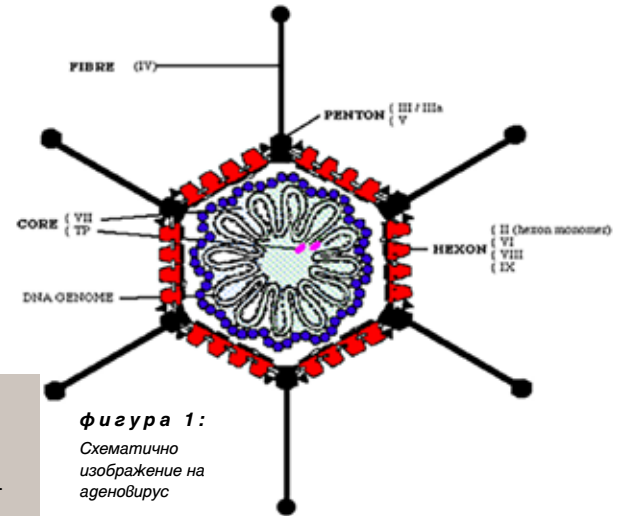


АДЕНОВИРУСНИ ИНФЕКЦИИ

АДЕНОВИРУСНИТЕ ИНФЕКЦИИ СЕ СРЕЩАТ ОСОБЕНО ЧЕСТО В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ и сред хора с отслабена имунна система. Принадлежат към семейство *Adenoviridae*. Причиняват широк кръг заболявания – респираторни инфекции, конюнктивит, диарии, менингоенцефалити, цистити, нефрити, панкреатити и други. Лечението им в повечето случаи е симптоматично. Cidofovir се счита за лекарство при избор при тежка AdV инфекция, но не всички пациенти се нуждаят от него. Последни няколко проучвания в Китай съобщават за подобрена ефикасност на продукт за аденовирусна генна терапия в комбинация с лъчетерапия и/или химиотерапия за лечение на няколко вида рак.



Фигура 1:
Схематично
изображение на
аденовирус

Аденовирусите се предават от заразен човек на друг чрез близък личен контакт като докосване или ръкостискане; при докосване на предмет, контаминиран с аденовирус, следвано непосредствено от докосване на устата, носа или очите; при кашляне или кихане; при контакт с изпражнения, като например при смяна на пелени и прочее^[2].

Навлизайки в клетката, аденовирусите поемат контрола върху цитоплазмените транспортни механизми, за да преместят генома си от периферията към специализирани места в нуклеоплазмата. Ядрото е място за експресия на вирусен ген, репликация на генома и производство на „потомство“. Поемайки контрола върху клетката, аденовирусите също потискат клетъчно-автономните имунни отговори. За да успеят в производствения си цикъл, разчитат на добре координирани стъпки, улеснени от взаимодействията между вирусни протеини и клетъчни фактори^[3].

Аденовирусите (AdV) са ДНК вируси, които могат да инфектират горните или долните дихателни пътища, стомашно-чревния (GI) тракт или конюнктивата. Регките прояви на AdV инфекция включват хеморагичен цистит, хепатит, хеморагичен колит, панкреатит, нефрит или енцефалит.

 **г-р Методи Попов,**
доц. г-р Валери
Велев

Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, Медицински факултет, МУ-София

Аденовирусите принадлежат към семейство *Adenoviridae*, включващо в себе си два рода – *Mastadenovirus* и *Aviadenovirus*. Човешките аденовируси принадлежат към род *Mastadenovirus*, наброяващ около 50 серотипа, разпределени в седем подгрупи от А до G. Някои от аденовирусите биха могли да растат в клетъчни линии като HEK-293. Други видове извършват частичен цикъл на репликация, при който някои вирусни антигени могат да бъдат открити чрез имунофлуоресценция.

Аденовирусите са голи вируси с размери между 70 и 90 nm и с кубичен тип симетрия на капсида. Последният е изграден от 252 капсомера, разположени по повърхността на икосаедъра и 12 пентона, намиращи се по върховете. Всеки от пентоните е снабден с нишковиден израстък (фибер), който има ролята на прикрепващ протеин. Геномът е съставен от линейна двойноверижна ДНК молекула. Хексоантигентите са

груповоспецифични и индуцират образуването на комплемент свързващи антитела. Пентоантигентите са свързани с токсичните и хемаглютиниращите свойства на вируса и предизвикват поява на вирус неутрализиращи антитела, а фиберантигентите са типовоспецифични.

Аденовирусите са чувствителни на изсушаване и липоразтворители и при pH 6-9, а някои дори и при pH 3. Оцеляват в секретите на стомашно-чревния тракт^[1]. Могат да причинят различни видове заболявания, като често водят до клиничната изява на фарингит, гуария, конюнктивит, бронхит, пневмония. От тях страдат по-често децата, но засягат другите възрастови групи. Хората с отслабена имунна система или с хронично респираторно и/или сърдечно заболяване са по-склонни да заболели от аденовирусна инфекция. Налице е повече от един механизъм на заразяване при аденовирусната инфекция.

Ключови думи:
аденовируси,
инфекции, детска
възраст, Cidofovir,
генна терапия

Процентът на смъртност при нелекувана AdV пневмония може да надвиши 50%. Идентифицирани са повече от 50 серотипа на AdV. Различните серотипове са различни по тъканен тропизъм и корелират с клиничните прояви на инфекцията. Преобладаващите серотипове се различават в различни страни или региони и се променят с течение на времето. Може да възникне предаване на нови щамове между държави или между континенти и замяна на доминиращи серотипове с нови щамове^[4]. Инкубационният период на инфекциите от аденовируси е различен.

Респираторна инфекция се наблюдава главно при възрастни и деца в предучилищна възраст. Започва с постепенно повишаване на температурата, кашлица, зачервено гърло, хрема и продължава за около 3-5 дни. При децата респираторното заболяване протича като лек фарингит или трахеит. При кърмачетата аденовирус 7 може да причини фулминантен бронхиолит и пневмония. Някои автори допускат аденовирусна етиология и при коклюшоподобен синдром, особено когато участието на *B. pertussis* не е доказано, а се изолира аденовирус.

Фарингоконюнктивалната треска е заболяване, което се среща най-често като малки епидемични взривове в детски летни лагери. Характеризира се с фарингит, конюнктивит, ринит, шиен лимфаденит и обикновено повишена температура до 38 градуса. Началото е остро, а продължителността на симптомите е от 3-5 дни. Конюнктивитът и клепачите са оточни и хиперемирани. Най-често в началото процесът е едностранен, а по-късно става двустранен.

Епидемичният кератоконюнктивит

протича като епидемии. Такива са описани при употребата на общи кърпи за лице, ръце. Вектори могат да бъдат и контаминирани офталмологични разтвори. Инкубационният период на заболяването е около 4-21 дни, а продължителността на конюнктивита е от една до четири седмици. Протича като едностранен, по-рядко двустранен конюнктивит или кератит, с улцерозен или мембранозен характер. Често са увеличени преаурикуларните лимфни възли. Прогнозата е добра^[5].

В Турция е установено, че аденовирусите се нареждат на второ място по честота като етиологичен агент на острия гастроентерит при децата след ротавирусите, а в Бразилия, където е въведена масова ваксина за ротавируси – на първо^[1,6].

Аденовирусните типове 40 и 41 са свързани най-често с диария при кърмачетата и малките деца. Допринаят за 5-20% от хоспитализациите в тези възрастови групи^[7,8].

Инкубационният период на заболяването е около 8-10 дни, значително по-дълъг, отколкото на другите вирусни гастроентерити. Описани са и нозокомиални инфекции. Предаването на възрастните е изключително рядко. Обикновено започва остро, с повишаване на температурата до умерени стойности. Повечето от кърмачетата и малките деца са със субфебрилитет 2-3 дни. Първият симптом от страна на гастроинтестиналния тракт е воднистата диария, последвана от повръщане в последващите един-два дни, след което диарията отново персистира. Дехидратацията настъпва при около 20% от болните и е леко изразена. Продължителността на заболяването е между 5 и 12 дни, по изключение – 14. Диагнозата се поставя въз ос-

нова на клиничните данни, но е необходимо и вирусологичното ѝ потвърждаване чрез имунохроматографски или PCR анализ.

Усложненията са сравнително редки (предимно в кърмаческа възраст) и са свързани с нарушения в електролитния баланс и алкално-киселинния метаболизъм. Като сериозно усложнение на заболяването може да се наблюдава и чревна инвагинация, дължаща се на мезентериален лимфаденит, свързан с аеновирусната инфекция. Протича с фебрилитет, катарални прояви, болки в корема, имитиращи остър хирургичен корем^[5,9,10].

Проучванията показват, че около 23-51% от всички случаи на хеморагичен цистит сред американски и японски деца се дължат на аденовируси. Момчетата боледуват два до три пъти по-често от момичетата, докато при бактериалния хеморагичен цистит момичетата доминират. Зачестяват случаите и на хеморагичен цистит сред възрастни и деца с бъбречна или костно-мозъчна трансплантация и сред HIV положителни пациенти. При имунокомпрометирани пациенти е установено, че серотипите 11, 34 и 35 причиняват тубулоинтерстициален нефрит в допълнение към хеморагичния цистит^[10].

Засягането на черния дроб при имунокомпетентни възрастни и деца с първична AdV инфекция е рядкост и се характеризира с умерени промени в чернодробните ензими. Тежко чернодробно увреждане е докладвано при няколко педиатрични случаи, единия от които е бил с фулминантна чернодробна недостатъчност, панкреатит и енцефалопатия – пациентът е бил лекуван с цидофовир и се е възстановил без трансплантация. Агресивно заболяване, засягащо много органи, включително раз-

Витие на хепатит, е често срещано и често фатално усложнение на AdV инфекция при имунокомпрометирани пациенти. AdV инфекцията при деца с имунни недостатъци по рождение води до тежък хепатит с висок процент на смъртност^[11].

Симптомите при аеновирусен енцефалит са като при останалите невроинфекции – повишена температура, главоболие, повръщане от централен тип, загуба на паметта, схващане на врата и гърба, речеви, слухови и зрителни проблеми, мускулна слабост, частична парализа, качествени и количествени промени в съзнанието, гърчове и кома.

При прогресиране на заболяването от възпалителния процес могат да бъдат обхванати и мозъчните обвивки – възниква аеновирусен менингоенцефалит. Диагнозата аеновирусен енцефалит и аеновирусен менингоенцефалит се поставя на базата на епидемиологичната картина, наличната неврологична симптоматика, изолиране на причинителя. За тази цел се използват назофарингеални смивове, конюнктивални секрети, фекални проби, урина и биопсични материали. С посочените материали се заразяват различни клетъчни култури, при което се наблюдава развитието на характерен "гроздовиден" цитопатичен ефект.

Вирусната изолация се потвърждава с помощта на имунологични и/или молекулярни тестове. Серологичната диагностика при аеновирусните енцефалити е широко разпространена. При използване на PCR се изследват двойни серумни проби, взети от началото на заболяването. Наличие на специфични антители от клас IgM срещу аеновируси може да се докаже с помощта на ELISA в единични или двойни серумни

проби. Откриването им в периода 1-4 седмица на заболяването свидетелства за прясна инфекция^[10].

Лечението на AdV инфекцията е спорно, тъй като не се провеждат проспективни, рангомизирани, терапевтични проучвания. Cidofovir се счита за лекарство при избор при тежка AdV инфекция, но не всички пациенти се нуждаят от лечение. Доказано е, че ваксините са много ефикасни за намаляване на риска от респираторна AdV инфекция, но понастоящем не са налични.

Интересно е, че последни няколко проучвания в Китай съобщават за подобрена ефикасност на продукт за аеновирусна генна терапия в комбинация с лъчетерапия и/или химиотерапия за лечение на няколко вида рак^[12]. ■

книгопис:

1. Kalvachev Zlatko; Adenoviruses; GP news;2; 2015 (in Bulgarian).
2. <https://www.cdc.gov/adenovirus/index.html>
3. Noémie Pied,Harald Wodricmaging the adenovirus infection cycle; FEBS Letters.
4. Joseph P. Lynch , Michael Fishbein , Marcela Echavarría; Adenovirus; emim Respir Crit Care Med 2011; 32(4): 494-511.
5. Genev G. Infectious diseases 2012(In Bulgarian).
6. Mpho Magwalivha, Mazianne Wollaardt, Nicolas M et al.; High of prevalence of species D human adenoviruses in fecal specimen fromUrban Kenyan children with diarrhea; J Med Virol, January 2010 82(1) 77-84.
7. Kotloff KL, Losonsky GA, Morris JG, Wasserman SS, Singh-Naz N, Levine M;Enteric adenoviral infection and childhood diarrhea: an epidemiological study in three clinical conditions. Pediatrics 1989; 84: 219-25.
8. Hammond GW, Hannan C, Yeh T, Fischer K, Mauthe G, Straus SE.DNA hybridization to diagnose enteric adenoviral infection from directly observed human fecal samples. J Clin Microbiol 1987; 25: 1881-5.
9. Tiholova M. Infectious diseases, 2012 (in Bulgarian).
10. <https://medpedia.framar.bg>
11. <https://www.hepactive.org/article/ne-hepatitni-virusi-pricinavasi-hepatit>
12. Toshiro Shirakawa;Clinical trial design for adenoviral gene therapy product;Drug News Perspect;2009 Apr;22(3):140-5. doi: 10.1358/dnp.2009.22.3.135.