



Российское респираторное общество

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО
КРАТКОЕ ИЗДАНИЕ



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЗОТАР-Медиа»

УДК 616.24
ББК 54.12
П88

*Краткое издание национального руководства
рекомендовано Российским респираторным обществом
и Ассоциацией медицинских обществ по качеству*

П88 Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание /
под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. —
800 с.

ISBN 978-5-9704-2445-2

В книге обсуждаются общие и частные вопросы пульмонологии, даются рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний органов дыхания.

В подготовке издания в качестве авторов и рецензентов участвовали ведущие сотрудники ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, ЦНИИ туберкулеза РАМН, Института иммунологии ФМБА России, Санкт-Петербургского государственного университета, Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и других медицинских учреждений страны.

Сокращенная версия руководства включает всю основную информацию, необходимую врачу для непрерывного последипломного образования.

Предназначено терапевтам, пульмонологам, студентам старших курсов вузов, интернам, ординаторам, аспирантам.

УДК 616.24
ББК 54.12

Авторы, редакторы и издатели руководства предприняли максимум усилий, чтобы обеспечить точность представленной информации, в том числе дозировок лекарственных средств. Учитывая постоянные изменения, происходящие в медицинской науке, мы рекомендуем уточнять дозы лекарственных средств по соответствующим инструкциям. Пациенты не могут использовать эту информацию для диагностики и самолечения.

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Коллектив авторов, 2013
© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», 2013
© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2013

ISBN 978-5-9704-2445-2

Глава 6

Вирусные инфекции дыхательных путей

Введение

Острые респираторные вирусные заболевания являются неконтролируемыми инфекциями, что связано с антигенной изменчивостью прежде всего вирусов гриппа и отсутствием вакцинопрофилактики при других ОРВИ. Заболевания объединены в одну группу ОРВИ на основании единого воздушно-капельного механизма передачи возбудителя и развития основного патологического процесса в респираторном тракте больного со сходными клиническими симптомами.

Вирусы, вызывающие острые респираторные заболевания, относятся к разным таксономическим семействам, различаются по структуре и биологической характеристике. Патогенные для человека респираторные вирусы таксономически входят в пять вирусных семейств [РНК-содержащие: *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Coronaviridae*; ДНК-содержащие: *Adenoviridae*, представленные семью родами (*Influenzavirus*, *Paramyxovirus*, *Pneumovirus*, *Rhinovirus*, *Enterovirus*, *Coronavirus*, *Mastadenovirus*), *Parvoviridae* (*Bocavirus*)].

В настоящее время насчитывается более 200 охарактеризованных вирусов, вызывающих заболевания респираторного тракта, особенности клинической картины каждого из них обусловлены тропизмом вирусов к определенным участкам дыхательных путей (табл. 6.1). Репликация и репродукция вирусов гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиального, рино- и коронавирусов ограничивается респираторным трактом, аденовирусы и энтеровирусы размножаются как в респираторном, так и в желудочно-кишечном тракте, нередко с проникновением в ЦНС.

В последние годы у больных людей были изолированы и идентифицированы ранее не известные вирусы из семейств *Parvovirus* (бокавирус — HBoV), *Paramyxovirus* (метапневмовирус человека — hMPV) и три коронавируса, вызывающие тяжелое поражение нижних отделов респираторного тракта, в том числе и тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС). Репликация и репродукция вирусов гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиального, рино- и коронавирусов ограничиваются респираторным трактом, аденовирусы и энтеровирусы размножаются также в желудочно-кишечном тракте, нередко проникая в ЦНС.

Таблица 6.1. Вирусные заболевания респираторного тракта

Основные симптомы поражения респираторного тракта	Вирусы	Семейство (род)
Ринит, фарингит	Риновирусы	<i>Picornaviridae</i> (<i>Rhinovirus</i>)
Ринофарингит	Энтеровирусы (Коксаки A21; B1, 3, 4, 5; ЕСНО-вирусы 4, 8, 20 и др.)	<i>Picornaviridae</i> (<i>Enterovirus</i>)
Геморрагический конъюнктивит	Энтеровирус 70, Коксаки A24, ЕСНО-вирус 7	<i>Picornaviridae</i> (<i>Enterovirus</i>)
Трахеит, ринофарингит	Грипп А, В, С	<i>Orthomyxoviridae</i> (<i>Influenzavirus A, B, C</i>)
Геморрагический отек легких	Грипп А, В. Вирус гриппа А птиц H5N1	<i>Orthomyxoviridae</i> (<i>Influenzavirus A, B</i>)
Ларингит	Парагрипп 1–4	<i>Paramyxoviridae</i> (<i>Paramyxovirus</i>)
Бронхит, бронхиолит, пневмония	Респираторно-синцитиальный. Метаневмовирус. Бокавирус	<i>Paramyxoviridae</i> (<i>Pneumovirus, Metapneumovirus</i>); <i>Parvaviridae</i> (<i>Bocavirus</i>)
Фарингит, конъюнктивит, кератит эпидемический	HAдV-A12, 18, 31. HAдV-B3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50. HAдV-C1, 2, 5, 6. HAдV-D8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–49, 51. HAдV-E4. HAдV-F40, 41	<i>Adenoviridae</i> (<i>Adenovirus</i>)
Фарингит, гастроэнтерит, коронавирусная «атипичная» пневмония	Коронавирусы. Коронавирус SARS-CoV	<i>Coronaviridae</i> (<i>Coronavirus</i>)
Мононуклеоз, фарингит	Вирус Эпштейна–Барр	<i>Herpesviridae</i> (<i>Lymphocryptovirus</i>)
Кардиопульмонарный синдром	Син-Номбре	<i>Bunyaviridae</i> (<i>Hantavirus</i>)

В последние годы эпидемическая ситуация в мире характеризуется увеличением числа случаев инфицирования людей вирусами гриппа птиц: А (H5N1), А (H7N7), А (H9N2). Пандемия 2009–2010 гг. была вызвана вирусом, являющимся реассортантом свинных вариантов вируса гриппа А (H1N1).

Грипп

Код по МКБ-10

- J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа.
- J11 Грипп, вирус не идентифицирован.

Этиология

Вирусы гриппа относятся к семейству *Orthomyxoviridae*. Вирусы гриппа А и В имеют два поверхностных гликопротеина, обладающих гемагглютинирующей (HA) и нейраминидазной (NA) активностью. В настоящее время известны 17 подтипов гемагглютинина (у человека известны три подтипа — H1, H2, H3) и 9 подтипов нейраминидазы (у вирусов гриппа человека N1, N2).

Вирусы гриппа А широко циркулируют в природе, инфицируют не только человека, но и многие виды млекопитающих и птиц, главным образом водного и околородного комплекса. Все вирусы, циркулирующие среди людей, домашних и диких животных, способны к обмену генетическим материалом в процессе реассортации. Примерами преодоления межвидового барьера являются случаи инфицирования людей вирусами гриппа А (H1N1) pdm09, А (H5N1), А (H9N2), А (H7N7), А (H7N3).

Эпидемиология

Наибольшее эпидемическое значение имеют вирусы гриппа А из-за их уникальной способности к антигенной изменчивости, в результате которой появились штаммы, вызвавшие в XX в. три пандемии гриппа (1918, 1957 и 1968 гг.) и одну эпидемию, близкую по масштабу к пандемии (1977 г.).

Вирусы гриппа А, являющиеся родоначальниками пандемического цикла, характеризуются эпидемической активностью и высокой контагиозностью. В межпандемический период в человеческой популяции циркулируют эпидемические штаммы, появившиеся в результате точечных мутаций в структуре вирусного генома, прежде всего его поверхностных белков (антигенный дрейф). Эпидемические штаммы являются вариантами ранее циркулировавшего вируса гриппа с тем же подтипом гемагглютинина.

Характерной особенностью последних двух десятилетий является социркуляция всех трех вирусов гриппа: А (H1N1), А (H3N2) и В, вызывающих ежегодные подъемы заболеваемости с разной долей активности. 11 июня 2009 г. ВОЗ официально объявила о начале новой пандемии, которая вызвана вирусом гриппа А (H1N1) pdm09, являющегося реассортантом двух генетических линий вируса гриппа А (H1N1) свиней — американской и европейской. В течение эпидсезонов 2009–2010 и 2010–2011 гг. пандемический вирус гриппа А (H1N1) pdm09 практически полностью вытеснил штаммы А (H1N1) и А (H3N2), однако уже в эпидсезоне 2011–2012 гг. был практически вытеснен обычными эпидемическими штаммами.

Сезонные эпидемии возникают ежегодно зимой, спорадическая заболеваемость выявляется и в другие месяцы. Основной источник инфекции — больной человек, эпидемическая опасность которого коррелирует с выраженностью катаральных симптомов, а также больные с легкими и интранзальными формами болезни.

В результате перенесенного заболевания приобретает типоспецифический иммунитет, повторные заболевания обусловлены заражением штаммами вируса гриппа с новыми антигенными свойствами.

Патогенез

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

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

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

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

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

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

В основе поражения нервной системы лежат циркуляторные расстройства. Нарушение проницаемости сосудов, токсического влияния вируса на рецепторы сосудистого сплетения мозга вызывают гиперсекрецию спинномозговой жидкости с развитием синдрома внутричерепной гипертензии и отека мозга. В основе сложного комплекса функциональных расстройств нервной системы лежит поражение ее вегетативного отдела, а также зоны промежуточного мозга (гипоталамус, гипофиз) как области

наиболее высокой васкуляризации, выполняющей нейровегетативную, нейроэндокринную и нейрогуморальную регуляцию. При аутопсии наблюдаются полнокровие сосудов головного мозга, набухание и обширные геморрагии мозговых оболочек, отек мозговой ткани. Патоморфологическая картина характеризуется наличием лимфомоноцитарных инфильтратов вокруг мелких и средних вен, гиперплазией глиальных элементов и очаговой демиелинизацией, что свидетельствует о токсико-аллергической природе патологического процесса в центральной нервной системе при гриппе.

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

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

Клиническая картина

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

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

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

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

Катаральные симптомы в виде заложенности носа или небольшого ринита, кашля бывают в той или иной степени у всех больных и возникают, как правило, к концу 1-х суток болезни. Кашель сухой, мучительный из-за характерного для гриппа трахеита. Аускультативно в легких нередко выслушиваются сухие хрипы.

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

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

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

Диапазон клинических проявлений со стороны нервной системы достаточно широк: от функциональных расстройств до серозных менингитов и тяжелых менингоэнцефалитов. Функциональные нарушения, как правило, проявляются вегетативно-сосудистыми симптомами: лабильностью сосудистого тонуса, признаками внутричерепной гипертензии. Симптомы по-

ражения ЦНС чаще всего определяются на 3–7-й день болезни, когда на фоне общемозговых симптомов (головная боль, рвота) появляются клонико-тонические судороги и изменение сознания от заторможенности до глубокой комы. Выявляются очаговая симптоматика, стволовые симптомы с парезами черепных нервов, двигательными нарушениями по проводниковому типу. В отдельных случаях возможны миелитические симптомы и явления полирадикулонейропатии.

Пандемический вариант вируса гриппа А (H1N1) pdm09 (2009–2010 гг.), в отличие от эпидемических вариантов, циркулирующих в последние годы, вызывал наиболее высокую заболеваемость среди лиц молодого возраста, инфицировал нижние дыхательные пути и вызывал быстро прогрессирующую пневмонию и острую дыхательную недостаточность. Способность пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09 инфицировать нижние дыхательные пути связана со смешанной рецепторной специфичностью и повышенной аффинностью к $\alpha 2$ -3-сиалозидам. Основная заболеваемость регистрировалась среди лиц до 50 лет, из которых около 80% были в возрасте 20–39 лет; люди старше 60 лет были вовлечены в пандемию в меньшей степени, что обусловлено наличием у них вируснейтрализующих антител к вариантам субтипа H1N1. В то время как при эпидемическом гриппе 90% летальных случаев приходится на лиц старше 60 лет, при пандемическом гриппе такой же уровень летальности отмечался среди лиц младше 60 лет. Факторами риска тяжелого течения и летальности являлись ожирение, беременность в III триместре и сопутствующие заболевания: болезни сердца и сосудов, сахарный диабет, болезни легких, алкоголизм.

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

Пневмонии являются наиболее грозным осложнением гриппа. В настоящее время выделяют три типа пневмонии: первичную вирусную, вирусно-бактериальную и пневмонию после 14-го дня от начала заболевания, как правило, связанную с грамотрицательной микрофлорой.

В клинической картине гриппа, осложненного ранней пневмонией (вирусная пневмония первых двух дней заболевания), преобладают симптомы интоксикации и синдром вирусиндуцированного острого повреждения легких (ОПЛ) с последующим развитием ОРДС. Мультифокальное поражение легких и выраженная ДН являются признаками тяжелого осложнения вирусной пневмонии ОПЛ/ОРДС и характеризуются высокой потребностью в искусственной вентиляции легких (80–100%) и летальностью до 60%. В клинической картине на фоне ярких симптомов гриппозной инфекции усиливается и приобретает приступообразный характер кашель, в скудной мокроте определяются прожилки крови, появляются одышка, артериальная гипотензия, развивается тяжелая гипоксемия. При рентгенографии выявляются (чаще в базальных отделах) двусторонние сливные инфильтративные затемнения, нередко — плевральный выпот. При аускультации легких дыхание ослаблено, прослушиваются крепитирующие хрипы, $S_pO_2 < 90\%$. 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 были маркерами неблагоприятного прогноза заболевания.

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

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

Грипп, вызванный вирусом гриппа птиц А/Н5N1

В мае 1997 г. в Гонконге от 3-летнего ребенка, умершего от пневмонии, осложненной синдромом Рея, был выделен вирус, идентифицированный как вирус А (Hong Kong/97/H5N1). В этот период заболели всего 18 человек, 6 из них умерли. Вспышка заболевания среди населения в Гонконге по времени совпала с эпи-

зоотией среди домашней птицы, вызванной вирусом гриппа птиц А (H5N1) 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. Это подтвердило данные о возросшей патогенности вируса. По данным ВОЗ на июль 2008 г., в 15 странах мира зарегистрировано 607 больных гриппом, вызванным высококовирулентным вирусом А (H5N1), 358 (60%) из которых умерли.

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

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

Диагностика

Лабораторная диагностика гриппа основывается на выявлении вирусных антигенов методом флюоресцирующих антител, иммуноферментным анализом (ИФА); выделении вирусов из носоглоточных смывов на культуре клеток MDCK и куриных эмбрионах с последующим подтверждением в реакции гемагглютинации и их идентификации в реакции торможения гемагглютинирующей активности (РТГА). Широко применяется метод ОТ-ПЦР для выявления специфической РНК для вирусов гриппа типа А с последующим субтипированием в отношении А (H1N1),

A (H1N1) pdm09, A (H3N2), A (H5N1) и B. Активное внедрение в практическое здравоохранение метода ОТ-ПЦР в реальном времени позволяет верифицировать диагноз гриппа в течение нескольких часов. Индикацию специфических антител в парных сыворотках, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 нед, проводят в РТГА.

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

Лечение

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

Профилактика

Принципы профилактики гриппа:

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

- санитарно-гигиенические и оздоровительные мероприятия.

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

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

Парагрипп

Этиология

Вирусы парагриппа человека относятся к семейству *Paramyxoviridae*.

Эпидемиология

Источником инфекции служит больной человек в первые 2–3 дня болезни. Путь передачи воздушно-капельный. Болеют люди всех возрастов, но наиболее восприимчивы дети раннего возраста.

Парагриппозная инфекция распространена повсеместно. Спорадические случаи регистрируются в течение всего года, подъем заболеваемости — в осенне-весенний период.

Патогенез

Репродукция вируса парагриппа происходит в цитоплазме клеток цилиндрического эпителия респираторного тракта, вызывая их деструкцию. Типично поражение слизистой оболочки гортани — отек и набухание. Сужение просвета гортани обусловлено отеком слизистой оболочки, воспалительной клеточной инфильтрацией, гиперсекрецией слизистых желез и скоплением экссудата. Характер воспаления может быть катаральным, катарально-гнойным, фибринозно-гнойным и язвенно-некротическим. Следствием возникшей обструкции являются гипоксия, гиперкапния, а в тяжелых случаях — асфиксия. Развиваются метаболические нарушения и угроза отека мозга.

Клиническая картина

Инкубационный период 2–7 дней (чаще 3–4 дня). Заболевание начинается постепенно с катаральных симптомов и характеризуется медленным (в течение 2–3 дней) повышением температуры

Окончание табл. 6.2

Степень стеноза гортани	Критерии диагностики
IV степень (асфиксия, терминальная стадия)	Выраженные признаки дыхательной недостаточности. Дыхание поверхностное с нарушением ритма. Общий цианоз. Явления капилляростаза. Температура тела падает до нормальных или субнормальных значений. Дыхание в легких едва прослушивается. Тенденция к брадикардии. Кома. Гипоксемия ($P_aO_2 < 50$ мм рт.ст.). Гиперкапния ($P_aCO_2 > 70$ мм рт.ст.)

тела, не превышающей субфебрильных значений. Особенность лихорадочного периода заключается в более длительной и менее высокой, чем при гриппе, температуре. Длительность лихорадки у детей колеблется от 1 до 14 дней, у взрослых от 1 до 8 дней. Головная боль и слабость наблюдаются у большинства больных, но выражены умеренно.

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

В зависимости от выраженности клинических проявлений крупа и затруднения дыхания выделяют четыре степени стеноза гортани (табл. 6.2).

Таблица 6.2. Классификация синдрома крупа

Степень стеноза гортани	Критерии диагностики
I степень (компенсированная стадия)	Затруднение дыхания на вдохе, втяжение яремной ямки усиливается при беспокойстве или физической нагрузке. Цианоза нет. Гипоксемии нет или она незначительна ($P_aO_2 > 70$ мм рт.ст.). Гиперкапнии нет. Продолжительность стеноза — от нескольких часов до 1–2 сут
II степень (субкомпенсированный стеноз, стадия неполной компенсации)	Дыхание шумное с участием 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

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

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

Диагностика

Лабораторная диагностика основывается на выявлении вирусных антигенов методом ПЦР, флуоресцентного анализа, выделением вирусов из носоглоточных смывов на культуре клеток Нер-2 с последующим подтверждением (реакция гемагглютинации с эритроцитами морской свинки) и их идентификации в РТГА, РСК, РН. Оценка динамики специфических антител в парных сыворотках, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 дня, проводят в РТГА и РСК.

Лечение

Противовирусная терапия: ингавирин (90 мг/сут в течение 5 сут). Симптоматическое: при высокой температуре тела рекомендуют жаропонижающие средства — парацетамол, ибупрофен в возрастных дозировках. Для улучшения носового дыхания используются сосудосуживающие назальные капли и спреи. Широко применяются препараты, стимулирующие мукоцилиарный клиренс: амброксал, а также флуимуцил, обладающий антиоксидантными и антиоксидантными свойствами. В случаях осложнения парагриппа крупом у детей лечебную помощь оказывают в специализированном отделении, оборудованном парокислородными палатками. Существенное место в лечении крупа принадлежит глюкокортикоидам (ингаляционно в виде аэрозоля или парентерально у тяжелых больных), оказывающим противовоспалительное и противоотечное действие.

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция Этиология

Респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) относится к семейству *Paramyxoviridae*, роду *Pneumovirus*.

Эпидемиология

РС-вирусное 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 и часто совпадает с эпидемией гриппа, что приводит к формированию смешанных форм инфекции. Продолжительность эпидемического подъема РС-вирусного заболевания 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. Больной заразен в течение 5–7 дней. Болеют в основном дети, большинство из которых инфицируются РС-вирусом уже к 2–4 годам, в возрасте 5–10 лет специфические антитела обнаруживаются у 63–68% обследованных. В семейных очагах РС-вирусная инфекция развивается у 30% взрослых.

Наиболее тяжело заболевание протекает у детей первого года жизни. Группу риска по развитию тяжелой формы заболевания составляют лица старших возрастных групп, отягощенные хроническими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Патогенез

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

При патоморфологическом исследовании в средних и мелких бронхах выявляются сосочкообразные разрастания эпителия, группирование их в многоядерные конгломераты, утолщение межальвеолярных перегородок. Антигены РС-вируса обнаруживаются в циркулирующих мононуклеарных лейкоцитах. В тяже-

лых случаях у больных с выраженной иммуносупрессией антиген вируса определяется в печени, почках, миокарде.

Большое значение в патогенезе хронизации РС-вирусной инфекции имеют состояние иммунитета, цитокиновый статус больных, отсроченная или смешанная продукция. РС-вирус обладает иммуносупрессивным действием, вызывает иммунопатологические реакции за счет длительной циркуляции иммунных комплексов. Выраженное снижение активности Т-супрессоров, длительное, более 10 дней, определение специфических иммуноглобулинов IgM, низкое содержание IgG к концу 3–4-й недели заболевания создают условия для персистенции вируса и формирования хронической инфекции. Тяжелое течение инфекции у пожилых связано с увеличением числа повторных эпизодов заболевания и преобладанием Th₂ типа иммунного ответа. У детей на фоне иммунопатологических реакций содержание специфических IgG снижено, что препятствует элиминации вируса и способствует длительному течению болезни. Высокая активность Th₂-опосредованных реакций (высокий уровень IgE, IgA в крови) у детей раннего возраста является прогностически неблагоприятным из-за высокого риска формирования в дальнейшем атопии и астмы. Сывороточные и секреторные антитела продуцируются в ответ на инфекцию, как правило, в низких титрах и не защищают от реинфекции.

Клиническая картина

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

У детей раннего возраста чаще наблюдается вовлечение в процесс нижних дыхательных путей: 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 бронхиолита характерно обилие мелкопузырчатых влажных и крепитирующих хрипов. Характерен коробочный оттенок перкуторного звука из-за развившейся эмфиземы.

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

При рентгенологическом обследовании выявляются 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.

При развитии пневмонии состояние больных ухудшается — повышается температура до фебрильной, нарастают дыхательная недостаточность, цианоз, увеличены печень и селезенка, в периферической крови лейкоцитоз, высокая СОЭ. Частым осложнением (40%) является острый средний отит, развивающийся в результате обструкции евстахиевой трубы. Длительность заболевания зависит от его формы и тяжести. Летальность среди госпитализированных составляет 0,5–1,5%. При синдроме внезапной детской смертности в легких на аутопсии обнаруживается РС-вирус.

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

Диагностика

Лабораторная диагностика РС-вирусной инфекции включает изоляцию возбудителя на культуре клеток, индикацию антигена или РНК в назофарингеальных смывах либо аспирата методами флюоресценции, ПЦР, ИФА и определение нарастания титра специфических антител в динамике болезни в РСК.

Лечение

Этиотропная терапия включает ингавирин (90 мг/сут в течение 5 сут), а также рибавирин (в ингаляционной форме) у детей раннего возраста. Более широкое применение рибавирина ограничено из-за серьезных побочных эффектов.

При отсутствии обструктивного синдрома применяются симптоматические средства. При наличии у больного кашля с вязкой, трудноотделяемой мокротой рекомендуются муколитические и отхаркивающие средства.

Важной задачей является обеспечение адекватной оксигенации крови посредством прямой ингаляции кислорода, а также мероприятий, направленных на улучшение проходимости ды-

хательных путей. Основные лечебные мероприятия при острой бронхиальной обструкции, исходя из патогенеза дыхательной недостаточности, включают:

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

При тяжелом обструктивном синдроме в качестве неотложной терапии показано применение ГКС, оказывающих 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, 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% содержанием кислорода и 100% влажностью. Продолжительность одной ингаляции 30–60 мин, повторяется 3 раза в день. Проводится инфузионная терапия (10% раствор глюкозы с электролитами). Кроме того, вводятся внутривенно эуфиллин, сердечные гликозиды, преднизолон или дексаметазон, фуросемид за 30 мин до инфузионной терапии. Лечение тяжелых форм, осложненных пневмонией, включает антибактериальную терапию.

Дети, перенесшие РС-заболевание с обструктивным синдромом, нуждаются в диспансерном наблюдении. По нашим данным, выздоровление наступает в 72% случаев, в 15% — развивается рецидивирующий обструктивный бронхит, а в 10% — бронхиальная астма.

Профилактика

Не разработана.

Метапневмовирусная инфекция

Этиология

Метапневмовирус человека (HMPV) и метапневмовирус птиц (APV) образуют род *Metapneumovirus* в подсемействе *Pneumovirinae* семейства *Paramyxoviridae*.

Эпидемиология

Эпидемиологический мониторинг HMPV, проведенный во многих странах, показал, что вирус циркулирует в человеческой популяции не менее 50 лет. Наиболее активно он циркулирует

с марта по июнь и с сентября по декабрь. Наиболее восприимчивы дети раннего возраста. У детей 3 лет антитела обнаруживаются в 60%, к 5 годам — 100% случаев, однако возможна реинфекция при новых вариантах вируса.

Патогенез

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

Клиническая картина

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 требуют срочной госпитализации. Развивающаяся дыхательная недостаточность в ряде случаев требует искусственной вентиляции легких. HMPV играет определяющую роль в развитии бронхиальной астмы. Кроме того, описан случай тяжелого энцефалита у ребенка с HMPV-инфекцией.

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

Диагностика

Высокоточным методом идентификации HMPV в биологическом материале (носоглоточные смывы) является ПЦР. Описаны количественные методы ПЦР в режиме реального времени, позволяющие провести амплификацию и детекцию агента менее чем за 2 ч.

Серологическим подтверждением перенесенного заболевания (ретроспективный метод) является 4-кратное и большее повышение титров антител при непрямом иммунофлюоресцентном анализе с использованием HMPV-инфицированных клеток. В последнее время разработаны варианты иммуноферментного метода (ELISA) для детекции антител к HMPV.

Лечение и профилактика

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

Риновирусная инфекция

Этиология

Род *Rhinovirus* входит в семейство *Picornaviridae*.

Эпидемиология

Риновирусы широко распространены, особенно в северных и средних широтах. Подъем заболеваемости отмечается дважды в год: ранней осенью и поздней весной. Источником инфекции является больной человек, основной путь передачи — воздушно-капельный, возможна и непрямая передача — через предметы обихода. Больной наиболее заразен в период максимального проявления катаральных симптомов.

Патогенез

Входными воротами инфекции является слизистая оболочка носа. Патологический процесс ограничивается верхними отделами дыхательных путей. В отличие от других ОРВИ, при риновирусной инфекции страдает плоский эпителий, покрывающий носовые ходы. Секреторные клетки эпителия продуцируют слизь, им же принадлежит адсорбционная функция. В состав слизи входят факторы неспецифической защиты — муцин, лизоцим, оказывающие бактерицидное действие, лактоферрин, обладающий бактериостатическим действием, и опсонины, обеспечивающие усиление фагоцитоза.

Макрофаги, содержащиеся в назальном секрете, выделяют противовоспалительные цитокины — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-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 первую линию защиты организма; sIgA связываются с вирусными или бактериальными патогенами и блокируют возможность их адгезии к клеткам эпителия, предотвращая начало инфекционного процесса. Нейтрализованные sIgA патогены легко удаляются за счет мукоцилиарного клиренса.

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

Клиническая картина

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

Общее состояние больного страдает мало. Температура тела, как правило, субфебрильная или остается нормальной. Через 2–3 дня ринит достигает максимальных проявлений, в области крыльев и преддверья носа определяются мацерация кожи, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, преимущественно в области задней стенки глотки, инъекция сосудов склер и конъюнктив. Могут увеличиваться подчелюстные лимфатические узлы. Продолжительность заболевания редко превышает 7 дней, у части больных клинические симптомы сохраняются до 14-го дня. При затяжном рините (более 2 нед) в результате присоединения бактериальной флоры выделения из носа приобретают слизисто-гнойный характер, что может свидетельствовать о начинающемся остром синусите.

Диагностика

Высококочувствительным методом, позволяющим быстро получить 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 симптоматическое. Специфическая профилактика не разработана.

Коронавирусная инфекция

Этиология

Род *Coronavirus* относится к семейству *Coronaviridae*.

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.

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 непродолжителен и не защищает от реинфекции.

В ноябре 2002 г. в китайской провинции Гуандун впервые было выявлено и описано Карлом Урбани ранее не известное заболевание — тяжелый острый респираторный синдром ТОРС или SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome). Весной 2003 г. был установлен этиологический агент — вирус SARS, относящийся к семейству коронавирусов. Он имеет животное происхождение. Была показана возможность источника инфекции от циветт *Pogona larvada*, в частности через плохо обработанное мясо в ресторанах. По данным ВОЗ, было зарегистрировано 8098 случаев заболеваемости.

Наиболее широкое распространение заболевание получило в странах Юго-Восточной Азии (Китай, Гонконг, Тайвань, Сингапур, Вьетнам) и в Северной Америке (США, Канада). Случаи заболевания SARS зарегистрированы также в странах Европы (Франция, Германия, Италия, Ирландия, Румыния, Испания, Швейцария, Великобритания), Южной Америки (Бразилия), Японии, Малайзии, Таиланде и Южной Африке. Наибольшее количество заболевших зарегистрировано в Китае, Сингапуре, Канаде. В большинстве случаев SARS распространился из Юго-Восточной Азии по международным транспортным авиалиниям в связи с достаточно коротким инкубационным периодом.

Механизм передачи возбудителя воздушно-капельный, не исключается воздушно-пылевой, а также наличие возбудителя не только в слюне, но и в рвотных массах, моче и других биологических средах. Особой опасности подвергаются медицинские работники, контактирующие с больным в наиболее опасный с точки зрения эпидемиологии период. Летальность составляет от 4 до 10%, причем 60% всех летальных исходов приходится на медицинских работников.

Патогенез

Возбудитель передается аэрозольным, фекально-оральным и контактным путями. Как правило, коронавирусы вызывают поражение верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Показана нейротропность вируса, имеются сообщения о выделении коронавирусов из мозга больных рассеянным склерозом.

При тяжелой форме коронавирусной инфекции (пневмонии) SARS-CoV 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 развивающемуся отеку легких. Характерной особенностью в первые дни развития острого дистресс-синдрома является наличие эозинофильных гиалиновых мембран и повреждение альвеоцитов 1-го типа. Разрушение сурфактанта, выстилающего альвеолы и бронхиолы, приводит к спадению аль-

веол, что еще больше нарушает газообмен. Развиваются гипоксия, артериальная гипоксемия, респираторный ацидоз и алкалоз.

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

Клиническая картина

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

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

Клиническая картина ТОРС

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

У части больных, помимо респираторного синдрома, наблюдаются признаки поражения желудочно-кишечного тракта: тошнота, повторная рвота, диарея, которая отмечается, по данным,

полученным в различных исследованиях, от 1 до 31,6%. У подавляющего большинства больных (80–90%) заболевание заканчивается выздоровлением.

При прогрессировании болезни у части больных (10–20%) развивается синдром острого повреждения легких или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). ОРДС чаще всего диагностируется на 3–5-е сутки развития пневмонии, однако есть данные о его развитии в первые 2 сут болезни. У больного усиливаются сухой кашель, одышка, выявляются тахипноэ, тахикардия. Как правило, температурные значения в этот период очень высокие, артериальное давление снижается. Нарастание P_aCO_2 вызывает угнетение дыхания, алкалоз сменяется ацидозом, нарастает отек легких, экссудат заполняет интерстициальные пространства, развивается острая дыхательная недостаточность.

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

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

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

Диагностика

Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции включает выявление РНК вируса ОТ-ПЦР-тестом в биологическом материале (кровь, моча, назальный секрет). Этот метод особенно важен для ранней диагностики ТОРС. Для изоляции вируса используются клеточные культуры *Vero*. Тестирование антител проводится методом ELISA, применяются также РСК и РНГА, позволяющие определить диагностические титры антител уже на 5-е сутки после инфицирования (РНГА).

Лечение и профилактика

Рибавирин может применяться при ТОРС по 8–12 мг/мл каждые 8 ч в течение 7–10 дней, при тяжелых формах рекомендуется внутривенное введение.

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

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

Профилактика

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

Аденовирусные инфекции

Этиология

Аденовирусы относятся к ДНК-содержащим вирусам семейства *Adenoviridae*. У человека они вызывают острую, хроническую и латентную инфекцию. Аденовирусы обладают онкогенной активностью.

Семейство *Adenoviridae* включает 101 вирус и состоит из 4 родов: *Mastadenovirus*, *Atadenovirus*, *Aviadenovirus* и *Siadenovirus*. Аденовирусы человека (*Mastadenovirus*) по гемагглютинирующей активности делятся на 6 групп: А, В, С, D, Е, F.

Аденовирусы, изолированные от человека, играют в инфекционной патологии не одинаковую роль. Аденовирусы группы В (серотипы 3, 7, 14, 21, 34, 35), группы С (серотипы 4, 2, 1) вызывают острую инфекцию респираторного тракта и глаз (бронхит, пневмония, конъюнктивит). Аденовирус серотипа 8 связан с поражением роговицы — эпидемическим кератоконъюнктивитом. Аденовирусы серотипов 1, 2, 5, 6 и 7 (группы С), вызывая острую инфекцию, имеют склонность к персистенции в лимфоидной ткани миндалин глоточного кольца, а также в лимфоидных образованиях кишечника. В развитии тяжелых пневмоний, бронхитов и бронхиолитов установлена роль аденовирусов серотипов 34, 35, 7, 11 (подгруппа В), 1, 2, 5, 21 (подгруппа С), 31 (подгруппа А) у больных с хроническими заболеваниями и иммунодефицитным состоянием, в том числе и ВИЧ-инфицированных. Кроме того, у последних изолированы аденовирусы подгруппы D (субтипы 8, 22, 29, 30, 37, 43, 44, 45, 46, 47).

Эпидемиология

Аденовирусные заболевания распространены повсеместно, регистрируются в течение всего года с сезонным подъемом в зимне-весенний период. Известны крупные вспышки фарингоконъюнктивальной лихорадки в летнее время при передаче инфекции через воду. Болеют преимущественно дети и молодые люди, особенно военнослужащие. Наблюдаются спорадические случаи, нозокомиальные и 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 семьях происходит главным образом фекально-оральным путем, при передаче же вируса в случае ОРВИ среди военнослужащих основным является респираторный путь.

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

Коклюшеподобный синдром детей раннего возраста вызывает 5 серотип аденовируса, острый геморрагический синдром — 11 серотип.

Латентные вирусы изолируют, как правило, от больных с острым и хроническим тонзиллитом.

Патогенез

Аденовирусы обладают эпителиотропностью, что проявляется изменениями эпителиальных клеток на всей протяженности респираторного тракта: от слизистой оболочки носа до альвеол. Характерен экссудативный тип поражения. Вирусемия является важным звеном в развитии заболевания, вирус можно выделить из крови на 8-й день болезни при острой инфекции и на 21–35-й дни при латентной.

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

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 бронхопульмональных и мезентериальных лимфоузлов. Особенностью аденовирусной инфекции является способность вируса размножаться в кишечнике, куда возбудитель попадает с заглатываемой слюной, у детей — мезадениты.

Клиническая картина

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

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

К особенностям течения болезни относится последовательное появление клинических симптомов в процессе заболевания.

Наиболее часто субфебрильная температура сочетается с фарингитом, трахеитом, бронхитом. Из-за гипертрофии лимфоидной ткани в глотке и продолжительного по времени отека у детей возможны обструкция евстахиевой трубы и воспаление среднего уха.

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

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

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

С первого дня болезни пациенты отмечают ощущение «песка» в глазу, слезотечение; определяются сужение глазной щели, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктивы очагами кровоизлияний. Характерна зернистость конъюнктивы за счет увеличения фолликулов в подслизистой лимфоидной ткани, а также симптомы фарингита: боль в гортани, 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, 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 больных возникают с первых дней болезни, причем лакунарная и фолликулярная ангины могут протекать в сочетании с респираторным синдромом или быть единственным проявлением обострения хронической аденовирусной инфекции.

Один из основных симптомов болезни — 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 бронхосудистого рисунка, очаги пневмонической инфильтрации, иногда с тенденцией к слиянию.

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

В целом аденовирусному заболеванию свойственно длительное волнообразное течение. Осложнения: синусит, отит, 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® (90 мг/сут в течение 5 сут), проводится патогенетическая и симптоматическая терапия, при осложнениях — антибактериальные препараты.

Бокавирусная инфекция

Вирус (*Bocavirus humanes* — HBoV) впервые был обнаружен методом ПЦР в клинических образцах у новорожденных и детей с заболеваниями дыхательных путей в Швеции. Возбудитель является ДНК-содержащим вирусом, относится к роду *Bocavirus*, подсемейству *Parvavirinae*, семейству *Parvaviridae*.

До недавнего времени единственным вирусом семейства, патогенным для человека, являлся В19, вызывающий инфекционную эритему («пятую болезнь» — экзантематозную болезнь у детей), артропатию и хроническую гемолитическую анемию.

HBoV выявлен у 1,5% детей с ОРВИ при исследовании 1209 проб биологического материала в Канаде. Основными симптомами заболевания являются кашель (78%), лихорадка (67%) и боли в горле (44%), отмечаются также головная боль (22%), тошнота (17%), миалгия (11%). Среди заболевших 89% составили дети младше 5 лет, половина из них были госпитализированы в связи с поражением нижних отделов дыхательных путей (пневмония, бронхиолит).