный препарат имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин[®]) (по 90 мг/сут в течение 5 сут). При тяжелых формах рекомендовано применение высоких терапевтических доз и увеличение продолжительности курса. У тяжелых больных допускается одновременное назначение двух противовирусных препаратов: Тамифлю[®] и имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (Ингавирин[®]). Респираторная поддержка в алгоритме лечения тяжелых и осложненных пневмоний форм гриппа осуществляется тремя способами: ингаляция чистым медицинским кислородом, неинвазивной вентиляцией легких (НВЛ) и ИВЛ [16]. Целесообразно назначение препаратов для улучшения мукоцилиарного клиренса и борьбы с непродуктивным кашлем. В стартовой эмпирической терапии пневмонии используются цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы, респираторные фторхинолоны IV генерации; при стафилококковой этиологии — ванкомицин или линезолид.

Профилактика

Принципы профилактики гриппа:

- специфическая иммунопрофилактика с использованием гриппозных вакцин;
- избирательное проведение курсов сезонной профилактики с помощью специфических и неспецифических препаратов;
- экстренная профилактика заболеваний в период эпидемии гриппа;
- санитарно-гигиенические и оздоровительные мероприятия.

Вакцинопрофилактике против гриппа в преэпидемический период в первую очередь подлежат лица группы высокого риска развития осложнений: дети раннего и дошкольного возраста, люди в возрасте 65 лет и старше, лица, имеющих в анамнезе хронические сердечно-сосудистые заболевания, заболевания дыхательных путей, хроническую почечную недостаточность.

В настоящее время в России разрешены к применению следующие вакцины: живая гриппозная вакцина; инактивированные вакцины цельновирионного типа [вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] (Грипповак[®])], расщепленного типа [вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] (Бегривак[®], Ваксигрип[®], Флюарикс[®])], субъединичного типа [вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] (Агриппал S1[®], Инфлювак[®]) и полимер-субъединичного типа [вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] + азоксимера бромид (Гриппол[®])]. Вакцинопрофилактика позволяет не только снизить сезонную заболеваемость (эффективность 50–75%), но и уменьшить риск тяжелого и осложненного течения болезни [18].

Парагрипп

Вирусы парагриппа (*Paramyxoviridae*, род *Rubulavirus*, вирус парагриппа-2, -4), род *Respirovirus* (вирус парагриппа-1, -3) [19]. Вирусы инфицируют человека, млекопитающих, птиц и рептилий [20].

Эпидемиология

Парагрипп распространен повсеместно. Подъем заболеваемости — в осенне-весенний период, спорадические случаи регистрируются в течение года. Источник инфекции — больной человек в первые дни болезни, когда катаральные симптомы (кашель, ринит) наиболее выражены. Путь передачи — воздушно-капельный, возможен контактно-бытовой. Болеют люди всех возрастов, но больше подвержены инфицированию дети. Вирус парагриппа-2 изолируется чаще в случае неосложненного течения, вирус парагриппа-3 — при осложненной форме (бронхит, пневмония) [21].

Патогенез

Репродукция вируса парагриппа происходит в цитоплазме клеток цилиндрического эпителия респираторного тракта, вызывая их деструкцию. Типичным является поражение слизистой оболочки гортани — отек и набухание. Сужение просвета гортани обусловлено отеком слизистой оболочки, воспалительной клеточной инфильтрацией, гиперсекрецией слизистых желез и скоплением экссудата. Характер воспаления может быть катаральным, катарально-гнойным, фибринозно-гнойным и язвенно-некротическим. Следствием возникшей обструкции являются ги-

поксия, гиперкапния, а в тяжелых случаях — асфиксия. Развиваются метаболические нарушения и угроза отека мозга [22].

Клиническая картина

Инкубационный период колеблется 2–7 дней (чаще 3–4 дня). Заболевание начинается постепенно с катаральных симптомов и характеризуется медленным (в течение 2–3 дней) повышением температуры тела, не превышающей субфебрильных значений. Особенность лихорадочного периода заключается в более длительной и менее высокой, чем при гриппе, температуре. Длительность лихорадки у детей колеблется от 1 до 14 дней, у взрослых от 1 до 8 дней. Головная боль и слабость наблюдаются у большинства больных, но выражены умеренно.

Разные отделы респираторного тракта вовлекаются в патологический процесс не в одинаковой степени. Ринит — наиболее частый симптом заболевания. Носовое дыхание затруднено из-за набухания слизистой оболочки носовых раковин; выделения серозные или слизисто-серозные. Фарингит отмечается примерно у каждого второго больного. Ларингит — типичное проявление парагриппозной инфекции. Боль в горле, сухой грубый кашель, охриплость голоса — основные признаки поражения слизистой оболочки гортани. У детей (чаще в возрасте 1–2 лет) возможен стеноз гортани (круп). При вовлечении слизистой оболочки трахеи, развивается стенозирующий ларинготрахеит. Круп может развиваться в различные сроки от начала болезни — от первых часов заболевания до 2–3 сут и позднее. Характеризуется триадой симптомов — изменением тембра голоса (охриплостью), «лающим» кашлем, шумным стенотическим дыханием [23, 24].

В зависимости от выраженности клинических проявлений круп и затруднения дыхания выделяют четыре степени стеноза гортани, степень тяжести которого определяет выраженность отека (табл. 9.2). Характер и количество мокроты. У детей раннего возраста тяжелый стеноз гортани (II–III степени) может развиваться в ранние сроки заболевания.

У взрослых течение болезни, как правило, благоприятное. Затянувшиеся бронхиты, особенно при наличии слизисто-гнойной мокроты, связаны с присоединением вторичной бактериальной инфекции.

Пневмония относится к частым и серьезным осложнениям. При раннем ее возникновении характерен выраженный токсикоз и нередко тяжелое течение.

Диагностика

Лабораторная диагностика основывается на выявлении вирусных антигенов методом ПЦР, методом флуоресцентного анализа, выделением вирусов из носоглоточных смывов на культуре

Таблица 9.2. Классификация синдрома крупа

Степень стеноза гортани	Критерии диагностики
I степень (компенсированная стадия)	Охриплость голоса, сухой «лающий» кашель. Затруднение дыхания на вдохе, втяжение яремной ямки усиливается при беспокойстве или физической нагрузке. Цианоза нет. Гипоксемии нет или она незначительна ($p_aO_2 > 70$ мм рт.ст.). Гиперкапнии нет. Продолжительность стеноза — от нескольких часов до 1–2 сут
II степень (субкомпенсированный стеноз, стадия неполной компенсации)	Дыхание шумное с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Беспокойство. Периоральный цианоз. Гипоксемия ($p_aO_2 < 70$ мм рт.ст.). Гиперкапнии нет. Явления стеноза гортани сохраняются до 3–4 дней
III степень (декомпенсированная стадия)	Дыхание шумное с резким втяжением всех уступчивых мест грудной клетки, западанием нижнего конца грудины. Ослабление дыхательных шумов в легких. Парадоксальный пульс. Цианоз губ, акроцианоз. Беспокойство выраженное. Гипоксемия ($p_aO_2 < 60$ мм рт.ст.). Гиперкапния ($p_aO_2 > 45$ мм рт.ст.). Комбинированный или только респираторный ацидоз
IV степень (асфиксия, терминальная стадия)	Выраженные признаки дыхательной недостаточности. Дыхание поверхностное с нарушением ритма. Общий цианоз. Явления капилляростаза. Температура тела падает до нормальных или субнормальных значений. Дыхание в легких едва прослушивается. Тенденция к брадикардии. Кома. Гипоксемия ($p_aO_2 < 50$ мм рт.ст.). Гиперкапния ($p_aCO_2 > 70$ мм рт.ст.)

клеток Нер-2 с последующим подтверждением в реакции геагглютинации (с эритроцитами морской свинки) и их идентификации в реакции торможения геагглютинирующей активности, реакции связывания комплемента, реакции нейтрализации. Оценку динамики специфических антител в парных сыворотках, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 дня, проводят в реакции торможения геагглютинирующей активности и реакции связывания комплемента.

Лечение

Симптоматическое: при высокой температуре тела рекомендуются жаропонижающие средства — парацетамол, ибупрофен в возрастных дозировках. Для улучшения носового дыхания используются сосудосуживающие назальные капли и спреи. Существенное место в лечении крупа принадлежит глюкокортикоидам (ГК) (ингаляционно в виде аэрозоли или парентерально у тяжелых больных), оказывающим противовоспалительное и противоотечное действие.

Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром. Ближневосточный респираторный синдром

Этиология

Коронавирус человека (*Coronaviridae*, *Coronavirus*) был выделен в 1965 г. D. Tyrrell и M. Вуное от больных с гриппоподобными симптомами. Согласно современной таксономической классификации все известные коронавирусы человека и животных разделены на четыре рода: *Alla-*, *Beta-*, *Gamma-* и *Delta-coronavirus*. Особое место занимает род *Betacoronavirus*, в который входят опасные возбудители летальных пневмоний — ТОРС-CoV и БВРС-CoV [25, 26].

Эпидемиология

Коронавирусная инфекция регистрируется в течение всего года, подъем заболеваемости — зи-

мой и ранней весной, когда эпидемическая значимость ее колеблется от 15 до 33,7%. Дети болеют в 5–7 раз чаще, чем взрослые. Инфекция распространяется воздушно-капельным, фекально-оральным и контактным путем. Источником инфекции являются больные с клинически выраженной или стертой формой заболевания [27–29].

В структуре ОРВИ коронавирусная инфекция среди госпитализированных пациентов в среднем составляет 12,4% (с колебаниями в отдельные годы от 6,8 до 28,6%). Коронавирусы, как правило, лидируют среди других вирусов в этиологии нозокомиальных инфекций. Иммуитет после перенесенного заболевания непродолжительный и не защищает от реинфекции.

В ноябре 2002 г. в китайской провинции Гуандун впервые было выявлено и описано Карлом Урбани ранее неизвестное заболевание — ТОРС. Весной 2003 г. был установлен этиологический агент — вирус ТОРС, относящийся к семейству коронавирусов [31]. Природным резервуаром вируса являются летучие мыши [32]. Предполагается, что в человеческую популяцию ТОРС-CoV проник от мелких диких млекопитающих (гималайских циветт), мясо которых жители Юго-Восточной Азии употребляют в пищу [33]. По данным ВОЗ, на август 2003 г. в 30 странах мира было зарегистрировано 8422 случая заболевания.

Наиболее широкое распространение ТОРС-ассоциированное заболевание получило в странах Юго-Восточной Азии (Китай, Гонконг, Тайвань, Сингапур, Вьетнам) и в Северной Америке (США, Канада). Случаи заболевания ТОРС зарегистрированы также в странах Европы (Франция, Германия, Италия, Ирландия, Румыния, Испания, Швейцария, Великобритания), Южной Америки (Бразилия), Южной Африки, Японии, Малайзии, Таиланде. Наибольшее количество заболевших зарегистрировано в Китае, Сингапуре, Канаде [25].

Первый больной с БВРС появился в конце марта 2012 г. в Иордании после посещения Саудовской Аравии [34]. Летальность составила 36,4%, которая к началу 2013 г. повысилась до 41,2%, а в мае того же года составила уже 64,4%. Основная заболеваемость (95% всех подтвержденных случаев) наблюдалась в восточной части Саудовской Аравии. Завозные случаи выявлены и в других странах Ближнего Востока (Иордании, Катаре, ОАЭ), а также Северной Африки (Тунис), в странах Европы (Франция, Германия, Италия, Великобритания). По заключению экспертов Международного комитета по таксономии вирусов, возбудитель БВРС получил название БВРС-CoV и место в таксономической системе вирусов [35, 36].

В мае 2015 г. возникла вспышка в Республике Корея, началом ее считают случай заболевания мужчины 68 лет, прибывшего из Бахрейна и Саудовской Аравии, где он находился с 18 апреля по 8 мая. Вспышка развивалась как внутриболь-

ничная, что объясняется особенностями системы здравоохранения в Корее [37]. Быстрому распространению БВРС-CoV способствовали такие факторы, как тесный и длительный контакт с другими пациентами отделений, медицинским персоналом, что создавало условия для вторичного распространения инфекции среди контактных лиц.

Природным резервуаром БВРС-CoV являются летучие мыши, которые выделяют вирус со слюной, мочой, фекалиями.

Механизм передачи — воздушно-капельный, не исключается воздушно-пылевой, а также наличие возбудителя не только в слюне, в рвотных массах, моче и других биологических материалах. Особой опасности подвергаются медицинские работники, контактирующие с больным в наиболее опасный с точки зрения эпидемиологии период. Вирус стабилен в фекалиях при комнатной температуре, чувствителен к современным дезинфицирующим средствам. Летальность составляет от 4 до 10%, причем 60% всех летальных исходов приходится на медицинских работников.

Патогенез

Возбудитель передается аэрозольным, фекально-оральным и контактным путями. Как правило, коронавирусы вызывают поражение верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Показана нейротропность вируса, имеются сообщения о выделении коронавирусов из мозга больных рассеянным склерозом. Основными клетками-мишенями коронавирусов являются эпителиальные клетки и макрофаги, имеющие на своей поверхности рецепторы, с которыми взаимодействует поверхностный S-белок вируса [25].

При тяжелой форме коронавирусной инфекции (пневмонии) ТОРС-CoV вызывает диффузное повреждение альвеол. Нарушается целостность их стенок, повышается проницаемость альвеоло-капиллярной мембраны, регулирующей водно-электролитный и газовый обмен. Альвеолы содержат лейкоциты, эритроциты, продукты разрушения клеточных элементов. Клинически это соответствует картине острого респираторного дистресс-синдрома [38].

Характерной особенностью в первые дни развития острого дистресс-синдрома является наличие эозинофильных гиалиновых мембран и повреждение альвеоцитов 1-го типа. Разрушение сурфактанта, выстилающего альвеолы и бронхиолы, приводит к спадению альвеол, что еще больше нарушает газообмен. Развиваются гипоксия, артериальная гипоксемия, респираторный ацидоз и алкалоз.

Основной патогенетический механизм развития острого повреждения легких заключается в пропотевании плазмы и клеток крови в альвеолы и интерстиций легких. Возникающая воспалительная инфильтрация носит мультифокальный

характер с тенденцией к слиянию и приводит к формированию фиброзных рубцов в легочной ткани.

Клиническая картина

При коронавирусном заболевании, протекающем как ОРВИ, инкубационный период составляет 2–3 дня. Заболевание начинается остро и в большинстве случаев протекает с умеренно выраженной интоксикацией и симптомами поражения верхних отделов респираторного тракта. Основным симптомом является ринит с обильным серозным отделяемым. Иногда заболевание сопровождается слабостью, першением в горле, сухим кашлем. При объективном обследовании отмечают гиперемия и отек слизистой оболочки носа, гиперемия слизистой задней стенки глотки.

Температура тела, как правило, нормальная. Продолжительность болезни 5–7 дней. У части больных (9–24%) наблюдаются лихорадка, симптомы интоксикации, кашель сухой или с мокротой, в легких при аускультации могут выслушиваться хрипы. В ряде случаев (3–8%) коронавирусная инфекция протекает с поражением нижних дыхательных путей и характеризуется развитием пневмонии, наиболее тяжелой у детей раннего возраста [37, 38]. Описаны нозокомиальные вспышки коронавирусной инфекции, проявляющиеся синдромом острого гастроэнтерита [25].

Тяжелый острый респираторный синдром

Инкубационный период продолжается 2–7 дней, удлиняясь в ряде случаев до 10 дней. Начало болезни острое, возникает озноб (97%), температура тела повышается до 38–39 °С (100%). В первые дни преобладают симптомы интоксикации: головная боль (84%), головокружение (61%), слабость (100%), боли в мышцах (81%). Катаральные симптомы в начальном периоде выражены умеренно: могут наблюдаться легкий кашель (39%), боли в горле (23%) и ринит (23%). После 3–7 дней болезни развивается респираторная фаза с выраженными признаками поражения нижних дыхательных путей: усиливается кашель, появляется одышка, чувство нехватки воздуха. Определяется перкуторно притупление легочного звука, при аускультации на фоне ослабленного дыхания выслушиваются влажные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы, тахикардия. Нарастает гипоксемия. При рентгенологическом исследовании в легких выявляются мультифокальные инфильтраты с тенденцией к слиянию.

У части больных, помимо респираторного синдрома, наблюдаются признаки поражения желудочно-кишечного тракта: тошнота, повторная рвота, диарея, которая отмечается, по данным, полученным в различных исследованиях, от 1 до 31,6%. У подавляющего большинства больных (80–90%) заболевание заканчивается выздоровлением [25].

При прогрессировании болезни у части больных (10–20%) развивается синдром острого повреждения легких (СОПЛ) или ОРДС. ОРДС чаще всего диагностируется на 3–5-е сутки развития пневмонии, однако есть данные о его развитии в первые 2 суток болезни. У больного усиливаются сухой кашель, одышка, выявляются тахипноэ, тахикардия. Как правило, температурные значения в этот период очень высокие, артериальное давление снижается. Нарастание $p_a\text{CO}_2$ вызывает угнетение дыхания, алкалоз сменяется ацидозом, нарастает отек легких, экссудат заполняет интерстициальные пространства, развивается ОРДС.

Рентгенологически в легких определяются одно- и двусторонние плотные инфильтраты. Вирус-индуцированные изменения в нижних дыхательных путях, активизация бактериальной флоры формируют двусторонние сливные долевые пневмонии. В участках некротических изменений в последующем разрастается соединительная ткань, образуются фиброзные рубцы (10%).

В периферической крови уже в начале болезни отмечается лимфопения, при развернутом респираторном синдроме наблюдаются лейкопения (2,6) тромбоцитопения ($50\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$). Повышенный уровень креатинкиназы, печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы), С-реактивного белка отмечаются у подавляющего числа больных пневмонией. Мультивариантный анализ клинических данных свидетельствует, что тяжелые сопутствующие заболевания и высокий С-реактивный белок в начале болезни являются плохим прогностическим признаком. Летальность, по данным различных исследований, колеблется от 4 до 19,7%, в группе больных, находящихся на ИВЛ, летальность составляет 57,7% [25].

Из осложнений отмечают периферическая полинейропатия, острая почечная недостаточность, бактериальная и грибковая суперинфекция. Сопутствующие заболевания и пожилой возраст повышают риск тяжелого течения болезни с неблагоприятным исходом.

Ближневосточный респираторный синдром

Инкубационный период составляет 5–6 дней, может колебаться от 2 до 14 дней. Клиническая картина БВРС характеризуется высокой температурой тела, быстрым нарастанием респираторных симптомов (кашля, одышки) и прогрессирующим поражением легких с развитием первичной вирусной пневмонии и ОРДС, нередко появляются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (диарея). Вместе с тем в литературе описаны легкие случаи заболевания [35, 36]. Выделяют группы высокого риска тяжелого течения болезни — пожилой возраст, люди с хроническими заболеваниями и ослабленным иммунитетом. В мае 2015 г. зарегистрирован первый завозной (из Саудовской Аравии) случай в Южной Корее,

который был началом вспышки БВРС-CoV в середине июля 2015 г. Среди умерших преобладали лица в возрасте 60 лет и старше (80%), доля умерших 70 лет и старше — 51,4% [35]. Первичная БВРС-ассоциированная пневмония развивалась, как правило, в первые 5–7 дней от начала заболевания; вторичная вирусно-бактериальная пневмония диагностировалась после 10–15-го дня [36]. Прогрессирующее осложненное течение заболевания было характерно для пожилых пациентов. Всего с 11 мая по 10 июля 2015 г. зарегистрировано 185 лабораторно подтвержденных случаев БВРС; умерли 35 (18,9%) пациентов.

Диагностика

Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции включает детекцию РНК вируса тестом ПЦР с обратной транскрипцией в биологическом материале (кровь, моча, назальный секрет). Этот метод особенно важен для ранней диагностики ТОРС и БВРС. Изоляция вируса проводится методом биопробы на моделях клеточных культур VERO или MDCK. Тестирование антител проводится методом ИФА (ELISA), используются также реакции связывания комплемента и непрямой гемагглютинации, позволяющие определить диагностические титры антител уже на 5-е сутки после инфицирования (реакция непрямой гемагглютинации).

Лечение и профилактика

В настоящее время нет достоверных данных о клинической эффективности противовирусных препаратов при ТОРС и БВРС. На модели ТОРС были протестированы *in vitro* 19 противовирусных препаратов: 7 на основе интерферона, 5 аналогов нуклеозида, 3 ингибитора протеаз, 2 ингибитора полимеразы и 2 ингибитора нейраминидазы. Подавление цитопатического действия (100%) имело место при использовании интерферона альфа (Вэллферона*), интерферон бета-1b (Бетаферона*), Анаферона* в высоких терапевтических дозах.

Рибавирин может применяться при тяжелых формах ТОРС и БВРС по 8–12 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 7–10 дней.

Проводится дезинтоксикационная терапия. Объем вводимой жидкости не превышает 400–800 мл в сутки. Наряду с инфузионной терапией необходимо назначение диуретиков из-за угрозы отека легких. Показано введение донорского иммуноглобулина, содержащего антитела в высоком титре к коронавирусам. Показаны антибиотики широкого спектра действия.

При ОРДС основой патогенетической терапии являются препараты сурфактанта, восстанавливающие поверхностное натяжение в альвеолах. Сурфактант назначается эндотрахеально (150–200 мл). Показано введение ГК (преднизолон, гидрокортизон), в тяжелых случаях рекомендуется внутривенное введение метилпреднизолон.

В настоящее время вакцинопрофилактика при коронавирусной инфекции, в том числе ТОРС и БВРС, не разработана.

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция

Этиология

РС-вирус (*Human respiratory syncytiae virus*) относится к семейству *Paramyxoviridae* (подсем. *Paramyxovirinae*), роду *Pneumovirus*. Цикл репродукции происходит в цитоплазме с прикреплением вируса к клеточной поверхности и слияния вирусной оболочки с плазматической мембраной. Наружная липопротеиновая оболочка вириона содержит белок F, который несет функцию белка при прикрепления вирусной оболочки к клеточной мембраной. Эффективное распространение вируса от клетки к клетке обеспечивает связывание белков F и HN с остатками сиаловой кислоты в олигосахаридах, входящих в состав поверхностных гликопротеинов и гликолипидов [39].

Эпидемиология

В мире ежегодно регистрируется 64 млн случаев РС-вирусной инфекции [40].

РС-вирусное заболевание встречается повсеместно, регистрируется в течение всего года с наиболее высокими показателями заболеваемости в холодное время. Как правило, отмечается двухволновой подъем с пиком в начале зимы и весной, часто совпадающий с эпидемией гриппа, что приводит к формированию смешанных форм инфекции. Продолжительность эпидемического подъема составляет 3–5 мес.

Источником заражения является больной с клинически выраженной или стертой формой болезни, реже — вирусоносители. Передача возбудителя происходит воздушно-капельным путем при близком общении и через инфицированные предметы обихода, игрушки, а также при контаминации рук назальным секретом. На поверхности предметов вирус сохраняется до 10–12 ч. Больной заразен в течение 5–7 дней. Болеют в основном дети, большинство из которых инфицируется РС-вирусом уже к 2–4 годам, в возрасте 5–10 лет специфические антитела обнаруживаются у 63–75% обследованных [41–44].

Факторами риска тяжелого течения РС-вирусной инфекции являются недоношенность при рождении (<35 нед), бронхолегочная дисплазия, врожденный порок сердца, а также возраст до 6 мес. К эпидемиологическим рискам относятся многодетные семьи, посещение детских учреждений, отсутствие грудного вскармливания [45]. РС-вирусная инфекция является одной из самых опасных для детей в возрасте до 5 лет (WHO, 16 April 2010). В семейных очагах РС-вирусная инфекция развивается у 30% взрослых. Группу

риска по развитию тяжелой формы заболевания составляют лица старшего возраста, отягощенные хроническими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Патогенез

Вирус реплицируется в эпителиальных клетках слизистой оболочки респираторного тракта, поражая практически все его отделы. Созревание вирионов осуществляется на цитоплазматической мембране (освобождение их происходит через почкование), вызывая гибель клеток. Ведущим звеном в патогенезе синдрома острой бронхиальной обструкции является нарушение дренажной функции бронхиального дерева из-за отека, утолщения стенки бронха, обусловленной воспалительной клеточной инфильтрацией, а также закупорки просвета бронхов клетками слущенного эпителия и слизью. Особенно быстро этот процесс развивается у детей раннего возраста. Все это приводит к ателектазам и эмфиземе легких. Нарушение бронхиальной проходимости затрудняет процессы газообмена в легких, развиваются гипоксемия, гиперкапния и респираторный ацидоз. В возникновении пневмонии важную роль играет активизация бактериальной флоры. Примерно у каждого 5-го ребенка в раннем возрасте РС-вирусное заболевание протекает с пневмонией, из которых у 50% выражен астмоидный компонент [46, 47].

При патоморфологическом исследовании в средних и мелких бронхах выявляются сосочкообразные разрастания эпителия, группирование их в многоядерные конгломераты, утолщение межальвеолярных перегородок. Антигены РС-вируса обнаруживаются в циркулирующих моноклеарных лейкоцитах. В тяжелых случаях у больных с выраженной иммуносупрессией антиген вируса определяется в печени, почках, миокарде.

Важное значение в патогенезе хронизации РС-вирусной инфекции имеют состояние иммунитета и цитокиновый статус больных. РС-вирус обладает иммуносупрессивным действием, вызывает иммунопатологические реакции за счет длительной циркуляции иммунных комплексов [48]. Выраженное снижение активности Т-супрессоров, длительное, более 10 дней, определение специфических иммуноглобулинов IgM, низкий уровень IgG к концу 3–4-й недели заболевания создают условия для персистенции вируса и формирования хронической инфекции. Тяжелое течение инфекции у пожилых связано с увеличением числа повторных эпизодов заболевания и преобладанием Th2 типа иммунного ответа. У детей на фоне иммунопатологических реакций содержание специфических IgG снижено, что препятствует элиминации вируса и способствует длительному течению болезни. Высокая активность Th2 опосредованных реакций (высокий уровень IgE, IgA в крови) у детей раннего возраста является прогностически неблаго-

приятным из-за высокого риска формирования в дальнейшем атопии и астмы. Сывороточные и секреторные антитела продуцируются в ответ на инфекцию, как правило, в низких титрах и не защищают от реинфекции.

Клиническая картина

Инкубационный период в среднем составляет 4–5 дней, с колебаниями от 2 до 8 дней. Заболевание может начинаться как остро, так и постепенно. Клиническая форма зависит от возраста больного и его иммунологического статуса. Риск развития тяжелых бронхитов и дыхательной недостаточности высок у детей раннего возраста, у лиц с хроническими заболеваниями сердца, бронхолегочной системы и иммунодефицитным состоянием, включая больных после трансплантации органов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и стариков. У взрослых заболевание протекает относительно легко и ограничивается областью верхних отделов респираторного тракта, преобладанием катаральных симптомов (назофарингит, ларингит). Наиболее частым симптомом является кашель — непродуктивный в первые дни болезни, затем приобретает влажный характер, появляется мокрота.

У детей раннего возраста чаще наблюдается вовлечение в процесс нижних дыхательных путей: бронхиты и пневмонии. Заболевание начинается с ринофарингита, на 2–3-й день появляются признаки поражения нижних дыхательных путей с развитием бронхита и бронхиолита. Возникает синдром острой бронхиальной обструкции. Тяжесть состояния больного в этот период определяется нарастающей дыхательной недостаточностью. Появляются одышка и цианоз. В легких при бронхите на фоне жесткого дыхания при аускультации выслушиваются сухие свистящие хрипы, у части больных — множество рассеянных мелких и среднепузырчатых влажных хрипов; для бронхиолита характерно обилие мелкопузырчатых влажных и крепитирующих хрипов. Характерен коробочный оттенок перкуторного звука из-за развившейся эмфиземы.

Одышка (60–80 в мин), как правило, смешанного типа с преобладанием затруднения экспирации, с втяжением мышц эпигастральной области и межреберных промежутков. Кашель приступообразный, мучительный. Может регистрироваться апноэ, существует угроза развития крупа, особенно у детей первых лет жизни (10%) [49].

Рентгенологическое обследование выявляет резкое вздутие легких, повышение прозрачности легочных полей, усиление легочного рисунка за счет расширения крупных сосудов и обогащения его мелкими линейными тенями. Могут наблюдаться очаговые тени и ателектазы [50].

При развитии пневмонии состояние больных ухудшается — повышается температура до фебрильных значений, нарастают дыхательная не-

достаточность, цианоз, увеличены печень и селезенка, в периферической крови — лейкоцитоз, высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Частым осложнением (40%) является острый средний отит, развивающийся в результате обструкции евстахиевой трубы. Длительность заболевания зависит от его формы и тяжести. Летальность среди госпитализированных составляет 0,5–1,5%. При синдроме внезапной детской смертности в легких на аутопсии обнаруживается РС-вирус.

У детей старшего возраста РС-вирусное заболевание часто протекает в стертой форме, без лихорадочной реакции, у взрослых — в виде бронхита.

Диагностика

Лабораторная диагностика РС-вирусной инфекции включает изоляцию возбудителя на культуре клеток, индикацию антигена или РНК в назофарингеальных смывах или аспирата методами флюоресценции, ПЦР, ИФА. Серологическим подтверждением перенесенного заболевания является 4-кратное нарастание титров антител в прямом методе флюоресцирующих антител [51].

Лечение

Этиотропная терапия включает противовирусные препараты. Применяется рибавирин (в ингаляционной форме) у детей раннего возраста; широкое его применение ограничено из-за серьезных побочных эффектов.

При отсутствии обструктивного синдрома проводится симптоматическое лечение, включая муколитические и отхаркивающие средства у больных с вязкой, трудноотделяемой мокротой.

Важной задачей лечения является обеспечение адекватной оксигенации крови посредством прямой ингаляции кислорода, а также мероприятий, направленных на улучшение проходимости дыхательных путей. Основные лечебные мероприятия при острой бронхиальной обструкции включают:

- борьбу с отеком и воспалительным процессом в бронхах;
- купирование бронхоспазма и улучшение кровообращения;
- разжижение и удаление секрета из дыхательных путей;
- восстановление дренажной функции бронхов;
- уменьшение гипоксемии.

При тяжелом обструктивном синдроме в качестве неотложной терапии показано применение ГК, оказывающих противовоспалительное и противоотечное действие. ГК применяют в сочетании с бронхолитиками. В период наиболее тяжелого состояния преднизолон или дексаметазон вводят внутривенно, затем переходят на прием внутрь или в виде ингаляции. Продолжительность ГК-терапии определяется состоянием больного и стойкостью обструктивного синдрома. Патогенетически обосновано применение диуре-

тиков быстрого действия с целью уменьшения отека слизистой оболочки бронхов, улучшения бронхиальной проходимости.

Лечение тяжелых форм, осложненных пневмонией, включает антибактериальную терапию.

Дети, перенесшие РС-заболевание с обструктивным синдромом, нуждаются в диспансерном наблюдении. Выздоровление наступает в 72% случаев, в 15% — развивается рецидивирующий обструктивный бронхит, а в 10% — бронхиальная астма (БА) [52].

Профилактика

Для иммунопрофилактики рекомендуется паливизумаб (Синагис®) детям из групп высокого риска. Вводится внутримышечно в дозе 15 мг/кг массы тела. Проводится 5 инъекций препарата с интервалом 1 мес в течение сезонного подъема заболеваемости. Для лечения РС-вирусной инфекции не используется.

Метапневмовирусная инфекция

Этиология

Метапневмовирус человека (*Human metapneumovirus*) относится к роду *Metapneumovirus* семейства *Paramyxoviridae*. Вирус был идентифицирован как новый тип метапневмовируса человека в 2001 г. в Нидерландах [51]. Известны две эволюционные линии (А и В), близкие по нуклеотидным и аминокислотным последовательностям [52]. В период одного эпидсезона оба генотипа, как правило, циркулируют одновременно.

Эпидемиология

В настоящее время получены данные о циркуляции метапневмовируса человека в популяции не менее 50 лет [53]. В Италии трехлетний госпитальный мониторинг в когорте пациентов с гриппоподобным заболеванием показал, что доля метапневмовирусной инфекции варьировала от 7 до 43% [54]. Наиболее восприимчивы дети раннего возраста: у детей до 3 лет антитела выявлены у 60%, а к 5 годам — у 100% [55].

Патогенез

Патогенез метапневмовирусной инфекции у человека изучен недостаточно. При экспериментальной инфекции у хомяков и хлопковых крыс в ответ на репликацию вируса продуцируются метапневмовирус-нейтрализующие антитела в высоких титрах. Показана персистенция вируса в легких мышей линии BALB/c в течение нескольких недель после инфицирования на фоне циркулирующих антител [56]. Исчезновение вируса из легких отмечалось к концу второго месяца, однако РНК определялась в легочной ткани в течение 6 мес. Специфические антитела в сыворотке крови людей появляются на 14-й день, максимальные значения — на 28-й день.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет 1–3 дня, может удлиниться до 5–6 дней. Заболевание характеризуется широким диапазоном клинических проявлений, от инанпаратных и легких форм до поражения нижних отделов респираторного тракта в виде тяжелых бронхитов и пневмоний. Быстрое появление одышки, развитие гипоксии у детей требует срочной госпитализации. Развивающаяся дыхательная недостаточность в ряде случаев требует ИВЛ. Метапневмовирус человека играет определяющую роль в развитии БА [54, 57]. Кроме того, описан случай тяжелого энцефалита у ребенка с метапневмовирусной инфекцией [58].

У взрослых больных метапневмовирусная инфекция, как правило, протекает в виде острого респираторного заболевания. Однако у пожилых возможны бронхиты и пневмонии, осложненные дыхательной недостаточностью.

Диагностика

Высокоточным методом детекции метапневмовируса человека в биологическом материале [носоглоточные смывы, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)] является ПЦР с обратной транскрипцией. Описаны количественные методы ПЦР в режиме реального времени, позволяющие провести амплификацию и детекцию агента менее чем за 2 ч [59].

Серологическим подтверждением перенесенного заболевания (ретроспективный метод) является четырехкратное и более повышение титров антител при непрямом иммунофлюоресцентном анализе с использованием метапневмовирус-инфицированных клеток. В последнее время разработаны варианты ИФА (ELISA) для детекции антител к метапневмовирусу человека.

Лечение и профилактика

Лечение патогенетическое и симптоматическое (см. раздел «Лечение РС-вирусной инфекции»).

Риновирусная инфекция

Этиология

Риновирусы (HRV-A, -C) принадлежат к роду *Rhinovirus* семейства *Picornaviridae*, содержат более 100 серотипов [60]. Впервые выделен в 1960 г. Д.А. Turgell из назальных смывов больных ОРВИ [61].

Эпидемиология

Риновирусы распространены повсеместно. Подъем заболеваемости регистрируется ранней осенью и поздней весной. Источник инфекции — больной человек, который заразен в период максимальных проявлений катарального синдрома. Заражению особенно подвержены дети в до-

школьных учреждениях. Пути передачи возбудителя — воздушно-капельный и контактный — через игрушки и предметы обихода.

Патогенез

Входными воротами инфекции является слизистая оболочка носа. Патологический процесс ограничивается верхними отделами дыхательных путей. В отличие от других ОРВИ, при риновирусной инфекции страдает плоский эпителий, покрывающий носовые ходы. Секреторные клетки эпителия продуцируют слизь, им же принадлежит адсорбционная функция. В состав слизи входят факторы неспецифической защиты — муцин, лизоцим, оказывающие бактерицидное действие, лактоферрин, обладающий бактериостатическим действием, и опсонины, обеспечивающие усиление фагоцитоза. На внедрение патогена быстро активируется механизм неспецифического иммунитета: мукоцилиарной клиренс, нейтрофилы и макрофаги, мигрирующие к воротам инфекции [62].

Макрофаги, содержащиеся в назальном секрете, выделяют противовоспалительные цитокины — интерлейкины (ИЛ)-1, -6, -8. Однако главная роль в развитии местного иммунитета принадлежит иммунным механизмам — Т- и В-клеткам. Т-клетки опосредуют цитотоксические и хелперные функции, а В-клетки продуцируют sIgA, которые локализуются под эпителиальной мембраной и представляют собой первую линию защиты организма; sIgA связываются с вирусными или бактериальными патогенами и блокируют возможность их адгезии к клеткам эпителия, предотвращая начало инфекционного процесса. Нейтрализованные sIgA патогены легко удаляются за счет мукоцилиарного клиренса [62, 63].

При развитии инфекционного процесса неспецифическая местная защита снижается: уменьшается мукоцилиарный транспорт, снижается продукция sIgA, то есть создаются условия, способствующие вирусу противостоять мукоцилиарному клиренсу и активизироваться. Нарушаются мукоцилиарная регуляция и состав слизи, что приводит к застою и нарушению ее эвакуации и, как следствие, к скоплению в полостях придаточных пазух носа и среднем ухе. В этот период назальный секрет приобретает слизистый или слизисто-гнойный характер. К числу бактериальных патогенов, осложняющих риновирусную инфекцию, относятся *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, различные штаммы *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella sp.*, *Moraxella sp.*, *Neisseria sp.*

Клиническая картина

Инкубационный период 1–3 дня, реже до 6 дней. Заболевание начинается с недомогания и легкого познабливания. С первых часов болезни появляются заложенность носа, многократное чихание и обильное серозное отделяемое, нарушаются обоняние и вкус, снижается слух.

Общее состояние больного страдает мало. Температура тела, как правило, субфебрильная или остается нормальной. Через 2–3 дня ринит достигает максимальных проявлений, в области крыльев и преддверья носа определяются мацерация кожи, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, преимущественно в области задней стенки глотки, инъекция сосудов склер и конъюнктив. Могут увеличиваться подчелюстные лимфатические узлы. Продолжительность заболевания редко превышает 7 дней, у части больных клинические симптомы сохраняются до 14-го дня. При затяжном рините (более 2 нед) в результате присоединения бактериальной флоры выделения из носа приобретают слизисто-гнойный характер, что может свидетельствовать о начинающемся остром синусите. В последние годы стали известны случаи тяжелого течения заболевания, вызванного вирусом HRV-C: пневмония [64], БА [65], описано течение болезни с летальным исходом [66].

Диагностика

Высококчувствительным методом, позволяющим быстро получить результат при исследовании назальных смывов, является ПЦР. Риновирус может быть изолирован в клеточной культуре *Vero* через 2–7 дней после заражения с последующим определением специфических антител к выделенному штамму.

Лечение и профилактика

Лечение: противовирусные препараты, симптоматические средства. Специфическая профилактика не разработана.

Аденовирусные инфекции

Этиология

Аденовирусы относятся к ДНК-содержащим вирусам семейства *Adenoviridae*. У человека аденовирусы вызывают острую, хроническую и латентную инфекцию. Аденовирусы HAdV-A и HAdV-B обладают онкогенным потенциалом [67].

Семейство *Adenoviridae* включает 101 вирус и состоит из четырех родов: *Mastadenovirus*, *Atadenovirus*, *Aviadenovirus* и *Siadenovirus*. Аденовирусы человека (*Mastadenovirus*) по гемагглютинирующей активности делятся на 7 групп: А, В, С, D, Е, F, G, включающих 68 серотипов.

Аденовирусы, изолированные от человека, играют в инфекционной патологии неодинаковую роль. Аденовирусы группы В (серотипы 3, 7, 14, 21, 34, 35), группы С (серотипы 4, 2, 1) вызывают острую инфекцию респираторного тракта и глаз (бронхит, пневмония, конъюнктивит). Аденовирус серотипа 8 связан с поражением роговицы — эпидемическим кератоконъюнктивитом. Аденовирусы серотипов 1, 2, 5, 6 и 7 (группа С), вызывая острое заболевание, имеют склонность к персистенции в лимфоидной ткани миндалин

глоточного кольца, а также в лимфоидных образованиях кишечника. В развитии тяжелых пневмоний, бронхитов и бронхолитов установлена роль аденовирусов серотипов 34, 35, 7, 11 (подгруппа В), 1, 2, 5, 21 (подгруппа С), 31 (подгруппа А) у больных с хроническими заболеваниями и иммунодефицитным состоянием, в том числе и ВИЧ-инфицированных. Кроме того, у последних изолированы аденовирусы подгруппы D (субтипы 8, 22, 29, 30, 37, 43, 44, 45, 46, 47) [68, 73].

Эпидемиология

Аденовирусные заболевания распространены повсеместно, регистрируются в течение всего года с сезонным подъемом в зимне-весенний период. Известны крупные вспышки фарингоконъюнктивальной лихорадки в летнее время при передаче инфекции через воду. Болеют преимущественно дети и молодые люди. Наблюдаются спорадические случаи, локальные вспышки в закрытых коллективах детей и взрослых.

Источником инфекции является больной человек. Механизм заражения воздушно-капельный, контактный и алиментарный. Передача аденовирусов между детьми в детских коллективах и семейных очагах происходит главным образом фекально-оральным путем, при передаче же вируса в случае ОРВИ среди военнослужащих основным является респираторный путь [68, 74].

Для аденовирусной инфекции характерно медленное развитие эпидемического процесса и высокий процент латентных форм, что определяется серотипом вируса: эпидемические относятся к подгруппе В, латентные — к подгруппе С. В детских коллективах, где восприимчивость к инфекции наиболее высокая, чаще наблюдаются вспышки фарингоконъюнктивальной лихорадки (3, 7, 14 серотипы), у детей младшего возраста — острый фарингит (1, 2, 3, 5, 6, 7 серотипы). Среди новобранцев нередко вспышки ринофарингитов, вызванных серотипами аденовирусов 3, 4, 7, 14, 21 и кератоконъюнктивита, связанного с 8, 11 и 19 серотипами. Коклюшеподобный синдром детей раннего возраста вызывает 5 серотип аденовируса, острый геморрагический синдром — 11 серотип.

Латентные вирусы изолируют, как правило, от больных с острым и хроническим тонзиллитом [68, 74]. Многие аденовирусы вызывают гастроэнтерит [69, 71]. Аденовирус (HAdV-B7) выделен из мозга ребенка, умершего от пневмонии [67, 73], доля его в этиологической структуре составляет у детей 6,9%, у взрослых — 2,9% (моноинфекция).

Патогенез

Аденовирусы обладают эпителиотропностью, что проявляется изменениями эпителиальных клеток по всей протяженности респираторного тракта: от слизистой оболочки носа до альвеол. Характерен экссудативный тип поражения. Вирусемия является важным звеном в развитии

заболевания, вирус можно выделить из крови на 8-й день болезни при острой инфекции и на 21–35-й дни при латентной [70].

В результате цитопатического действия аденовируса в эпителиальных клетках развиваются дегенеративные процессы: клетки округляются, отмечаются пикноз и рексис ядра с образованием внутриядерных включений; в тяжелых случаях наблюдается некроз эпителия. Скорость прогрессирования изменений в клетках пропорциональна длительности инкубационного периода [73].

Отличительной особенностью патологического процесса при аденовирусной инфекции является его «ползучий» характер. В начале болезни поражается слизистая оболочка носа, задней стенки глотки и миндалин. Вследствие выраженного экссудативного компонента резко выражен отек слизистых оболочек и лимфоидной ткани (миндалины, регионарных лимфатических узлов). В ряде случаев в области миндалин и задней стенки глотки появляется выпот с нежными фибринозными наложениями. Бронхогенным путем вирус проникает в нижние отделы респираторного тракта. У детей раннего возраста существует высокий риск развития тяжелой пневмонии. В клетках цилиндрического эпителия, подслизистом слое трахеи, бронхов, в альвеолярных и мононуклеарных клетках развиваются процессы дегенерации, некроза, вызывающие гибель клеток. При этом отягочающую роль играет активизация бактериальной флоры.

По лимфатическим путям аденовирусы проникают в регионарные лимфатические узлы, вызывая гиперплазию бронхопальмональных и мезентериальных лимфоузлов. Особенностью аденовирусной инфекции является способность вируса размножаться в кишечнике, куда возбудитель попадает с заглатываемой слизью, у детей выявляются мезадениты [74].

В последние годы зарегистрированы вспышки аденовирусной инфекции в закрытых коллективах взрослых, этиологически связанных с аденовирусом серотипа 7. Отмечается его роль в развитии тяжелых пневмоний с летальным исходом [73].

Клиническая картина

Диапазон клинических проявлений очень широкий, от ринофарингита до пневмоний, обусловлен способностью аденовируса вызывать поражение эпителиальных клеток на всем протяжении респираторного тракта и его лимфотропности. В целом аденовирусному заболеванию свойственно длительное волнообразное течение.

Инкубационный период в среднем составляет 6 дней, при фарингоконъюнктивальной лихорадке 2–3 дня, при эпидемическом кератоконъюнктивите — в среднем 9 дней (3–22 дня).

Основные клинические формы: ринофаринготонзиллит, фарингоконъюнктивальная лихорадка, вирусная пневмония, эпидемический кератоконъюнктивит.

К особенностям течения аденовирусной инфекции относятся выраженный экссудативный компонент и последовательное появление клинических симптомов в процессе заболевания, которая, как правило, характеризуется длительной субфебрильной температурой, наличием симптомов фарингита, трахеита и бронхита, развивается ринит с обильным серозным отделяемым.

Из-за гипертрофии лимфоидной ткани в глотке и отека, продолжительного по времени, у детей возможны обструкция евстахиевой трубы и воспаление среднего уха.

У взрослых назофарингит сочетается с охриплостью голоса и сухим кашлем. Как правило, увеличиваются шейные и подчелюстные лимфатические узлы.

Фарингоконъюнктивальная лихорадка характеризуется триадой симптомов — лихорадкой, конъюнктивитом, фарингитом и этиологически связана, как правило, с серотипами 3, 4, 7. Однако типичная триада наблюдается не всегда, чаще отмечаются первые два симптома. Конъюнктивит во всех случаях начинается как односторонний, в дальнейшем, особенно у взрослых, может возникнуть и с другой стороны. Процесс может быть катаральным, фолликулярным и пленчатым [69, 74].

Начало болезни внезапное, у части больных температура тела повышается до 39–40 °С, в других случаях температура может быть невысокой или оставаться нормальной. В целом заболевание протекает доброкачественно, лихорадочный период в среднем длится 5–6 дней.

С первого дня болезни пациенты отмечают ощущение «песка» в глазу, слезотечение, определяются сужение глазной щели, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктивы очагами кровоизлияний. Характерны зернистость конъюнктивы за счет увеличения фолликулов в подслизистой лимфоидной ткани, а также симптомы фарингита: боль в горле, инъекция сосудов слизистой оболочки задней стенки глотки, гиперплазия лимфоидных образований (гранулезный, боковой фарингит), увеличение регионарных лимфатических узлов. Симптомы токсикоза выражены слабо, даже при наличии высокой лихорадки. Сочетание фарингоконъюнктивальной лихорадки и пневмонии у детей раннего возраста характеризуется тяжелым течением.

При любой форме аденовирусной инфекции развивается поражение носоглотки: слизистая оболочка носовых ходов набухшая, отечна, особенно в области нижних носовых раковин. Длительность ринита от 1 до 4 нед, отделяемое серозное и слизисто-серозного характера.

Острые тонзиллиты при аденовирусном заболевании у большинства больных возникают с первых дней болезни, причем лакунарная и фолликулярная ангины могут протекать в сочетании с респираторным синдромом или быть единствен-

ным проявлением обострения хронической аденовирусной инфекции.

Одним из основных симптомов болезни является кашель, как правило, влажный. Бронхиты развиваются преимущественно у детей младшего возраста и часто усугубляются присоединением вторичной бактериальной флоры. При рентгенологическом исследовании легких отчетливо видны расширенные корни, перибронхиальные и интерстициальные изменения, усиление бронхососудистого рисунка, очаги пневмонической инфильтрации, иногда с тенденцией к слиянию.

Пневмонии чаще развиваются у детей, наиболее тяжело болеют дети раннего возраста.

Осложнения: синусит, отит, острый тонзиллит, пневмония, миокардит.

Диагностика

Лабораторная диагностика основывается на выявлении вирусного антигена методом флюоресцирующих антител, изоляции вирусов из носоглоточных смывов на культуре клеток Нер-2 и HeLa с последующим подтверждением в реакции связывания комплемента и реакции нейтрализации. Оценку динамики специфических антител проводят в парных сыворотках крови, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 нед.

Лечение

Проводится патогенетическая и симптоматическая терапия, при осложнениях назначаются антибактериальные препараты [75].

Бокавирусная инфекция

Бокавирус человека (*Humanesbocavirus*) впервые изолирован в Швеции в 2005 г. от детей с заболеваниями дыхательных путей [76]. Вирус — ДНК-содержащий, относится к семейству *Parvoviridae*, подсемейства *Parvovirinae*, роду *Bocavirus*. Является вторым парвовирусом, патогенным для человека, вирус распространен повсеместно [77].

Пики заболеваемости регистрируются весной и осенью. Источник заражения — больной человек. Бокавирусная инфекция чаще наблюдается у детей в возрасте до 3 лет, как правило, в виде смешанной инфекции [78, 79]. Заболевание характеризуется развитием острого обструктивного бронхита. Течение болезни, как правило, среднетяжелое (83,8%), тяжелая форма регистрируется в 4,3% случаев [78]. В литературе описан случай выделения бокавируса человека из БАЛ у взрослой пациентки с тяжелой пневмонией [77, 80].

Клиническая картина

Начало болезни острое, температура тела достигает 38–40 °С, сопровождается симптомами интоксикации (озноб, резкая головная боль, рвота, слабость). Основными симптомами заболевания являются кашель (78%), лихорадка (67%), го-

ловная боль (22%), миалгия (11%) [77]. Диапазон катаральных проявлений широкий — от небольшого ринита при легких формах до стенозирующего ларинготрахеита и острого обструктивного бронхита, являющихся причиной госпитализации детей [77, 81].

Осложнения: пневмония, обструктивный бронхит, бронхолит, ангина, инфекция мочевыводящих путей.

Диагностика

Высокоспецифичным является метод ПЦР. На основе ПЦР разработан количественный метод, позволяющий контролировать эффективность лечения [82].

Лечение

Лечение симптоматическое и патогенетическое.

Список литературы

См. 

9.2. Внебольничная пневмония у взрослых

А.И. Синопальников, О.В. Фесенко

Введение

До начала широкого клинического применения бензилпенициллина (Пенициллина G натриевой соли*) пневмония, вызываемая *Streptococcus pneumoniae* (пневмококком), являлась основной причиной смерти, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста. Здесь уместно вспомнить философское и не лишнее известное сарказма высказывание блистательного канадского интерниста прошлого Вильяма Ослера (William Osler), сравнивавшего пневмонию с надежным «лоцманом» человека на пути к его смерти.

С того времени благодаря научному прогрессу появились многочисленные антибактериальные препараты, действенные вакцины, методики респираторной поддержки, совершенствовались классические и разрабатывались новые методы диагностики. Все это не могло не сказаться на результативности диагностических и лечебных подходов к ведению больных пневмонией, что прежде всего выразилось в четырехкратном снижении смертности по сравнению со значениями этого показателя в «доантибиотическую эру».

Однако и сегодня пневмония остается в ряду наиболее актуальных болезней современного человека, занимая 4-е место в структуре смертности (после сердечно-сосудистых, cerebrovasкулярных заболеваний и злокачественных новообразований). Ежегодные экономические потери от пневмонии в Европе в основном за счет госпи-