

ГЛАВА 1. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Л.В. Колобухина, Д.Г. Солдатов

CHAPTER 1. VIRAL INFECTIONS OF THE RESPIRATORY TRACT

Liudmila V. Kolobukhina, Dmitry G. Soldatov

Памяти профессора Святослава Георгиевича Чешика

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – наиболее распространенные инфекционные заболевания человека. Основаниями для объединения их в группу служат воздушно-капельный путь передачи возбудителя и развитие ключевого патологического процесса в дыхательных путях со сходной клинической симптоматикой. Высокая заболеваемость обусловлена широким генетическим разнообразием возбудителей, непродолжительным иммунитетом и способностью ряда вирусов персистировать в организме человека.

Респираторные вирусы играют значительную роль в формировании, а в дальнейшем могут выступать важнейшими триггерами обострений бронхиальной астмы (БА), аллергических заболеваний, хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов и органов дыхания. Существует прямая связь обострений БА с ОРВИ, отмечается корреляция между сезонным подъемом заболеваемости ОРВИ и частотой госпитализаций в связи с обострением бронхиальной астмы. Наиболее ярко это проявляется у детей, но также характерно для взрослых. До 80% всех обострений БА имеют вирусную этиологию. С другой стороны, дети и подростки с аллергическими заболеваниями склонны к частым ОРВИ. Респираторные вирусы вызывают не только обострения обструктивных заболеваний бронхолегочной системы, но и могут способствовать развитию аллергии. Отмечено четкое совпадение перенесенной в раннем детском возрасте респираторной инфекции и дебюта сенситизации к аэроаллергенам. Не менее важна роль респираторных вирусов и в обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): респираторная вирусная инфекция приводит к наиболее серьезному и длительному обострению болезни, а также с большей вероятностью – к госпитализации. Изучение патофизиологических механизмов формирования вирус-индуцированных заболеваний легких остается актуальной задачей современной медицины.

Вирусы, вызывающие заболевания респираторного тракта, относятся к разным таксономическим группам, отличаются по структуре и биологиче-

ской характеристике и входят в 7 семейств: РНК-содержащие *Orthomyxoviridae* (*Influenza {A, B, C} virus*), *Paramyxoviridae* (*Pneumovirus*, *Metapneumovirus*, *Rubulavirus*, *Respirovirus*), *Picobirnaviridae* (*Rhinovirus*, *Enterovirus*), *Coronaviridae* (*Coronavirus*), а также ДНК-содержащие *Adenoviridae* (*Mastadenovirus*), *Parvoviridae* (*Bocavirus*) [1]. В настоящее время насчитывается более 200 вирусов, способных вызвать заболевания дыхательных путей, особенности клинической картины которых обусловлены тропизмом возбудителей к определенным участкам респираторного тракта (табл. 1).

Особое место в этиологической структуре ОРВИ занимает грипп, ежегодные эпидемии которого наносят значительный социально-экономический ущерб обществу – около 14,6 млрд долл. в год расходуется в мире на лечение вызванного этим вирусом заболевания и осложнений [2]. По данным Академии труда и социальных отношений, потери российской экономики от эпидемии гриппа в 2020 г. оценивались в 700 млрд руб. [3]. Согласно 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 : 100 000 населения), с сахарным диабетом (481 : 100 000) [4]. Пандемия 2009–2010 гг., вызванная вирусом гриппа А(H1N1)pdm09 свиного происхождения, была объявлена ВОЗ 11 июня 2009 г., когда заболеваемость регистрировалась уже в 73 странах мира. В РФ 1-й случай гриппа А(H1N1)pdm09, подтвержденный изоляцией вируса, был зарегистрирован 21.05.2009 у пациента, прибывшего из США [5]. Пандемический вирус, в отличие от эпидемических штаммов гриппа, обладал способностью инфицировать нижние дыхательные пути и вызывать тяжелое вирусное повреждение лег-

Таблица 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, бронхолит, пневмония	Респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, бокавирус	<i>Paramyxoviridae (Pneumovirus, Metapneumovirus); Parvaviridae (Bocavirus)</i>
Фарингит, конъюнктивит, кератит эпидемический	HAdV-A12, 18, 31; HAdV-B3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50; HAdV-C1, 2, 5, 6; HAdV-D8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51; HAdV-E4; HAdV-F40, 41	<i>Adenoviridae (Adenovirus)</i>
Фарингит, гастроэнтерит, первичная вирусная пневмония	Коронавирус человека (HCoV –NL 63, 229E NKU1); ТОРС-ассоциированный коронавирус (SARS-CoV-SARS coronavirus), БВРС-ассоциированный коронавирус (MERS-CoV-MERS coronavirus), коронавирусная инфекция COVID-19 (SARS-CoV-2)	<i>Coronaviridae (Alphacoronavirus, Betacoronavirus)</i>
Кардиопульмональный синдром	Вирусы Син-Номбре, Байо, Блэк-Крик-Кэнал, Нью-Йорк	<i>Bunyaviridae (Hantavirus)</i>

Примечание: ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром; БВРС – ближневосточный респираторный синдром.

ких вследствие смешанной $\alpha 2$ -3/ $\alpha 2$ -6-рецепторной специфичности [6]. За короткий период времени вирус с новыми антигенными свойствами распространился среди неиммунного населения 211 стран мира. Пандемический грипп ассоциировался с ростом тяжелых форм заболевания и летальности, особенно у лиц в возрасте < 40 лет и беременных [6–11]. Согласно официальным статистическим данным, в РФ с августа 2009 г. по ноябрь 2010 г. заболели гриппом 58 276 816 чел., из них в среднетяжелой форме 67,1%, в тяжелой – 12%. Подавляющее большинство заболевших относились к возрастной группе < 50 лет (97,6%), из них < 39 лет – 82,6% [12].

В настоящее время высокий уровень эпидемической опасности в мире определяют заболевания, связанные с коронавирусными инфекциями, такие как новая коронавирусная болезнь-2019 (*CoronaVirus Disease 2019 – COVID-19*) и ближневосточный респираторный синдром (*Middle East respiratory syndrome – MERS*), а также заболевания, вызванные вирусами гриппа птиц А(H5N1) и А(H7N9) [13].

Грипп

Этиология

Вирусы гриппа относятся к семейству *Orthomyxoviridae*, которое включает 3 рода: *Influenza A virus*, *Influenza B virus* и *C virus*. Эпидемическую и медицинскую значимость имеют вирусы гриппа А и В, в то время как вирус гриппа С вызывает спорадическую заболеваемость. Антигенное многообразие свойственно только вирусу гриппа А: различные его варианты по-

ражают птиц, млекопитающих и человека, регулярно вызывают эпидемии и пандемии с огромным охватом населения многих стран мира. Медленное накопление точечных мутаций в поверхностных белках вируса соответствует генетическому дрейфу, на скорость которого влияет популяционный иммунитет в системе «вирус–хозяин». Постепенно вирусная популяция выходит из-под контроля коллективного иммунитета, в результате с определенной периодичностью возникает доминирующий дрейф-вариант, что является основанием для замен в составе гриппозных вакцин. Скачкообразное изменение антигенных и других свойств вируса происходит в результате процесса реассортации, когда возникают высококонтагиозные штаммы, действие которых характеризуется быстрым вовлечением неиммунного населения многих стран мира за короткий промежуток времени. Природный резервуар вирусов гриппа А – птицы водного и околоводного комплекса [14].

Вирусы гриппа А и В имеют сферическую форму и липопротеиновую оболочку, включающую 3 вирусных белка у вируса гриппа А и 4 – у вируса гриппа В. Гемагглютинин (НА) и нейраминидаза (НА) – основные поверхностные гликопротеины оболочки вирусов гриппа, обеспечивающие его проникновение и распространение в клетках. В настоящее время известны 17 подтипов НА (в человеческой популяции циркулируют Н1, Н2, Н3) и 9 подтипов NA (у вирусов гриппа человека – N1, N2). Согласно международной номенклатуре, обозначение штамма вируса включает род, место, номер и год изоляции, серотип НА и NA. Например: А/Калифорния/7/2009(Н1N1)

pdm09, А/Виктория/361/1/(H3N2), В/Массачусетс/02/2012. HA является высокоспецифичным белком, к которому вырабатываются типоспецифические антитела. В структуре нуклеокапсида содержатся рибонуклеопротеиновые тяжи, включающие сегментированную РНК и 4 белка, что позволяет каждому сегменту вирусной РНК реплицироваться в клетке самостоятельно. Этот процесс лежит в основе образования вирусов-реассортантов внутри одного рода. Вирусы гриппа А, циркулирующие среди людей, млекопитающих и птиц, способны обмениваться генетическим материалом, в результате образуются штаммы с новыми антигенными свойствами. Все известные пандемии были вызваны штаммами-реассортантами вирусов гриппа А человека, млекопитающих и птиц.

Инфекционный процесс начинается с момента взаимодействия вируса с клеточной мембраной, когда рецепторный остаток HA1 связывается с остатком сиаловой кислоты. Характер связи между сиаловой кислотой и галактозой определяет видовую и тканевую специфичность клеточных рецепторов хозяина [15]. Этиологическим агентом пандемии 2009 г. являлся вирус-реассортант 2 генотипов вируса гриппа свиней (H1N1) – американского и евразийского, содержащий, кроме того, генетический материал от эпидемических и птичьих штаммов-предшественников. Эпидемическая ситуация в мире остается напряженной в связи с тем, что высоковирулентные вирусы гриппа птиц A(H5N1) оказались способны вызывать у людей заболевания, неуклонный рост которых наблюдается уже > 20 лет. В настоящее время заболевание регистрируется в 21 стране, общее число случаев составляет 868, из них 457 (52,6%) – с летальным исходом. Кроме того, начиная с 2013 г. у 1 568 заболевших, с летальным исходом – у 616 (39,3%), установлена этиологическая роль вируса птичьего гриппа A(H7N9) после контакта с зараженной птицей. Убедительных и документированных случаев передачи вирусов гриппа птиц от человека к человеку в настоящее время не установлено.

Эпидемиология

Вирусы гриппа А, являющиеся родоначальниками пандемического цикла, характеризуются эпидемической активностью и высокой контагиозностью. Пандемия гриппа 1918–1920 гг., в короткий срок охватившая весь мир, была самой тяжелой из четырех, возникших в XX в., по уточненным данным, умерли > 100 млн человек [16]. 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 в последующем послужил этиологическим фактором нескольких эпидемий [17]. Пандемия 1957 г. была вызвана вирусом гриппа А(H2N2), пандемия 1968 г. – субтипом H3N2. Установлено, что в обоих случаях вирусы появились в результате реассортации

генов вируса человека и птиц. В межпандемические периоды циркулируют штаммы, появившиеся в результате антигенного дрейфа с тем же подтипом гемагглютинаина. Особенности циркуляции вирусов гриппа А в биосфере и формирование природного резервуара в популяции птиц водного и околоводного комплекса, отражающие основные положения зооантропонозной теории, позволили отнести грипп, вызванный вирусом гриппа А, к типичным зооантропонозам. Вирусы гриппа В и С вызывают заболевания только у человека. Сезонные эпидемии возникают ежегодно в осенне-зимнее время, спорадическая заболеваемость может выявляться и в другие месяцы. Пути передачи гриппозной инфекции – воздушно-капельный и контактно-бытовой с аспирационным механизмом передачи возбудителя. Основным источником инфекции – больной человек; кроме того, эпидемическую опасность представляют больные с легкими формами гриппа, имеющие множественные контакты со здоровыми людьми.

Вирус гриппа A(H1N1)pdm09, вызвавший пандемию, являлся реассортантом 2 генетических линий вируса гриппа A(H1N1) свиней – американской и евразийской [18]. Установлено, что в формировании пандемического варианта вируса гриппа A(H1N1)pdm09 приняли участие и «птичьи» предшественники [19]. Вирус получил возможность распространяться в человеческой популяции в следствие смены рецепторной специфичности с $\alpha 2-3$ на $\alpha 2-6$. В результате масштабных молекулярно-генетических исследований, проведенных под руководством акад. РАН Д.К. Львова, показано, что при условиях способствующих мутации аспарагиновой кислоты на аспарагин или глицин в позиции 222 рецептор-связывающего сайта субъединицы HA1 гемагглютинаина вирус меняет специфичность с $\alpha 2-6$ на $\alpha 2-3$ и поражает нижние дыхательные пути, вызывая вирусное повреждение легких [20].

В Российской Федерации с мая по август 2009 г. регистрировали в основном «завозные» случаи заболевания, вызванные пандемическим штаммом A(H1N1)pdm09, а с сентября 2009 г. вирус активно распространился по административным территориям страны. В эпидемический процесс были вовлечены прежде всего люди молодого и среднего возраста. Высокий риск летального исхода имели беременные, дети, основная летальность регистрировалась в возрастной категории до 50 лет. К факторам серьезного риска тяжелого течения относились лица с сопутствующими заболеваниями.

Характерной особенностью последних десятилетий является одновременная циркуляция 3 вирусов гриппа – A(H1N1), A(H3N2) и В, вызывающих ежегодные подъемы заболеваемости с разной долей их активности.

Патогенез

Вирусы гриппа обладают тропностью к эпителиальным клеткам слизистой оболочки дыхательных

путей, имеющих рецепторы с $\alpha 2-6$ -аффинностью. Инфекционный процесс развивается быстро: показано, что заражение культуры клеток вирусом приводит к изменениям их ультраструктуры уже через 6 ч после инфицирования, а через 20 ч цитодеструкция достигает максимума и определяются выраженные признаки цитотоксического действия, цитоплазма клеток содержит множество вакуолей с вирионами гриппа [21].

Поражение эпителия трахеи и бронхов характеризуется процессами дегенерации, некроза и десквамацией пораженных клеток. Морфологические особенности с очагами инфильтрации в области трахеи определяются уже в первые дни болезни с максимальной выраженностью на 3–5-е сутки [22]. Вирусемия развивается вслед за репродукцией вируса к концу 1-х суток болезни. Главным звеном в патогенезе гриппа является поражение сосудистой системы, возникающее вследствие токсического действия вируса.

Одним из основных механизмов влияния вируса гриппа на сосудистую систему является образование свободных радикалов кислорода (O_2). С генерированием активных форм кислорода (АФК) связаны процессы протеолитической активности вируса гриппа, деструкцией стенок капилляров и развития отека легких. Образующиеся в процессе генерации АФК 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 является причиной возникновения геморрагических проявлений – от носовых кровотечений до геморрагического отека легких и кровоизлияний в вещество головного мозга. 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, при гриппе А(Н1N1)pdm09 – в средних, мелких бронхах, бронхиолах и альвеолах. 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, фиброзно-геморрагический трахеобронхит связан с активацией бактериальной флоры, что нередко наблюдается уже в первые дни болезни.

Выделяют 4 фазы изменений в легких [23].

1. Фаза сосудистого полнокровия: на рентгенограмме определяется двухстороннее усиление легочного рисунка за счет расширения крупных сосудистых теней.
2. Фаза интерстициального отека: присоединяется параваскулярный отек с вовлечением междольковых и альвеолярных перегородок.
3. Фаза альвеолярного отека: происходит пропотевание форменных элементов крови в альвеолы. Клинически этот период характеризуется одышкой, развитием гипоксемии, низкими показателями сатурации крови кислородом (SpO_2) и высоким риском развития вирусного повреждения легких. Как правило, картина соответствует 3–4-м суткам болезни.
4. Фаза диффузного альвеолярного отека: при рентгенографии определяются зоны отека, часто свидетельствующие о тотальном поражении легких.

Тяжелая дыхательная недостаточность при гриппе А(Н1N1)pdm09 связана с образованием блока альвеолокапиллярной мембраны, не позволяющей осуществлять транспорт O_2 [24]. Смешанная рецепторная специфичность вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 приводит к селекции вируса с выраженным пневмотропным действием. Установлена корреляционная связь между тяжестью заболевания и превышением $\alpha 2-3$ -рецепторной специфичностью по отношению к $\alpha 2-6$ [25]. Диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) выявляется в подавляющем большинстве летальных случаев в ранние сроки болезни. Фиброз ткани легких как исход ДАП определяется в более поздние сроки [22].

В основе повреждения миокарда и нервной системы лежит изменение сосудистой стенки с ее высокой проницаемостью. По мнению большинства исследователей, процесс носит инфекционно-аллергический характер, однако не исключена возможность тяжелейших летальных гриппозных миокардитов и менингоэнцефалитов [26].

Тяжелая системная воспалительная реакция при гриппе А(Н1N1)pdm09 характеризуется чрезмерной активацией иммунокомпетентных клеток с выбросом большого количества воспалительных цитокинов – интерлейкина (IL)-6, фактора некроза опухоли (TNF)- α и интерферона (IFN)- γ . В результате усугубляется повреждение сосудистой стенки, развиваются системное нарушение микроциркуляции, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови и полиорганная недостаточность. Ряд авторов подчеркивают роль Toll-подобных рецепторов (TLR)-3 в активации цитокинового профиля [27]. У пациентов с тяжелой формой гриппа высокий уровень IL-8, -10 и -15 может наблюдаться на протяжении всего заболевания [28].

Переболевший человек приобретает типоспецифический устойчивый иммунитет, который сохраняется в течение многих лет. Повторные заболевания

обусловлены вирусами гриппа с измененными антигенными свойствами.

Клиническая картина

Инкубационный период при гриппе короткий — от нескольких часов до суток. Клиническая картина характеризуется интоксикацией и симптомами поражения дыхательных путей. Начало острое (в ряде случаев возможен короткий продром) с ознобом, ломотой, общим недомоганием. Температура быстро достигает максимальных значений (39,5–40,0 °С) в течение нескольких часов в 1-е сутки болезни и, как правило, сопровождается нарастающей головной болью с локализацией в лобно-височной области. Характерны светобоязнь и ретроорбитальная боль, усиливающаяся при движении глазных яблок. Гриппу, в отличие от других ОРВИ, свойственно быстрое нарастание клинических симптомов. К началу 2-х суток, как правило, наблюдается развернутая картина болезни, в которой доминируют симптомы интоксикации: резкая головная боль, головокружение, боль в мышцах и суставах, выраженная слабость и сонливость. Могут наблюдаться ортостатические коллапсы, тошнота, рвота, менингеальные симптомы без изменения клеточного состава в спинномозговой жидкости, но всегда с признаками повышения внутричерепного давления вследствие гиперпродукции ликвора. В первые дни болезни характерен цианотичный оттенок губ, слизистых оболочек мягкого неба, задней стенки глотки, что свидетельствует о нарушении микроциркуляции и выраженной интоксикации. Температура остается высокой в течение первых 2–3 суток, затем снижается ускоренным лизисом. Продолжительность лихорадочного периода при неосложненном течении гриппа не превышает 5 суток. Как правило, в это время появляются признаки геморрагического синдрома: носовые кровотечения, петехиальные элементы на слизистой оболочке ротоглотки и коже.

Катаральные симптомы в виде заложенности носа или небольшого ринита, кашля в той или иной степени возникают у всех больных — как правило, к концу 1-х суток болезни. Характерны сухость слизистой оболочки глотки и набухание слизистой раковины носа, нередко с кровоточивостью. С первых дней болезни наблюдается яркая гиперемия слизистой оболочки ротоглотки с точечными кровоизлияниями на мягком небе. Цианотичный оттенок и зернистость в области мягкого неба, язычка и дужек являются важными диагностическими критериями в первые дни болезни, отличающими грипп от других ОРВИ. Характерен внешний вид больного: лицо гиперемировано, одутловато, определяется инъекция сосудов склер и гиперемия конъюнктив. Кашель сухой, болезненный из-за трахеита. Аускультативно в легких нередко выслушиваются сухие хрипы.

Изменение сердечно-сосудистой системы при гриппе проявляется диффузным поражением миокарда вследствие токсического действия вируса. При

аускультации сердца определяются приглушенность тонов и мягкий систолический шум на верхушке, который исчезает после нормализации температуры. Частота сердечных сокращений соответствует температуре, у части больных может выявляться брадикардия. Стойкая тахикардия, как правило, встречается у лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и является прогностически неблагоприятной. Артериальное давление чаще нормальное или умеренно сниженное. Электрокардиографические изменения (диффузное изменение миокарда, удлинение интервала *PQ*, снижение зубца *T*) имеют транзиторный характер.

Диапазон клинических проявлений со стороны нервной системы достаточно широк: от функциональных расстройств до серьезных менингитов и тяжелых менингоэнцефалитов. Функциональные нарушения проявляются вегетативно-сосудистыми симптомами: лабильностью сосудистого тонуса, признаками внутричерепной гипертензии. Симптомы поражения ЦНС чаще всего определяются на 3–7-й день заболевания, 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 гриппа, вызванного вирусом A(H1N1)pdm09, доминируют симптомы интоксикации и поражения дыхательных путей. Начало болезни острое, однако часть пациентов за 1,0–1,5 суток отмечали недомогание, першение в горле и покашливание. Повышение температуры сопровождается ознобом в 96,5%. Головная боль (82,5%) локализуется в лобно-височной области и часто сопровождается головокружением (63,2%). Ведущими симптомами являются слабость (100%), боли в суставах и мышцах (82,5%), нередко наблюдаются тошнота (40,4%) и рвота (19,3%), при осмотре — цианоз губ и слизистой оболочки мягкого неба ротоглотки (100%). Диарея в первые 2 суток отмечается у 10–60% больных. Бронхитический синдром, характерный для пандемического гриппа, проявляется болезненным из-за трахеита (77,2%) непродуктивным кашлем (96,5%).

В клинической картине гриппа, осложненного ранней пневмонией (вирусная пневмония первых 2 дней заболевания), преобладают симптомы интоксикации и синдром вирус-индуцированного острого повреждения легких (ОПЛ) с последующим развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). При КТ-легких выявляются (чаще в базальных отделах) двусторонние сливные инфильтративные затемнения, нередко — плевральный выпот. Мультидолевое поражение легких и выраженная дыхательная недостаточность (ДН) являются при-

знаками тяжелой вирусной пневмонии с высокой — в 80–100% случаев — потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и летальностью. В клинической картине на фоне ярких симптомов гриппозной инфекции усиливаются приступообразный кашель (в скудной мокроте определяются прожилки крови), одышка, артериальная гипотензия и развивается тяжелая гипоксемия. При аускультации легких дыхание ослаблено, прослушиваются множественные 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, креатинфосфокиназы, креатинина и мочевины являются маркерами неблагоприятного прогноза заболевания [29].

Вирусно-бактериальная (вторичная) пневмония, бактериальными возбудителями которой являются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и др., как правило, развивается после 5–7-го дня болезни и значительно ухудшает состояние пациентов. Присоединение бактериальной флоры в период еще активной гриппозной инфекции требует экстренной госпитализации из-за высокого риска быстрого прогрессирования болезни и перехода в тяжелую и крайне тяжелую форму. Пневмония, вызванная *S. aureus*, характеризуется высоким риском абсцедирования и летальностью до 70%.

Развитие вирусно-бактериальной пневмонии сопровождается новым подъемом температуры тела до фебрильных значений, кашель усиливается, приобретает влажный характер, часто появляются боль в грудной клетке при дыхании, образуется слизисто-гнойная мокрота с примесью крови, нарастают одышка и цианоз. При обследовании определяются укорочение перкуторного звука, ослабленное или жесткое дыхание, влажные или мелкопузырчатые хрипы. При компьютерной томографии (КТ) грудной клетки в легких выявляются пневмонические очаги с участками консолидации. Пневмонии чаще бывают очаговыми или очагово-сливными. При выявлении небольшого пневмонического очага в клинической картине преобладают симптомы, присущие гриппу, в то время как при массивном поражении легочной ткани в клинической картине доминируют признаки, характерные для пневмонии. При пневмонии у лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями сердца и легких тяжесть состояния зависит не только от выраженности общинфекционных проявлений, но и — в большей степени — от сердечно-сосудистой недостаточности. Гриппозная пневмония (третичная), развивающаяся на 3-й нед. от начала заболевания, как правило, связана с активацией грамотрицательной флоры.

Тяжелые формы гриппа сопровождаются системными сосудистыми изменениями и мультиорганным поражением, развитием полиорганной недостаточности и грубыми геморрагическими изменениями внутренних органов (геморрагический панкреатит,

геморрагический энтероколит, синдром почечной недостаточности, миокардит). Нарастающая дыхательная недостаточность, гипоксемия, острая почечная недостаточность, изменение сознания являются показаниями для лечения пациентов в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ).

Факторами риска тяжелого течения и летальности являются ожирение, беременность, особенно во 2–3-м триместрах, сопутствующие заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет.

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 (Hong Kong/97/H5N1). В этот период заболели всего 18 чел., 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 (поражения мозга, печени, почек). Продолжительность инкубационного периода колеблется от 1 до 7 дней, в среднем составляя 2–3 дня. Повышение температуры, кашель являются ранними и постоянными симптомами заболевания. Температура тела часто достигает гипертермических значений. Примерно у 1/2 больных наблюдается дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) 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 случаев заболевания людей с высоким риском смертельных исходов свидетельствуют о реальной возможности появления нового штамма вируса с высокой пандемической потенциальностью [30].

Диагностика

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

Лабораторная диагностика гриппа основывается на выявлении вирусных антигенов методами флюоресцирующих антител (МФА) и иммуноферментного анализа (ИФА), на выделении вирусов из носоглоточных смывов на культуре клеток MDCK и куриных эмбрионах с последующим подтверждением в реакции гемагглютинации (РГА) и их идентификации в реакции торможения гемагглютинирующей активности (РТГА). Широко применяется метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с целью выявления специфической РНК для вирусов гриппа типа А с последующим субтипированием в отношении А(Н1N1), А(Н1N1) pdm09, А(Н3N2), А(Н5N1) и В. Активное внедрение в практическое здравоохранение метода ОТ-ПЦР в реальном времени позволяет верифицировать диагноз гриппа в течение нескольких часов. Индикация специфических антител в парных сыворотках, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 нед., проводится в РТГА.

Лечение

В конце 2022 г. Министерство здравоохранения РФ утвердило последнюю версию клинических рекомендаций «Грипп у взрослых», разработанную Национальной ассоциацией специалистов по инфекционным болезням им. акад. В.И. Покровского (НАСИБ) и Общероссийской общественной организацией «Российское научное медицинское общество терапевтов» [31]. Лечебный алгоритм включает в себя базисную (противовирусную), патогенетическую терапию, все способы респираторной поддержки и по показаниям — антибактериальные препараты.

Противовирусную терапию следует назначать не позднее 48 ч (оптимально — 24–36 ч), что обусловлено коротким инфекционным циклом вируса гриппа и быстрым развитием патологического процесса в респираторном тракте. Химиопрепараты прямого действия — осельтамивир (Тамифлю®) и занамивир (Реленза®) — являются высокоэффективными при пандемическом гриппе (150 мг в сутки *per os* и 10 мг в сутки ингаляционно *per os* в течение 5 суток соответственно). Кроме того, для лечения гриппа успешно применяется Номидес®, зарегистрированный в РФ препарат с антинейроминидазной активностью (действующее вещество — осельтамивир), в дозировке 150 мг в сутки на 2 приема. При тяжелых формах гриппа суточные и курсовые дозы удваиваются.

Балоксавир марбоксил представляет собой пролекарство, которое в процессе гидролиза преобразуется в активный метаболит балоксавир марбоксил, обладающий действием в отношении вируса гриппа. Балоксавир марбоксил воздействует на эп-зависимую эндонуклеазу (СЕН) — специфичный для вируса гриппа фермент в полимеразной кислой субъединице комплекса вирусной РНК-полимеразы. Тем самым балоксавир марбоксил ингибирует транскрипцию генома вируса гриппа, приводя к подавлению его репликации и прекращению выделения в течение 1 суток после приема у больных без факторов риска.

IFN-α-2b и IFN-γ человеческий рекомбинантный, вводимые интраназально, а также кагоцел обладают опосредованным противовирусным эффектом в отношении вирусов гриппа и не входят в перечень лекарственных средств, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями.

Не рекомендуются для лечения гриппа производные адамантана и циклические амины (амантадин, римантадин) [32].

Методы лечения тяжелых форм гриппа подробно изложены в Клинических рекомендациях Российского респираторного общества [33] и методических рекомендациях «Алгоритмы ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа А(Н1N1): от диагностики до методов респираторной поддержки» [34, 35]. Помимо медикаментозного лечения, включающего в себя противовирусную, антибактериальную (по показаниям), глюкокортикостероидную (ГКС), муколитическую и кислородотерапию, лечение тяжелых форм гриппа, осложненных развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН), может включать в себя различные методы респираторной поддержки (неинвазивную и инвазивную ИВЛ, экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), дополнительные методы оксигенации — маневры рекрутирования, прональную позицию, высокочастотную осцилляционную вентиляцию, ингаляционный оксид азота и др.).

Проведение терапии антибактериальными препаратами системного действия (ампициллин, амоксициллин + клавулановая кислота или ампициллин + сульбактам, цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), альтернативы — фторхинолоны) рекомендовано пациентам при подозрении на развитие вирусно-бактериальной пневмонии в соответствии с утвержденными рекомендациями по ведению больных с внебольничной пневмонией.

Задачами респираторной поддержки больных с ОДН, вызванной гриппом, являются:

- коррекция нарушений газообмена (достижение парциального давления кислорода (P_aO_2) 55–80 мм рт. ст., SpO_2 88–95%);
- минимизация риска развития баро- и волюмотравмы;
- оптимизация рекрутирования альвеол;
- раннее отлучение больного от респиратора;

- проведение комплекса специальных мероприятий, направленных на ограничение риска распространения вируса от больного к персоналу и другим больным.

Для инициации респираторной поддержки при отсутствии показаний к интубации обеспечивается ингаляция O_2 через носовые катетеры или ротоносовую маску. Скорость потока 5–10 л/мин позволяет поддерживать уровень $SpO_2 > 90\%$. Необходимым условием при НИВЛ является постоянный мониторинг сатурации крови. В то же время, согласно рекомендациям Европейского респираторного общества, НИВЛ не рекомендуется в качестве альтернативы инвазивной вентиляции для больных с пневмонией и/или ОРДС, вызванными вирусом гриппа А(Н1N1)09, то есть при тяжелой гипоксемической ОДН. В период пандемии большинство пациентов с ОДН нуждались в интубации и ИВЛ. Нарушение сознания, частота дыхания (ЧД) $> 35 \text{ мин}^{-1}$, $P_aO_2 < 60 \text{ мм рт.ст.}$, уровень $SpO_2 \leq 80\text{--}90\%$ являются показанием к переходу НИВЛ на ИВЛ с использованием дыхательного объема (V_T) 6 мл/кг [18]. Рассматриваются дополнительные методы улучшения оксигенации, такие как ЭКМО, рекрутирование — приемы, направленные на расширение альвеол [36]. Вопрос применения ГКС при осложненном гриппе остается дискуссионным. По мнению большинства исследователей, назначение ГКС целесообразно лишь при тяжелой пневмонии, осложненной септическим шоком.

Рекомендуются высокие дозы N-ацетилцистеина — препарата, влияющего на звенья патогенеза ОРДС. Антимикробная терапия проводится по показаниям, согласно методическим рекомендациям по интенсивной терапии больных гриппом А(Н1N1) pdm09.

Профилактика

Принципы профилактики гриппа следующие:

- специфическая иммунопрофилактика с использованием противогриппозных 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 предэпидемический период подлежат в первую очередь лица из группы высокого риска развития осложнений: дети раннего и дошкольного возраста, люди в возрасте ≥ 65 лет и лица, имеющие в анамнезе хронические сердечно-сосудистые заболевания, заболевания дыхательных путей, хроническую почечную недостаточность.

Вакцинопрофилактика позволяет не только снизить сезонную заболеваемость (с эффективностью 50–75%), но и уменьшить риск тяжелого и осложненного течения болезни [33].

Парагрипп

Вирусы парагриппа (*Paramyxoviridae*, род *Rubulavirus* HPIV-2, HPIV-4), род *Respirovirus* (HPIV-1, HPIV-3) [37]. Эти вирусы инфицируют человека, млекопитающих, птиц и рептилий [38].

Эпидемиология

Парагрипп распространен повсеместно. Подъем заболеваемости наблюдается в осенне-весенний период, спорадические случаи регистрируются в течение года. Источником инфекции является больной человек в первые дни болезни, когда (кашель, ринит) катаральные симптомы наиболее выражены. Путь передачи — воздушно-капельный, возможен контактно-бытовой. Болеют люди всех возрастов, но больше подвержены инфицированию дети. HPIV-2 изолируется чаще в случае неосложненного течения, HPIV-3 — при осложненной форме (бронхит, пневмония) [39].

Патогенез

Репродукция вируса парагриппа происходит в цитоплазме клеток цилиндрического эпителия респираторного тракта, вызывая их деструкцию. Типичным является поражение слизистой оболочки гортани. 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. Следствиями возникшей обструкции являются гипоксия, гиперкапния, в тяжелых случаях — асфиксия. Развиваются метаболические нарушения, возникает угроза отека мозга [40].

Клиническая картина

Инкубационный период длится 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. Особенности 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 вероятен стенозирующий ларинготрахеит. Круп может развиваться в различные сроки от начала болезни — от первых часов заболевания до 2–3 суток и позднее. Характеризуется триадой симптомов — изменением тембра голоса (охриплостью), «лающим» кашлем, шумным стенотическим дыханием [41, 42].

В зависимости от выраженности клинических проявлений крупа и затруднения дыхания выделяют 4 степени стеноза гортани, степень тяжести которого определяет выраженность отека (табл. 2). У детей раннего возраста тяжелый стеноз гортани (II–III степени) может развиваться на ранних стадиях 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. Для раннего ее возникновения характерны выраженный токсикоз и нередко тяжелое течение.

Диагностика

Лабораторная диагностика основывается на выявлении вирусных антигенов методами ПЦР, МФА, выделением вирусов из носоглоточных смывов на культуре клеток *Hep-2* с последующим подтверждением в РГА (реакция гемагглютинации с эритроцитами морской свинки) и их идентификации в РТГА, реакции связывания комплемента (РСК) и реакции нейтрализации (РН). Оценку динамики специфических антител в парных сыворотках, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 дня, проводят в РТГА и РСК.

Лечение

Противовирусная терапия включает Ингавирин[®], Арбидол[®]. При высокой температуре тела рекомендуются жаропонижающие средства — парацетамол, ибупрофен в возрастных дозировках. Для улучшения носового дыхания используются сосудосуживающие назальные капли и спреи. Широко применяются препараты, стимулирующие мукоцилиарный клиренс: амброксол, а также флуимуцил, обладающий антиоксидантными и антитоксическими свойствами.

Таблица 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 суток
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 ($P_aCO_2 > 45$ 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 цифр. 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.)

Примечание: P_aO_2 — парциальное давление кислорода; P_aCO_2 — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови.

ми, и др. В случаях осложнения парагриппа крупом у детей лечебную помощь оказывают в специализированном отделении, оборудованном парокислородными камерами. Существенное место в лечении крупа принадлежит ГКС (ингаляционно в виде аэрозоля или парентерально у тяжелых больных), оказывающим противовоспалительное и противоотечное действие.

Коронавирусная инфекция

Этиология

Первый коронавирус человека HCoV-B814 (*Coronaviridae*, *Coronavirus*) был выделен в 1965 г. D. Tyrrell и M. Bynoe от больных с гриппоподобными симптомами. Согласно современной токсонимической классификации, все известные коронавирусы человека и животных разделены на 4 рода: *Alpha*-, *Beta*-, *Gamma*- и *Delta-coronavirus*. Коронавирусы человека – HCoV-229E (*Alphacoronavirus*) и HCoV-OC43 (*BetaCoV-1-Betacoronavirus 1*) широко распространены и вызывают легкие и среднетяжелые заболевания. Особое место занимает род *Betacoronavirus*, в который входят опасные возбудители летальных пневмоний – SARS-CoV и MERS-CoV [43, 44].

Эпидемиология

Коронавирусная инфекция регистрируется в течение всего года, подъем заболеваемости – зимой 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 [45–47]. 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 [48].

В ноябре 2002 г. в китайской провинции Гуандун впервые было выявлено и описано Карлом Урбани ранее неизвестное заболевание – тяжелый острый респираторный синдром (*Severe acute respiratory syndrome* – SARS). Весной 2003 г. был установлен этиологический агент – вирус SARS, относящийся к семейству коронавирусов [49]. Его природный резервуар – летучие мыши [50]. Предполагается, что в человеческую популяцию SARS-CoV проник от мелких диких млекопитающих (гималайских циветт), мясо которых жители Юго-Восточной Азии употребляют в пищу [51]. По данным ВОЗ, на август 2003 г. в 30 странах мира было зарегистрировано 8 422 случая заболевания.

Наиболее широкое распространение SARS-ассоциированное заболевание получило в странах

Юго-Восточной Азии (Китае, Гонконге, Тайване, Сингапуре, Вьетнаме) и в Северной Америке (США, Канада). Случаи заболевания SARS зарегистрированы также в странах Европы (Франции, Германии, Италии, Ирландии, Румынии, Испании, Швейцарии, Великобритании), Южной Америки (Бразилии), в Японии, Малайзии, Таиланде и Южной Африке. Наибольшее количество заболевших зарегистрировано в Китае, Сингапуре и Канаде [43].

Первый случай MERS был зарегистрирован в конце марта 2012 г. в Иордании – больной вернулся после посещения Саудовской Аравии [10]. Летальность составила 36,4%, к началу 2013 г. повысившись до 41,2%, а в мае того же года – уже до 64,4%. Основная заболеваемость (95% всех подтвержденных случаев) наблюдалась в восточной части Саудовской Аравии. «Завозные» случаи были выявлены и в других странах Ближнего Востока (Иордании, Катаре, ОАЭ), а также Северной Африки (Тунисе), в странах Европы (Франции, Германии, Италии, Великобритании). По заключению экспертов Международного комитета по таксономии вирусов, возбудитель MERS получил название MERS-CoV и место в таксономической системе вирусов [52, 53].

В мае 2015 г. в Республике Корея возникла вспышка, началом которой считают случай заболевания мужчины 68 лет, прибывшего из Бахрейна и Саудовской Аравии, где он находился с 18 апреля по 8 мая того же года. Вспышка развивалась как внутрибольничная, что объясняется особенностями системы здравоохранения в стране [52]. Быстрому распространению MERS-CoV способствовали такие факторы, как тесный и длительный контакт с другими пациентами отделений и медицинским персоналом, что создавало условия для вторичного инфицирования.

Природный резервуар MERS-CoV – летучие мыши, которые выделяют вирус со слюной, мочой, фекалиями. Механизм передачи – воздушно-капельный, не исключается воздушно-пылевой, также возбудитель может присутствовать не только в слюне, но и в рвотных массах, моче и других биологических материалах. Особой опасности подвергаются медицинские работники, контактирующие с больным в период, наиболее опасный эпидемиологически. Вирус стабилен в фекалиях при комнатной температуре, чувствителен к современным дезинфицирующим средствам. Летальность составляет 4–10%, причем 60% всех летальных исходов приходится на медицинских работников.

31 декабря 2019 г. ВОЗ была проинформирована об обнаружении случаев пневмонии, вызванной неизвестным возбудителем, а 3 января 2020 г. китайские службы сообщили о 44 случаях пневмонии в городе Ухань провинции Хубэй. Патоген оказался новым коронавирусом (ныне известным как SARS-CoV-2), который ранее не обнаруживался среди человеческой популяции. Новый возбудитель проявил высокую контагиозность и патогенность, в связи

с чем уже в начале марта 2020 г. ВОЗ признала пандемию новой коронавирусной болезни (COVID-19). Особенности SARS-CoV-2 и вызываемого им заболевания будут рассмотрены в главах 3.1–3.6 данного раздела.

Патогенез

Возбудитель передается аэрозольным, фекально-оральным и контактным путями. Как правило, коронавирусы вызывают поражение верхних дыхательных путей и ЖКТ. Показана нейротропность вируса, имеются сообщения о выделении его 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 [43].

При тяжелой форме коронавирусной инфекции (пневмонии) возбудитель вызывает диффузное повреждение альвеол. Нарушается целостность их стенок, повышается проницаемость альвеолокапиллярной мембраны, регулирующей водно-электролитный и газовый обмен. Альвеолы содержат лейкоциты, эритроциты, продукты разрушения клеточных элементов. Клинически это соответствует картине ОРДС [56]. Характерной особенностью в первые дни развития ОРДС является наличие гиалиновых мембран и повреждение альвеоцитов I типа. Разрушение сурфактанта, выстилающего альвеолы и бронхиолы, приводит к спадению альвеол, что еще больше нарушает газообмен. Развиваются гипоксия, артериальная гипоксемия, ОРДС.

Основной патогенетический механизм развития остро повреждения легких заключается в пропотевании плазмы и клеток крови в альвеолы и интерстиций легких. Возникающая воспалительная инфильтрация в легких носит мультифокальный характер с тенденцией к слиянию и приводит к формированию фиброзных рубцов в легочной ткани.

Входными воротами вируса SARS-CoV-2 чаще всего являются дыхательные пути человека и эпителиоциты желудка и кишечника, где возбудитель прикрепляется к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)-2. Повреждение эпителия дыхательных путей сопровождается развитием клиники ОРВИ, а последующее распространение вируса в организме сопряжено с повреждением многочисленных органов и тканей, несущих на своей поверхности аналогичные рецепторы (альвеолоциты II типа, эндотелиоциты сосудов, сердце, головной мозг и другие). Патологический каскад развития вирусного воспаления сопровождается выраженной цитокиновой реакцией, которая может становиться самостоятельной причиной дальнейшего повреждения органов и тканей. Т. н. цитокиновый шторм представляет собой опасный для жизни системный воспалительный синдром, проявляющийся в виде повышения уровня циркулирующих цитокинов и гиперактивации иммунных клеток. Таким обра-

зом, ведущими клиническими синдромами заболевания становятся инфекционный (ОРВИ, пневмония и др.), иммуновоспалительный (цитокиновая реакция) и синдром гиперкоагуляции вследствие развития эндотелиита. Более подробно особенности новой коронавирусной болезни рассматриваются в соответствующей главе настоящего руководства.

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, сухой кашлем. При объективном обследовании отмечается гиперемия и отек слизистой оболочки носа, гиперемия слизистой задней стенки глотки.

Температура тела, как правило, нормальная. Продолжительность болезни составляет 5–7 дней. У части больных (9–24%) наблюдается 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 [55, 56] и пожилых людей. Особое значение имеют факторы риска развития тяжелых форм заболевания, среди которых на первое место выходят артериальная гипертензия и сахарный диабет.

COVID-19 протекает наиболее часто в виде ОРВИ легкого течения (> 80% наблюдений), а также пневмонии, ОРДС, сепсиса, септического шока, ДВС-синдрома, тромбозов, тромбоэмболии [57]. Ее клинической особенностью является полиорганность поражения ввиду прямого цитопатического действия вируса на многочисленные органы и ткани, имеющие рецепторы к рецептору АПФ-2, частое развитие выраженной цитокиновой реакции (цитокинового шторма), эндотелиита с увеличением риска микротромбозов и тромбоэмболических осложнений, формирование длительного постковидного состояния. Особенности клинической симптоматики новой коронавирусной болезни описаны в соответствующей главе данного руководства.

Диагностика

Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции включает детекцию РНК вируса посредством ОТ-ПЦР-теста в биологическом материале (крови, моче, назальном секрете). Этот метод особенно важен для ранней диагностики MERS и SARS. Изоляция вируса проводится методом биопробы на моделях клеточных культур VERO или MDCK. Тестирование антител проводится методом иммуно-

ферментного анализа (ELISA), используются также РСК и РНГА, позволяющие определить диагностические титры антител уже на 5-е сутки после инфицирования (РНГА).

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция

Этиология

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ; HRSV – *human respiratory syncytial virus*) относится к семейству *Paramyxoviridae* (подсемейство *Paramyxovirinae*), роду *Pneumovirus*. Цикл репродукции происходит в цитоплазме с прикрепления вируса к клеточной поверхности и слиянии 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 [58].

Эпидемиология

В мире ежегодно регистрируются 64 млн случаев РСВ-инфекции [59]. РСВ-заболевание встречается повсеместно, регистрируется в течение всего года с наиболее высокими показателями заболеваемости в холодное время. Как правило, отмечается двухволновый 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. Пациент заразен в течение 5–7 дней. Болеют в основном дети, большинство из которых инфицируются РСВ уже к 2–4 годам; в возрасте 5–10 лет специфические антитела обнаруживаются у 63–75% обследованных [60–63].

Факторами риска тяжелого течения РСВ-инфекции являются недоношенность при рождении (≤ 35 нед.), бронхолегочная дисплазия, врожденный порок сердца, а также возраст до 6 мес. К эпидемиологическим рискам относятся многодетная семья, посещение детских учреждений, отсутствие грудного вскармливания [64]. РСВ-инфекция является одной из самых опасных для детей в возрасте до 5 лет (данные ВОЗ на 16.04.2010). В семейных очагах РСВ-инфекция развивается у 30% взрослых. Риск развития тяжелой формы заболевания повышен

у лиц старшего возраста, отягощенных 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, развивается гипоксемия, гиперкапния и респираторный ацидоз. В возникновении пневмонии важную роль играет активизация бактериальной флоры. Примерно у каждого 5-го ребенка в раннем возрасте РСВ-заболевание протекает с явлениями бронхолита и пневмонией, из которых у 50% выражен астматический компонент [65, 66].

РСВ является основным этиологическим фактором развития бронхолита у детей раннего возраста [67]. Предшествующими исследованиями [68] продемонстрировано, что бронхолит является самым существенным фактором риска развития не только БА, но и атопии вообще у детей в возрасте до 3 лет. Риск оказывается максимальным в случае отягощенного аллергологического семейного анамнеза, при наличии в роду БА, курении матери, повышенном уровне общего IgE в сыворотке крови. У взрослых пациентов РСВ может влиять на формирование длительно сохраняющейся гиперреактивности бронхов, угнетение системы интерферона (IFN)- γ , усиление синтеза IL-4 и иммуноглобулина (Ig) E [69]. В 2020 г. академиком РАН А.В. Караулову и М.Р. Хаитову, также изучавшим иммунопатологические реакции на фоне РСВ и предложившим использовать механизм интерференции РНК для их коррекции, была вручена Премия им. И.И. Мечникова [70].

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

Большое значение в патогенезе хронизации РСВ-инфекции имеют состояние иммунитета и цитокиновый статус больных. РСВ обладает иммуносупрес-

сивным действием, вызывает иммунопатологические реакции за счет длительной циркуляции иммунных комплексов [71]. Выраженное снижение активности Т-супрессоров, длительное, > 10 дней, определение специфических IgM, низкий уровень IgG к концу 3–4 нед. заболевания создают условия для персистенции вируса и формирования хронической инфекции. Тяжелое течение инфекции у пожилых связано с увеличением числа повторных эпизодов заболевания и преобладанием иммунного Т-хелперного ответа (Th) 2-го типа. 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 неблагоприятным из-за высокого риска формирования в дальнейшем атопии и БА. 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 пациентов после трансплантации органов, ВИЧ-инфицированных и стариков. У взрослых заболевание протекает относительно легко и ограничивается областью верхних отделов респираторного тракта с преобладанием катаральных симптомов (назофарингита, ларингита). Наиболее частым симптомом является кашель — непродуктивный в первые дни болезни, затем приобретающий влажный характер, появляется мокрота.

У детей раннего возраста чаще наблюдается вовлечение в процесс нижних дыхательных путей: бронхолиты и пневмонии. Заболевание начинается с ринофарингита, на 2–3-й день появляются признаки поражения нижних дыхательных путей с развитием бронхита и бронхолита. Возникает синдром острой бронхиальной обструкции. Тяжесть состояния больного в этот период определяет нарастающая дыхательная недостаточность. 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 бронхолита характерно обилие мелкопузырчатых влажных и крепитирующих хрипов. Характерен коробочный оттенок перкуторного звука из-за развившейся эмфиземы.

Одышка (при ЧД 60–80 мин⁻¹), как правило, может быть отнесена к смешанному типу с преоб-

ладанием экспирации и 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%) [72]. 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 [73].

При развитии пневмонии состояние больных ухудшается: повышается температура до фебрильных цифр, нарастают ДН и цианоз, увеличиваются печень и селезенка, в периферической крови определяются лейкоцитоз и высокая СОЭ. Частым осложнением (в 40% случаев) 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 РСВ.

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

Диагностика

Лабораторная диагностика РСВ-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 непрямом МФА.

Лечение

Этиотропная терапия включает в себя противовирусные препараты. У детей раннего возраста применяется рибавирин в ингаляционной форме; широкое его использование ограничено из-за серьезных побочных эффектов. При отсутствии обструктивного синдрома проводится симптоматическое лечение, включая прием муколитических и отхаркивающих средств у больных с вязкой, трудноотделяемой мокротой.

Важной задачей лечения является обеспечение адекватной оксигенации крови посредством прямой ингаляции O₂, а также мероприятий, направленных на улучшение проходимости дыхательных путей. Основные лечебные мероприятия при острой бронхиальной обструкции предполагают:

- 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 показаны ГКС, оказывающие противовоспалительное и противоотечное действие. ГКС 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 ГКС-терапии определяется состоянием больного и стойкостью обструктивного синдрома. Патогенетически обосновано применение диуретиков быстрого действия с целью уменьшения отека слизистой оболочки бронхов и улучшения бронхиальной проходимости.

Оптимальным вариантом поддержания функционального состояния слизистой оболочки дыхательных путей и разжижения секрета является пребывание ребенка в камере в условиях кислородного аэрозоля и применения медикаментозных аэрозольных ингаляций с 50–60%-ным содержанием O_2 и 100%-ной влажностью. Продолжительность 1 ингаляции – 30–60 мин, повторяется 3 раза в день. Проводится инфузионная терапия (10%-ный раствор глюкозы с электролитами). Кроме того, вводят внутривенно эуфиллин, сердечные гликозиды, преднизолон или дексаметазон, фуросемид за 30 мин до инфузионной терапии. Лечение тяжелых форм, осложненных пневмонией, включает в себя антибактериальную терапию.

Дети, перенесшие РСВ-заболевание с обструктивным синдромом, нуждаются в диспансерном наблюдении. Выздоровление наступает в 72% случаев, в 15% – развивается рецидивирующий обструктивный бронхит, а в 10% – БА [73].

Профилактика

Для иммунопрофилактики рекомендуется Синагис® у детей из групп высокого риска. Препарат вводят внутримышечно в дозировке 15мг/кг. Проводятся 5 инъекций с интервалом 1 мес. в течение сезонного подъема заболеваемости. Для лечения РСВ-инфекции не используется.

Метапневмовирусная инфекция

Этиология

НМРВ – *human metapneumovirus* относится к роду *metapneumovirus* семейства *Paramyxoviridae*, был идентифицирован как новый тип метапневмовируса человека в 2001 г. в Нидерландах [74]. Известны 2 эволюционные линии (А и В), близкие по нуклеотидным и аминокислотным последовательностям [75]. В период одного эпидсезона оба генотипа, как правило, циркулируют одновременно.

Эпидемиология

В настоящее время получены данные о циркуляции НМРВ в человеческой популяции не менее

50 лет [76]. В Италии 3-летний госпитальный мониторинг в когорте пациентов с гриппоподобным заболеванием показал, что доля метапневмовирусной инфекции варьировала от 7 до 43% [77]. Наиболее восприимчивы дети раннего возраста: у детей до 3 лет антитела выявлены у 60%, а к 5 годам – у 100% [78].

Патогенез

Патогенез НМРВ-инфекции у человека изучен недостаточно. При экспериментальной инфекции у хомяков и хлопковых крыс в ответ на репликацию вируса продуцируются НМРВ-нейтрализующие антитела в высоких титрах. Показана персистенция вируса в легких мышей линии BALB/c в течение нескольких недель после инфицирования на фоне циркулирующих антител [79]. Исчезновение вируса из легких отмечалось к концу 2-го мес., однако РНК определялась в легочной ткани в течении 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 удлиняться до 5–6 дней. Заболевание характеризуется широким диапазоном клинических проявлений от иннаппарантных 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 искусственной вентиляции легких. НМРВ играет определяющую роль в развитии БА [77, 80]. Кроме того, описан случай тяжелого энцефалита у ребенка с НМРВ-инфекцией [81].

У взрослых больных НМРВ-инфекция, как правило, протекает в виде ОРВИ. Однако у пожилых возможны бронхиты и пневмонии, осложненные дыхательной недостаточностью.

Диагностика

Высокоточным методом детекции НМРВ в биологическом материале (носоглоточные смывы, бронхоальвеолярный лаваж) является ОТ-ПЦР. Описаны количественные методы ПЦР в режиме реального времени, позволяющие провести амплификацию и детекцию агента менее чем за 2 ч [82]. Серологическим подтверждением перенесенного заболевания (ретроспективный метод) является 4-кратное и более повышение титров антител при непрямом иммунофлюоресцентном анализе с использованием НМРВ-инфицированных клеток. В последнее время разработаны варианты иммуноферментного метода (ELISA) для детекции антител к НМРВ.

Лечение и профилактика

Лечение патогенетическое и симптоматическое (см. раздел о лечении РСВ-инфекции).

Риновирусная инфекция

Этиология

Риновирусы HRV-(A–C) принадлежат к роду *Rhinovirus* сем. *Picornaviridae*, содержат более 100 серотипов [83]. Впервые выделены в 1960 г. *D.A. Tyrrell* из назальных смывов больных ОРВИ [84].

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 дошкольных учреждениях. Пути передачи возбудителя – воздушно-капельный и контактный (например, через игрушки и другие 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, они же выполняют адсорбционную функцию. В состав слизи входят факторы неспецифической защиты – муцин, лизоцим, оказывающие бактерицидное действие, и лактоферрин, имеющий бактериостатический эффект, и опсонины, обеспечивающие усиление фагоцитоза. На внедрение патогена быстро активируется механизм неспецифического иммунитета: мукоцилиарный клиренс, нейтрофилы и макрофаги, мигрирующие к воротам инфекции [85].

Макрофаги, содержащиеся в назальном секрете, выделяют противовоспалительные цитокины IL-1, -6 и -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 секреторные иммуноглобулины А (sIgA), которые локализуются под эпителиальной мембраной и представляют собой 1-ю линию защиты организма; sIgA связываются с вирусными или бактериальными патогенами и блокируют возможность их адгезии к клеткам эпителия, предотвращая начало инфекционного процесса. Патогены, нейтрализованные sIgA, легко удаляются за счет мукоцилиарного клиренса [85, 86].

При развитии инфекционного процесса неспецифическая местная защита снижается: уменьшается мукоцилиарный транспорт, снижается продукция sIgA, т. е. создаются условия, позволяющие вирусу противостоять мукоцилиарному клиренсу и активизироваться. Нарушаются мукорегуляция 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 пе-

риод назальный секрет приобретает слизистый или слизисто-гнойный характер. К числу бактериальных патогенов, осложняющих риновирусную инфекцию, относятся *S. aureus*, *H. influenzae*, различные штаммы *S. pneumoniae*, *Klebsiella sp.*, *Moraxella sp.*, *Neisseria sp.*

Клиническая картина

Инкубационный период длится 1–3 дня, реже до 6 дней. Заболевание начинается с недомогания и легкого познабливания. С первых часов появляются заложенность носа, многократное чихание и обильное серозное отделяемое, нарушается 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 определяется 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 (> 2 нед.) в результате присоединения бактериальной флоры выделения из носа приобретают слизисто-гнойный характер, что может свидетельствовать о начинающемся остром синусите. В ряде случаев, особенно у детей, заболевание может осложняться пневмонией [87], БА [88], описано течение с летальным исходом [89]. На смену традиционному восприятию риновирусной инфекции как достаточно легкой и быстротечной приходит новое понимание ее роли в этиопатогенезе бронхолегочных заболеваний. Известно, что ~ 50% обострений БА у детей и взрослых связаны с риновирусной инфекцией. По данным *L. Ren et al.*, риновирусная инфекция диагностировалась методом ПЦР бронхоальвеолярных смывов у 10% взрослых больных с внебольничной пневмонией и ОРВИ, причем в 83% случаев определялся тип А, а наиболее тяжело клинически протекал тип А21, при котором 2 пациента с тяжелой пневмонией скончались [90]. В исследовании *М.А. Бичуриной и др.* было продемонстрировано, что среди 1 013 взрослых пациентов, госпитализированных в эпидемиологический сезон в инфекционный стационар, у 51 больного методом ПЦР была подтверждена риновирусная инфекция, протекавшая в большинстве случаев в среднетяжелой форме и имевшая осложненное, в т. ч. пневмонией, течение [91]. При этом риновирусная инфекция занимала 1-е место (40%) среди негриппозных причин вирусного поражения респираторного тракта у обследованных пациентов.

Диагностика

Высококочувствительным 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 проводится с применением противовирусных препаратов и симптоматических средств. Специфическая профилактика не разработана.

Аденовирусные инфекции

Этиология

Аденовирусы относятся к ДНК-содержащим вирусам семейства *Adenoviridae*. У человека они вызывают острую, хроническую и латентную инфекцию. Аденовирусы HAdV-A и HAdVB обладают онкогенным потенциалом [92].

Семейство *Adenoviridae* включает 101 вирус и состоит из 4 родов: *Mastadenovirus*, *Atadenovirus*, *Aviadenovirus* и *Siadenovirus*. В зависимости от гемагглютинирующей активности аденовирусы человека (*Mastadenovirus*) делятся на 7 групп – А, В, С, D, Е, F и G, включающие 68 серотипов.

Аденовирусы, изолированные от человека, играют различные роли в инфекционной патологии. Так, 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, 43–47) [92, 98].

Эпидемиология

Аденовирусные заболевания распространены повсеместно, регистрируются в течение всего года с сезонным подъемом в зимне-весенний период. Известны крупные вспышки фарингоконъюнктивной 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 семей-

ных очагах происходит главным образом фекально-оральным путем, при передаче же вируса среди военнослужащих основным является респираторный путь [93, 99].

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 фарингоконъюнктивной лихорадки (3, 7, 14 серотипы), у детей младшего возраста – острый фарингит (серотипы 1, 2, 3, 5, 6, 7). Среди новобранцев нередко вспышки ринофарингитов, вызванных серотипами аденовирусов 3, 4, 7, 14, 21 и кератоконъюнктивита, связанного с серотипами 8, 11 и 19. Коклюшеподобный синдром детей раннего возраста вызван серотипом 5, острый геморрагический синдром – серотипом 11.

Латентные вирусы изолируют, как правило, от больных с острым и хроническим тонзиллитом [93, 99]. Многие аденовирусы вызывают гастроэнтерит [94, 96]. Аденовирус HAdV-B7 выделен из мозга ребенка, умершего от пневмонии [92, 98], доля его в этиологической структуре составляет 6,9% у детей, 2,9% – у взрослых (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 день – при латентной [95].

В результате цитопатического действия аденовируса в эпителиальных клетках развиваются дегенеративные процессы: клетки округляются, отмечается пикноз и рексис ядра с образованием внутриядерных включений; в тяжелых случаях наблюдается некроз эпителия. Скорость прогрессирования изменений в клетках пропорциональна длительности инкубационного периода [98].

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 (миндалин, 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 отягощающую 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 — мезадениты [99].

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 [98].

Клиническая картина

Диапазон клинических проявлений весьма широк — 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 составляет в среднем 6 дней, при фарингоконъюнктивальной лихорадке — 2–3 дня, при эпидемическом кератоконъюнктивите — в среднем 9 дней (3–22 дня).

Основными клиническими формами являются ринофаринготонзиллит, фарингоконъюнктивальная лихорадка, вирусная пневмония, эпидемический кератоконъюнктивит. К особенностям течения аденовирусной инфекции относятся выраженный экссудативный компонент и последовательное появление клинических симптомов в процессе заболевания, которое, как правило, характеризуется длительной субфебрильной температурой, наличием симптомов фарингита, трахита и бронхита. Кроме того, развивается ринит с обильным серозным отделяемым. Из-за гипертрофии лимфоидной ткани в глотке и отека, продолжительного по времени, у детей возможна 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 2 симптома. Конъюнктивит во всех случаях начинается как односторонний, в дальнейшем, особенно у взрослых, может возникнуть и с другой стороны. Процесс бывает катаральным, фолликулярным и пленчатым [94, 99].

Начало болезни внезапное, у части пациентов температура тела повышается до 39–40 °С, в других случаях бывает невысокой или 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 и отечная, 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 пациентов возникают с первых дне болезни, причем лакунарная и фолликулярная ангины могут протекать в сочетании с респираторным синдромом или быть единственным 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.

Осложнениями являются 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 РСК и РН. Оценку динамики специфических антител проводят в парных сыворотках крови, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 нед.

Лечение

Противовирусное лечение включает Ингавирин® и Арбидол® в возрастной дозировке, проводится патогенетическая и симптоматическая терапия, при осложнениях применяют антибактериальные препараты [100].

Бокавирусная инфекция

Бокавирус человека (*Human bocavirus* – HBoV) впервые изолирован в Швеции в 2005 г. у детей с заболеваниями дыхательных путей [101]. Вирус ДНК-содержащий, относится к семейству *Parvaviridae*, подсемейству *Parvavirinae*, роду *Bocavirus*. Является вторым парвовирусом, патогенным для человека, и распространен повсеместно [102].

Пики заболеваемости регистрируются весной и осенью. Источник заражения – больной человек. Бокавирусная инфекция чаще наблюдается у детей в возрасте до 3 лет (как правило, смешанная) [103, 104]. Заболевание характеризуется развитием острого обструктивного бронхита. Течение болезни, как правило, среднетяжелое (83,8%), тяжелая форма регистрируется в 4,3% случаев [103]. В литературе описан случай выделения HBoV из бронхоальвеолярного лаважа взрослой пациентки с тяжелой пневмонией [102, 105].

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%), головная боль (22%), миалгия (11%) [106]. Диапазон катаральных проявлений широкий – от небольшого ринита при легких формах до стенозирующего ларинготрахеита и острого обструктивного бронхита, являющихся причиной госпитализации детей [107–109].

Осложнениями выступают пневмония, обструктивный бронхит, бронхиолит, ангина, инфекция мочевыводящих путей.

Диагностика

Высокоспецифичной является ПЦР, на основе которой разработан количественный метод, позволяющий контролировать эффективность лечения [110].

Лечение

Лечение включает в себя противовирусные препараты, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Литература

1. Колобухина Л.В., Львов Д.К. Вирусные инфекции дыхательных путей // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 531–542.
2. <http://23.rosпотреbnadzor.ru/content/427/12501>.
3. <https://www.pravda.ru/news/economics/1320333-flu>.
4. Neuzil K.M., Reed Z.W., Mitchel F.F., Grittin M.R. Influenza – associated morbidity in young and middle – aged vomeu. JAMA 1999; 281: 901–907.
5. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ от 24.05. 2009

№ 2452) первого штамма A/Moscow/01/2009 (H1N1) sw1 подобного свиному A(H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве. Вopr. вирусол. 2009; 54(6): 10–14.

6. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Пандемический грипп A(H1N1) pdm09 // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 542–554.

7. Al Hajr S. McIntosh K. The first influenza pandemic of the 21st century. Ann. Saudi Med. 2010; 30: 1–10.

8. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа A(H1N1)v в России. Вопросы вирусологии. 2010; 55(3): 4–9.

9. Fisman D.N., Savage R., Gubbay J. et al. Older age and reduced likelihood of 2009 H1N1 virus infection. N. Engl. Med. 2009; 361(20): 2000–2001.

10. Hancock K., Veguilla V., Lu X. et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 1945–1952.

11. Свистунова Н.В., Баранова И.П., Зыкова О.А. и др. Сравнительный анализ клинических особенностей гриппа A(H1N1) и гриппа B у госпитализированных больных. Инфекционные болезни. 2013; 11(1): 27–32.

12. <http://www.minzdravsoc.ru/health/flu/37> от 03/02/2011.

13. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(avian-and-other-zoonotic\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic)).

14. Каверин Н.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Ортомиксовирусы // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 307–314.

15. Колобухина Л.В., Львов Д.К., Бурцева Е.И. Грипп // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 532–541.

16. Oxford J.S., Hockley D.J. Orthomyxoviridae. In: Animal virus structure. London, 1987. 213–232.

17. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.И. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2003. 184–214.

18. Львов Д.К., Малышев Н.А., Колобухина Л.В. и др. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом A/H1N1 sw1: клиника, диагностика, лечение: метод. рек. М.: Департамент здравоохранения Москвы, 2009.

19. Zimmer S.M., Bueke D.S. Historical perspective – emergence of influenza A(H1N1) viruses. New Engl. J. Med. 2009; 361: 279–285.

20. Львов Д.К. Эволюция возбудителей новых и возвращающихся вирусных инфекций в Северной Евразии – глобальные последствия // Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций Материалы научной конференции. М., 2011. 5–16.

21. Зарубаев В.В. и др. Этиотропное действие препарата Ингавирин® при экспериментальной гриппозной инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа А(Н1N1)2009. Пульмонология. 2010; Приложение. Грипп А/Н1N1: уроки пандемии: 26–31.
22. Черняев А.Л., Поминальная В.М., Самсонова В.М. Пандемия гриппа А(Н1N1)2009г.: эпидемиология, клиника, патологическая анатомия. Пульмонология. 2010; Приложение. Грипп А/Н1N1: уроки пандемии: 47–52.
23. Исаков В.А. Тяжелые формы гриппа (клиника и система этапного лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996. 18–19.
24. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия легких при гриппе А(Н1N1), по данным аутопсий. Пульмонология 2010; 1: 5–11.
25. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Пандемический грипп А(Н1N1) pdm09 // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 542–554.
26. Богомоллов Б.П., Молькова Т.Н., Девяткин А.В. Сердечно-сосудистая система при гриппе. Острые респираторные заболевания и сердце. Москва.
27. Хаитов Р.М., Игнатова Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М., 2002.
28. Голохвастова Н.О. Особенности современного течения гриппа А(Н1N1)pdm09. Клиническая медицина 2012; 6.
29. Чучалин А.Г., Колобухина Л.В. Грипп Н1N1swl: клинические аспекты, диагностический алгоритм и стратегия лечения // Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально-значимых инфекций. Материалы научной конференции (24 февраля 2011г.). М., 2011. 17–30.
30. Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Птичий грипп А(Н5N1) // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 552–577.
31. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых». Министерство здравоохранения РФ, 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/749_1.
32. Авдеев С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа А(Н1N1). Пульмонология 2010; приложение: 32–46.
33. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. Пульмонология 2014; 5: 11–19. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19.
34. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Власенко А.В. и др. Методические рекомендации по интенсивной терапии больных тяжелой высокопатогенной вирусной инфекцией (мет. рекомендации № 37) / под ред. Е.А. Евдокимова и др. М., 2009.
35. Авдеев С.Н., Зайцев А.А., Жданов К.В. и др. Алгоритмы ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа А/Н1N1: от диагностики до методов респираторной поддержки. Методические рекомендации. Consilium Medicum. 2022; 24(12): 843–850. doi: 10.26442/20751753.2022.12.202015.
36. Kacmarek R.M. Strategies to optimize alveolar recruitment. Curr. Opin. Crit. Care Med. 2001; 7: 15–20.
37. Каверин Н.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Парамиксовирусы // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 192–197.
38. Venn-Watson S., Rivera R., Smith C.R. et al. Exposure to novel Pfrainflueuza virus and clinical relevance in 2 Bottlenose dolphin (Tursiops truncatus) populations Emerg. Infect. Dis. 2008; 14(3): 397–405.
39. Karron R.A., Collins P.R. Parainfluenza virus. In: Fields Virology / eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 1449–1496.
40. Дрейзин Р.С., Астафьева Н.В. Острые респираторные заболевания. М.: Медицина, 1991. 52–67.
41. Диагностика и лечение острых стенозирующих ларингитов и ларинготрахеобронхитов при острых респираторных вирусных инфекциях у детей: методические рекомендации. М., 1987.
42. Колобухина Л.В., Львов Д.К. Парагрипп // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 571–580.
43. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. Лечащий врач. 2013; 10: 49–54.
44. Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Отряд Nidovirales // Вирусы и вирусные инфекции. Руководство по вирусологии / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 205–208.
45. Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Коронавирусы (Coronaviridae) // Вирусы и вирусные инфекции. Руководство по вирусологии / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 211–218.
46. Румель Н.Б., Мурадян А.Я., Осидак Л.В. и др. Сероэпидемиологическое изучение коронавирусной инфекции у детей и взрослых Санкт-Петербурга. Журн. микробиол. 2004; 4: 26–31.
47. Gagneur A., Vallet S., Talbot P.J., et al. Outbreaks of human Coronavirus in a pediatric and neonatal intensive care unit. Emerg. J. Pediatr. 2008; 167: 1427–1434.
48. Principi N., Bosis S., Esposito S. Effects of Coronavirus infections in children. Emerg. Infect. Dis. 2010; 16(2): 183–188.
49. Coronavirus never before seen in humans in the cause SARS. www.who.int/mediacentre/release/2003/pr31/en/print.html.
50. Lau S.K., Woo P.C., Li K.S. et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus – like virus in Chinese horseshoe bats. Proc. Natl. Acad. Sci., USA 2005; 102: 14040–14045.
51. Wang J.T., Sheng W.H., Fang C.T. et al. Clinical manifestations, laboratory findings and treatment aut-

- comes of SARS patients. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10(5): 818–824.
52. Bermingham A., Chand M.A., Brown C.S. et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred the United Kingdom from the Middle East, September, 2012. *Euro Surveill.* 2012; 17(40): 1–9.
53. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Эпидемическая вспышка ближневосточного респираторного синдрома в республике Корея (май – июль 2015 г.): причины, динамика, выводы. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2015; 3: 25–29.
54. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2015; 2: 94–98.
55. Talbot H.K., Crowe J.E., Edwards K.M. et al. Coronavirus infection and hospitalizations for acute respiratory illness on young children. *J. Med. Virol.* 2009; 81: 853–856.
56. Chan J.F., Lau S.K., Woo P.C. The emerging novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. The ‘knows’ and ‘unknowns’. *J. Formos. Med. Assoc.* 2013; 112(7): 372–381.
57. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версия 17 от 14.12.2022. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf.
58. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 192–197.
59. www.who.int/vaccine-research/diseases/ari/en/print.html.
60. Everard M.L. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children. *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* 2006; 6(1): 56–61.
61. Нотарио Дж., Таточенко В., Учайкин В. и др. Эпидемиология респираторно-синцитиального вируса у детей в возрасте ≤ 2 лет, госпитализированных с инфекцией нижних дыхательных путей в Российской Федерации. *EuroPaediatrics – 2009, Moscow*, 3–6 July, 2009, R 410.
62. Black C.P. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care* 2003; 48: 209–231.
63. Дрейзин Р.С., Астафьева Н.В. Острые респираторные заболевания. М.: Медицина, 191. 52–67.
64. Arnold S.R., Wang E.E., Law B.J. et al. Variable morbidity of respiratory syncytial virus infection in patients with underlying lung disease: a review of the PICNIC RSV database. *Pediatr. Infect. Dis J.* 1999; 18: 866–869.
65. Gottschalk J., Zbinden R., Kacmp J.L. et al. Dissermination of respiratory syncytial virus subgroup A u B by reverse transcription – ПСК. *J. Clin. Microbiol.* 1996; 34(1): 41–43.
66. Pollack F., Teng M., Collins P. et al. A role for immune complex in enhanced PSV Disease. *J. Exp. Med.* 2002; 196: 859–865.
67. Царев С.В., Хаитов М.Р. Роль респираторных вирусов при бронхиальной астме. *PMЖ.* 2009; 2: 136.
68. Sigurs N., Vjarnason R., Sigurbergsson F., Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at the 7. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1501–1507.
69. Солдатов Д.Г. Вирусиндуцированная бронхиальная астма // Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар, 1997. Т. 2. 83–117.
70. Хаитов М.Р., Акимов В.С., Файзулов Е.Б. и др. Разработка новых подходов к созданию анти-вирусных препаратов. Сообщение №1: подавление репродукции респираторно-синцитиального вируса методом siRNA. *Физиология и патология иммунной системы* 2007; 9: 8–13.
71. Durbin J., Ionson T., Durbin R.K. et al. The role of IFN in RSV pathogenesis. *J. Immunol.* 2002; 10: 2944–2952.
72. Gorbach N., Bartlett S., Blacklock J. *Infection diseases.* Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998.
73. Чешик С.Г., Вартанян Р.В. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение. *Детские инфекции.* 2004; 1: 43–46.
74. Van den Hoogen B.G., de Jong J.C., Groen J. et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat. Med.* 2001; 7: 719–724.
75. Колобухина Л.В., Львов Д.К. Метапневмовирусная инфекция // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 584–586.
76. Казулина И.С., Самсыгина Г.А., Исаева Е.И. и др. Метапневмовирусные инфекции у детей. *Педиатр. журн.* 2009; 88(5): 58–62.
77. Namelin M.E., Aded Y., Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 983–990.
78. Albuguerge M.C.M., Pena G., Varella R.B. et al. Novel respiratory virus infections in Children, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(5): 806–808.
79. Kuypers J., Wright N., Corey L. et al. Detection and quantification of human Metapneumovirus in pediatric specimens by real-time RT-PCR. *J. Clin. Virol.* 2005; 33: 290–305.
80. Englund J.A., Boeckh M., Kuypers J. et al. Fatal human Metapneumovirus infection in stem-cell transplant recipients. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 344–349.
81. Schildgen O., Glatzel T., Geikowshi T. et al. Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11(3): 467–470.
82. Henrickson K.J. Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23(Suppl.1): 6–10.

83. Львов Д.К. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА, 2013. 586–588.
84. Дрейзин Р.С., Астафьева Н.В. Острые респираторные заболевания. М.: Медицина, 1991. 52–67.
85. Полевщиков А.В., Рязанцев С.В. Преимущества местной иммунотерапии в лечении и профилактики ринофарингитов. Леч. вр. 2002; 7–8: 68–70.
86. Mackay I.M. Human Rhinoviruses: the cold wars resume. *J. Clin. Virol.* 2008; 42: 297–320.
87. Xiang Z., Ionzalez R., Xie Z. et al. Human rhinovirus group C infection in children with lower respiratory tract infection. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(10): 1665–1667.
88. Khetsuriani N., Lu X., Teagru W.Z. et al. Fatal respiratory infections associated with Rhinovirus ant break Vietnam. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(11): 1793–1796.
89. Kiang D., Yagi S., Kantardjieff K.A. et al. Molecular characterization of a variant Rhinovirus from an outbreak associated with uncommonly high mortality. *J. Clin. Virol.* 2007; 38: 227–237.
90. Ren L., Yang D., Ren X., Li M. et al. Genotyping of human rhinovirus in adult patients with acute respiratory infections identified predominant infections of genotype A 21. *Sci Rep.* 2017; 7: 41601. doi: 10.1038/srep41601.
91. Бичурина М.А., Волощук Л.В., Го А. и др. Особенности клинического течения риновирусной инфекции у госпитализированных взрослых больных в эпидемический сезон 2017–2018 гг. *Журнал инфектологии.* 2020; 12(4): 19–22. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-19-22.
92. Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Аденовирусы // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 144–150.
93. Дрейзин Р.С., Жданов В.М. Аденовирусная инфекция. М., 1962.
94. Колобухина Л.В., Львов Д.К. Аденовирусная инфекция // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 592–595.
95. Benko M. Adenoviruss. Pathogenesis. In: *Encyclopedia of virology* / eds. B.W.J. Mahy, M.H.V. van Regenmortel. 3rd ed. Oxford: Elsevier, 2008. V. 1. 24–29.
96. Jones M.S., Harrach B., Ganac R.D. et al. New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. *J. Virol.* 2007; 81: 5978–5984.
97. Simila S., Ylikorkala O., Wasz-Hockert O. Tyre 7 adenovirus pneumonia. *J. Pediatr.* 1971; 79: 605–611.
98. Яцьшина С.Б., Агеева М.Р., Воробьева Н.С. и др. Арбовирусы в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций в Москве в 2004–2014 гг. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2015; 5: 50–57.
99. Кетиладзе Е.С. Аденовирусные заболевания // Вирусные болезни человека / под ред. А.Ф. Билибина. М.: Медицина, 1967. 120–138.
100. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. *Справочник поликлинического врача.* 2010; 9: 1–6.
101. Allander T., Taani M.T., Bjerkner A. et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. 848–850.
102. Львов Д.К. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА, 2013. 172–179.
103. Горелов А.В., Швец Е.С., Кондратьева Е.А. и др. Клинические особенности бокавирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни.* 2008; 6(4): 11–15.
104. Кондратьева Т.Ю., Швец Е.Ю., Евсеева Е.А. и др. Эпидемиологические аспекты бокавирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни.* 2008; 2(6): 10–16.
105. Capfer B., Vehreschild I., Corsely O. et al. Severe pneumonia and human Bocavirus in adult. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(10): 1614–1616.
106. Bastiaen N., Brandt K.L., Dust K. et al. Human Bocavirus infection, Canada. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(5): 848–850.
107. Козулина И.С., Самсыгина Г.А., Исаева Е.И. и др. Бокавирусы в этиологии респираторных заболеваний у детей раннего и дошкольного возраста. *Дет. инф.* 2009; 8 (3): 13–16.
108. Козулина И.С., Самсыгина Г.А., Исаева Е.И. и др. Бокавирус – новый инфекционный агент в этиологии острых респираторных заболеваний в детском возрасте. *Педиатрия.* 2009; 88(6): 31–54.
109. Вартанян Р.В., Швецова Ю.В., Бунин С.В. и др. Бокавирусная инфекция у детей раннего возраста. *Дет. инф.* 2010; 3: 10–14.
110. Au X.W., Duan Z.J., Qi Z.Y. et al. Human bocavirus infection. Peoples Republic of China. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 165–168.

Информация об авторах

Колобухина Людмила Васильевна – д. м. н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 193-04-68; e-mail: lkolobuchina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5775-3343>)

Солдатов Дмитрий Германович – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)