

Этиология и этиологическая диагностика острых респираторных инфекций



Яцышина Светлана Борисовна

Руководитель Референс-центра по мониторингу за возбудителями
инфекций дыхательных путей, руководитель научной группы
РНМД ОРЗ ОмДиЭ, снс ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора

Вирусные возбудители ОРВИ (7 семейств, 20 видов)

семейство Orthomyxoviridae

род *Alphainfluenzavirus*

вид *Influenza A virus (InfA)*

род *Betainfluenzavirus*

вид *Influenza B virus (InfB)*

род *Gammainfluenzavirus*

вид *Influenza C virus (InfC)*

семейство Adenoviridae

род *Mastadenovirus*

ВИДЫ

Human Mastadenovirus B, C, E

(hAdv B, C, E)

семейство Coronaviridae

род *Alphacoronavirus*

вид *Human Coronavirus E229*

(hCov E229)

вид *Human Coronavirus NL63*

(hCov NL63)

род *Betacoronavirus*

вид *Betacoronavirus 1*

ранее - *Human Coronavirus OC43*

(hCov OC43)

вид *Human Coronavirus HKU1*

(hCov HKU1)

семейство Pneumoviridae

род *Orthopneumovirus*

вид *Human Orthopneumovirus*

Human Respiratory Syncytial virus (hRSv)

род *Metapneumovirus*

вид *Human Metapneumovirus (hMpv)*

семейство Paramyxoviridae

Подсемейство Orthoparamyxovirinae

род *Respirovirus*

вид *Human respirovirus 1*

вид *Human respirovirus 3*

ранее - *Human Parainfluenza virus 1,3 (hPiv1, 3)*

Подсемейство Rubulavirinae

род *Orthorubulavirus*

вид *Human Orthorubulavirus 2*

вид *Human Orthorubulavirus 4*

ранее - *Human Parainfluenza virus 2 (hPiv2,4)*

семейство Parvoviridae

род *Bocaparvovirus*

вид *Primate Bocaparvovirus 1*

(*Human Bocavirus - hBov*)

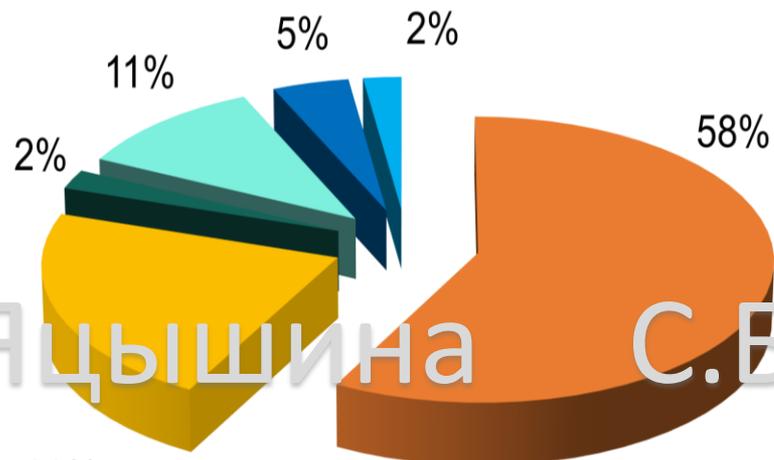
семейство Picornaviridae

род *Enterovirus*

ВИДЫ *Human Rhinovirus A,B,C (hRV)*

Вирус гриппа *Influenza virus A(H1N1)pdm09* вызывает летальный исход чаще и у лиц более молодого возраста, чем вирус гриппа *Influenza virus A(H3N2)*

2017-2018 гг. 72 пациента



- Inf A(H1N1)pdm09
- Inf A(H1N1)pdm09+Bacteria
- Inf A(H3N2)
- Inf A(H3N2)+Bacteria
- Inf B
- Inf B+Bacteria

Ассоциации с вирусами гриппа А

(по результатам ПЦР):

Acinetobacter baumannii, *Streptococcus pneumoniae*
Klebsiella pneumoniae, *Pseudomonas aeruginosa*,
Staphylococcus aureus

93 % не были вакцинированы против гриппа

Средний возраст пациентов

A(H1N1)pdm09 < A(H3N2)

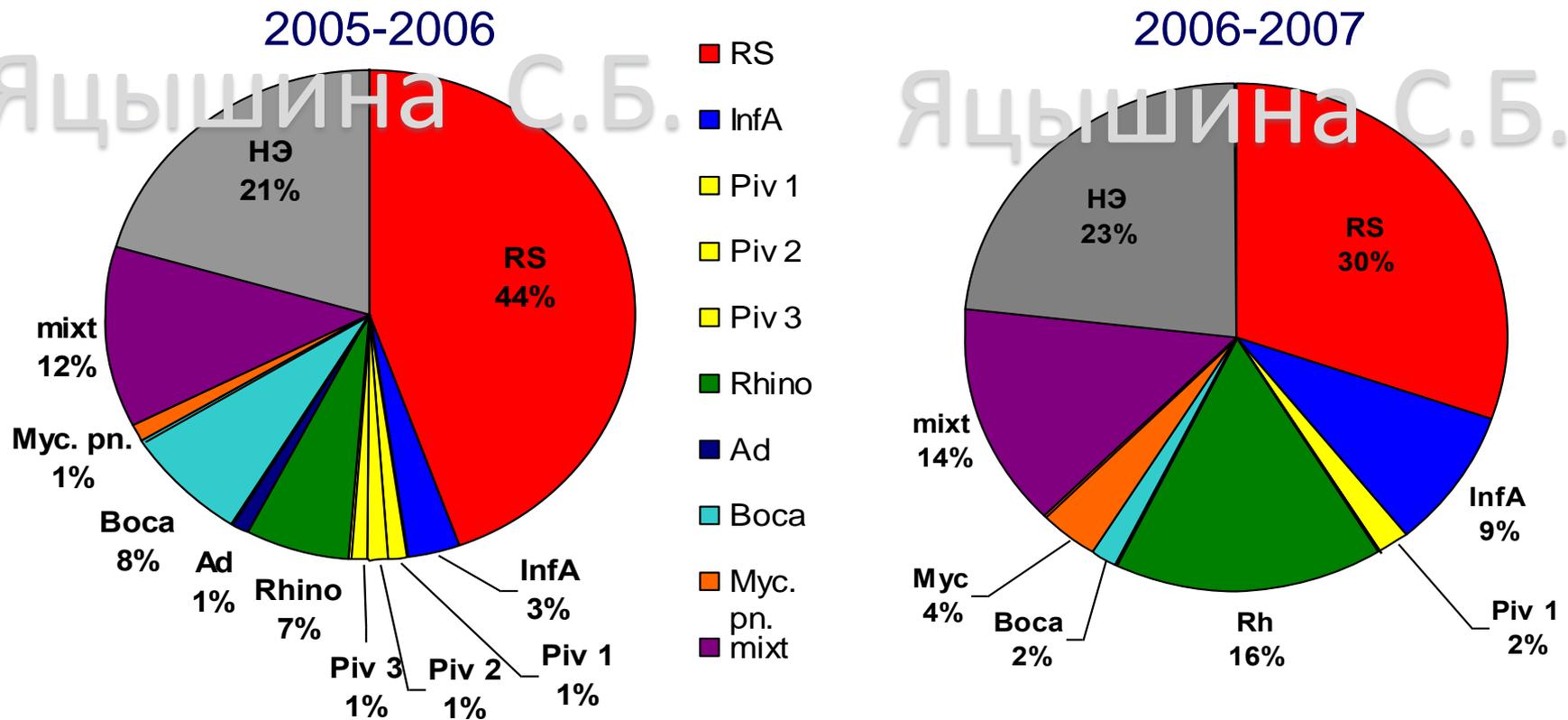
(54.2 14 vs 68.4 15, $p < 0.0001$).

89 % имели сопутствующую соматическую патологию

В случае инфекции A(H1N1)pdm09 неблагоприятный исход наступал на 8.1 3.8 день болезни без вторичной бактериальной инфекции.

Необходима адресная вакцинация лиц среднего возраста с сопутствующей патологией и диагностика гриппа на амбулаторном этапе.

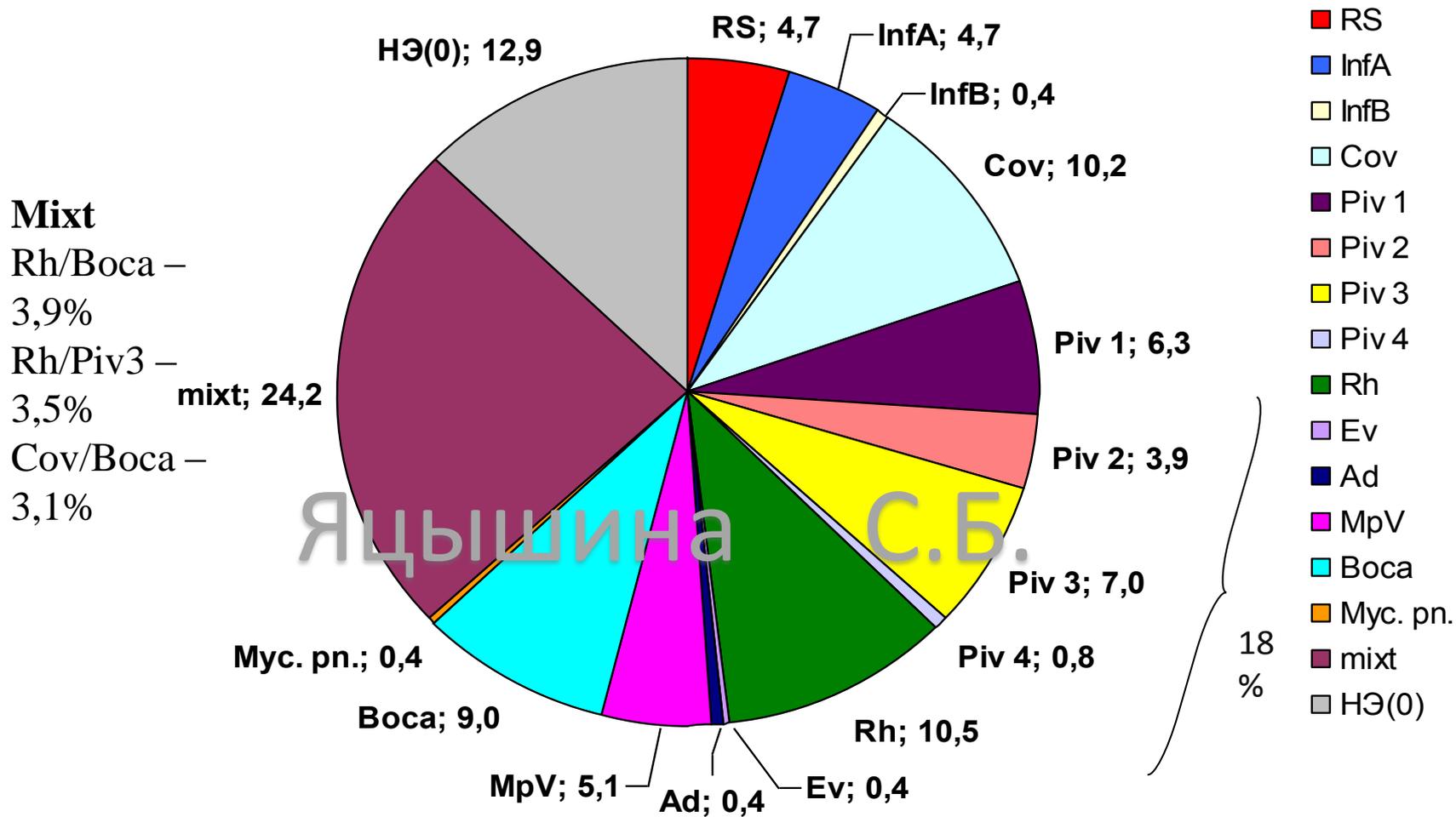
Этиологическая структура острого бронхита у госпитализированных детей



НК вирусов обнаружены у 78% и 73% детей в мазках из нг/рг

Этиологическая структура крупа

2008-2009 гг., N = 256



Эпидемические Коронавирусы

семейство Coronaviridae

род Alphacoronavirus

вид Human Coronavirus E229 (hCov E229)

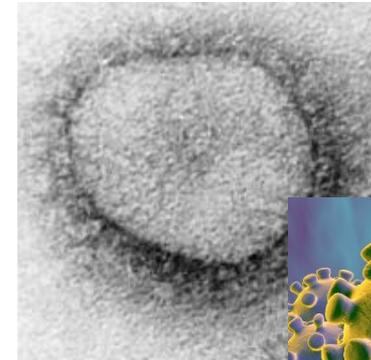
вид Human Coronavirus NL63 (hCov NL63)

род Betacoronavirus

вид Betacoronavirus 1

(ранее - Human Coronavirus OC43 (hCov OC43))

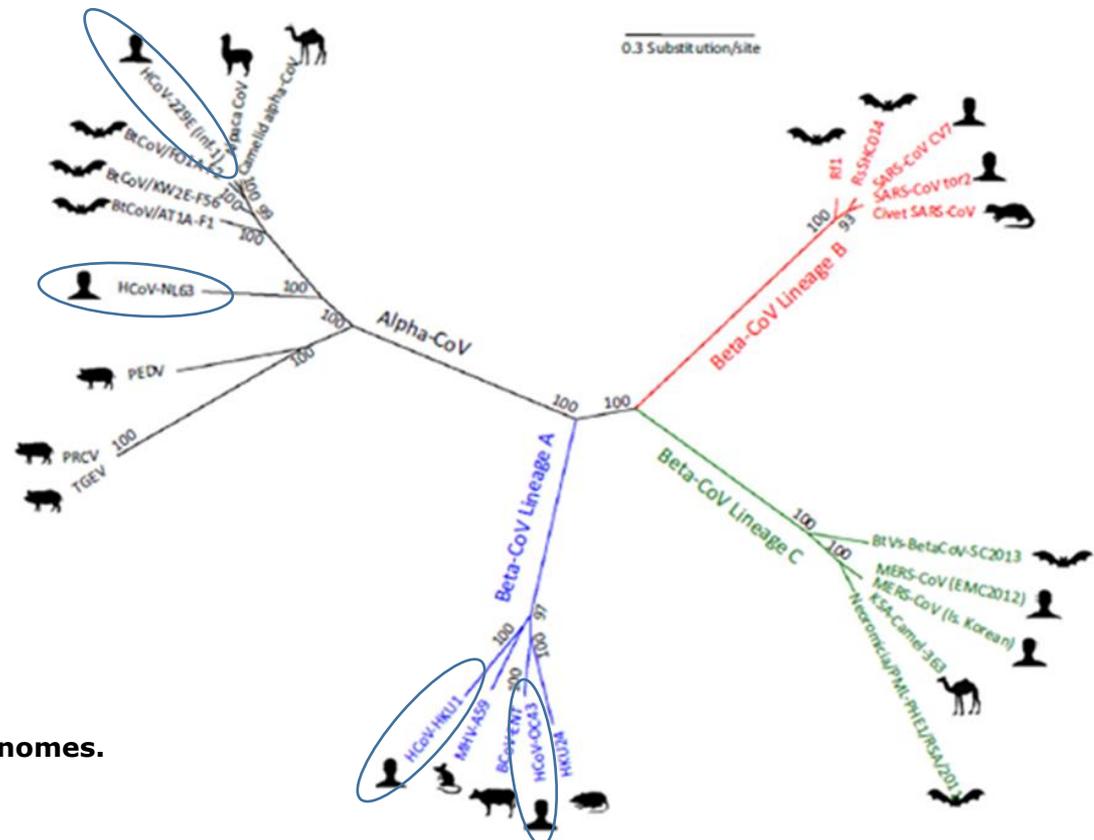
вид Human Coronavirus HKUI (hCov HKUI)



Геном – о.ц. РНК +
Оболочка – есть

Эпидемические HCoV

ассоциируют с
крупами и ларингитами



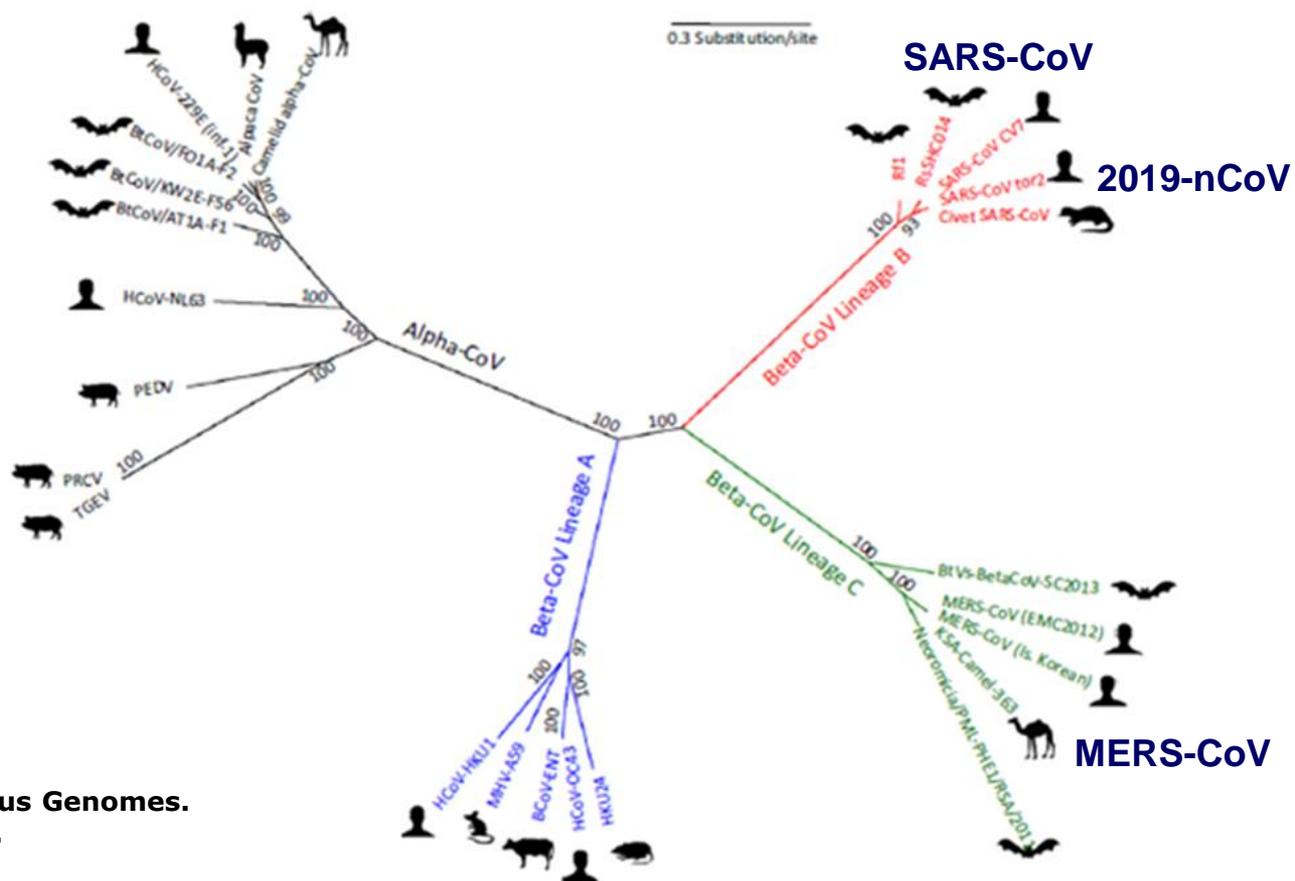
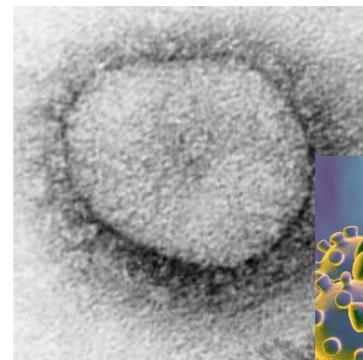
Зоонозные Коронавирусы

семейство *Coronaviridae*
род *Betacoronavirus*

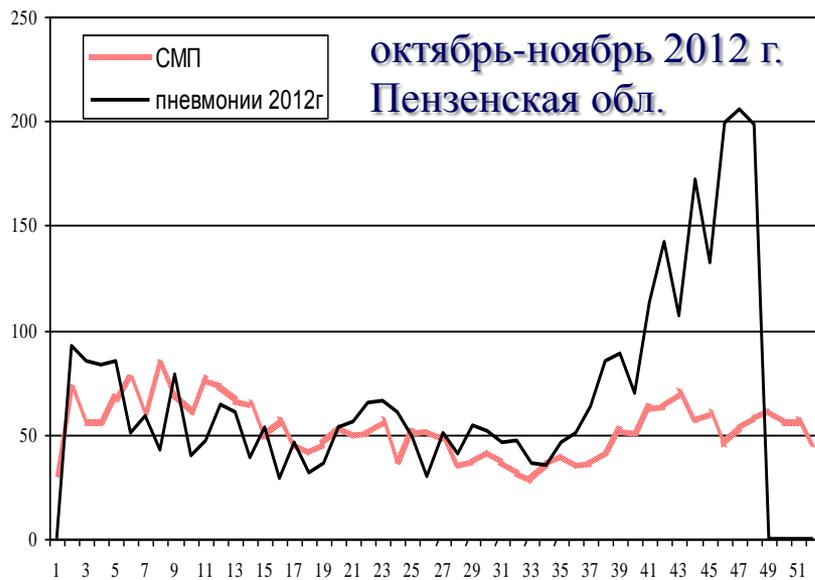
Зоонозные коронавирусы - SARS-CoV, MERS-CoV

Геном – о.ц. РНК положительная,
Оболочка – есть

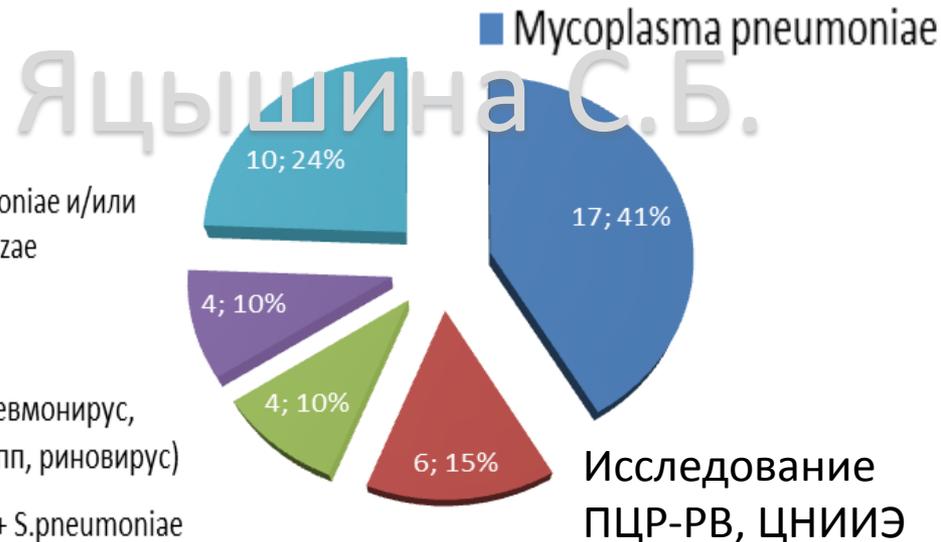
У человека вызывают
тяжелые респираторные
инфекции
с летальным исходом



Mycoplasma pneumoniae – причина периодического подъема групповой заболеваемости ОРИ



- *S.pneumoniae* и/или *H.influenzae*
- Вирусы (метапневмовирус, парагрипп, риновирус)
- Вирусы + *S.pneumoniae*



Прирост заболеваемости пневмониями был наиболее выражен среди детей 7-14 лет, число зарегистрированных пневмоний в этой возрастной группе увеличилось в 6 раз.

Исследован 41 образец мокроты от госпитализированных с ВП в возрасте от 1 года до 84 лет (среднее – 16 лет, медиана – 13 лет)

Искомые возбудители обнаружены у 76% пациентов

Преобладала *Mycoplasma pneumoniae*, обнаруженная в 41% случаев

Вирусы обнаружены у детей до 5л и пожилых старше 65л

Методы лабораторной диагностики с целью определения этиологии ОРИ

□ Прямые

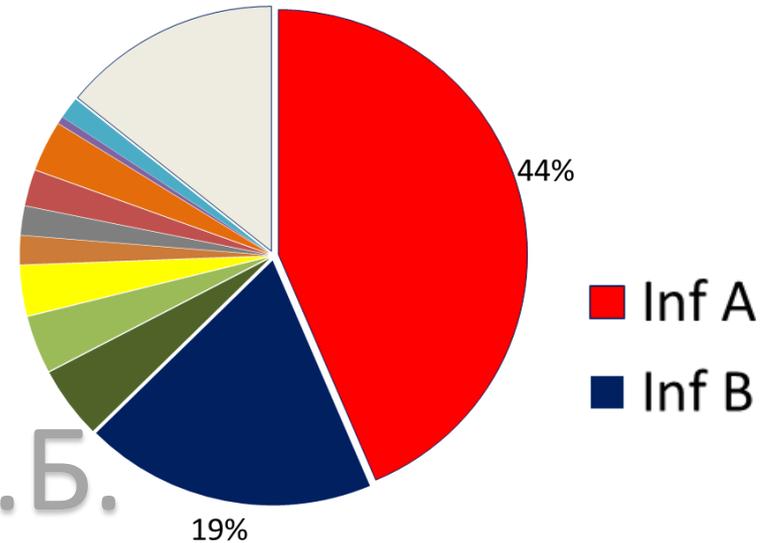
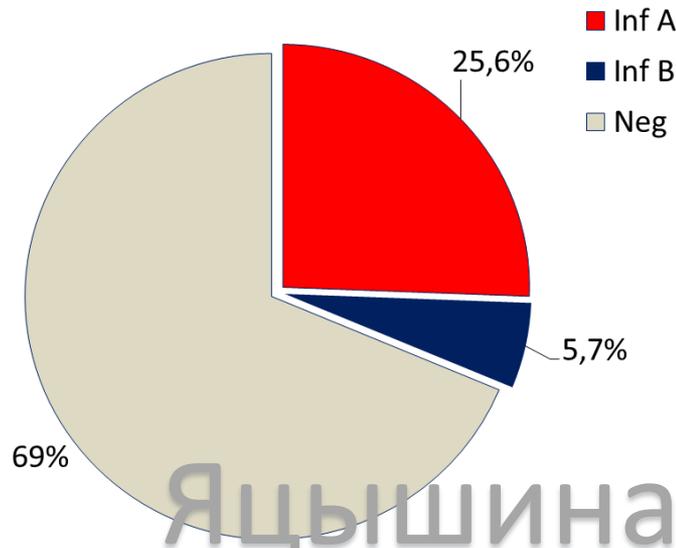
- Выделение чистых культур микроорганизмов (изоляция и идентификация микроорганизмов - вирусологическое и бактериологическое исследование)
- Обнаружение нуклеиновых кислот (ДНК/РНК) - ПЦР
- Обнаружение антигенов возбудителя – ИХА, ПИФ

□ Косвенные

- Обнаружение специфических антител в парных образцах сыворотки крови

Обнаружение антигенов вирусов гриппа (ИХА) в сравнении с обнаружением РНК (ПЦР-РВ)

Исследованы респираторные мазки 211 детей (6 мес. - 16 лет),
обращавшихся с гриппоподобными симптомами в отделение неотложной педиатрии
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ



**Антигены вирусов гриппа (ИХА)
выявлены у 31,3% детей**
«Influenza A+B» Vegal Pharmaceutica

**РНК вирусов гриппа (ПЦР-РВ)
обнаружена у 62,6% детей**

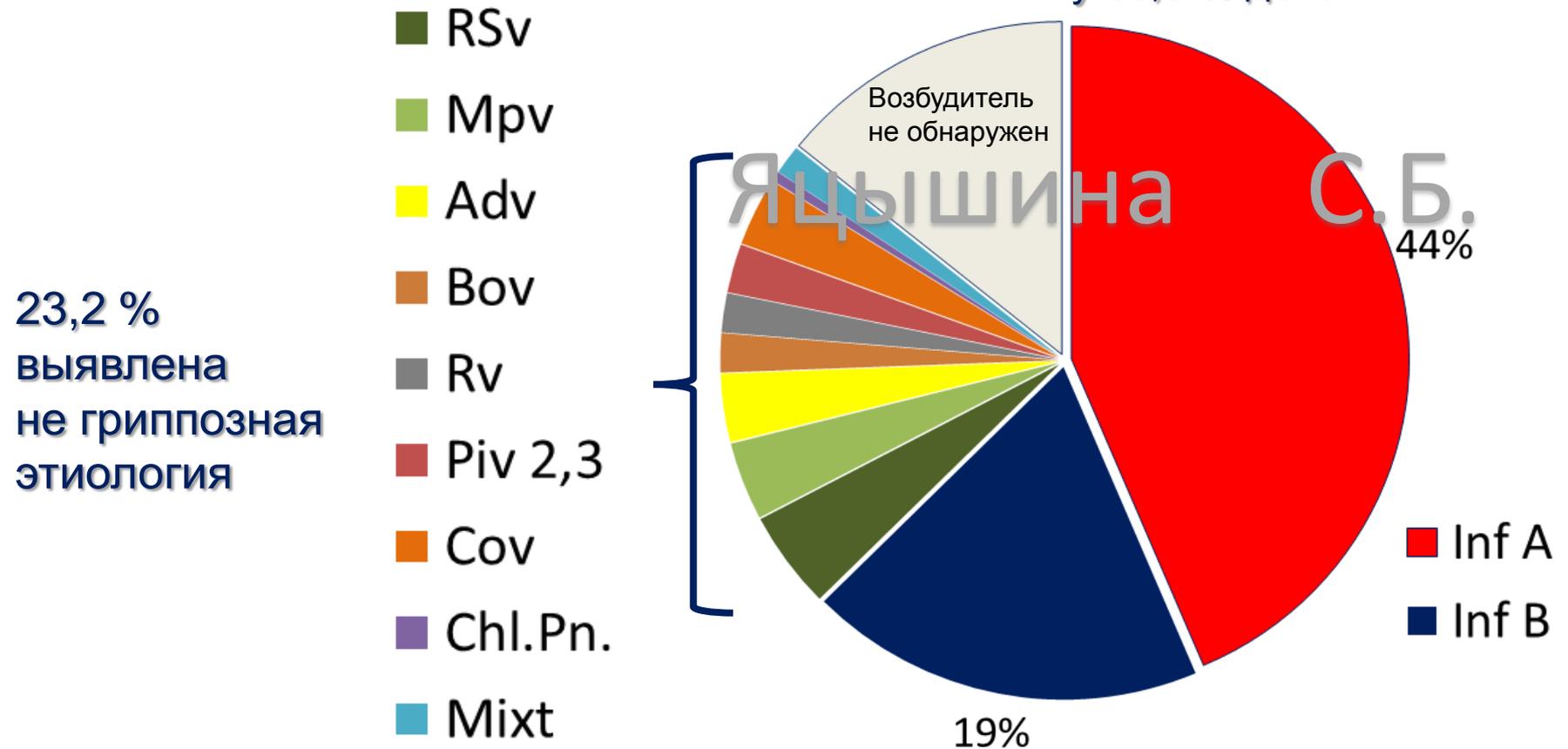
Из инструкции к набору реагентов:
чувствительность и специфичность теста
оценивалась
в сравнении с другими коммерческими быстрыми
тестами и составляет >99% (http://h-rdiagnostics.com/leaflets/Influenza%20A+B%20-%20Industrial%20Kit%20_flyer_v1.pdf)

(«АмплиСенс», производство ФБУН ЦНИИЭ)

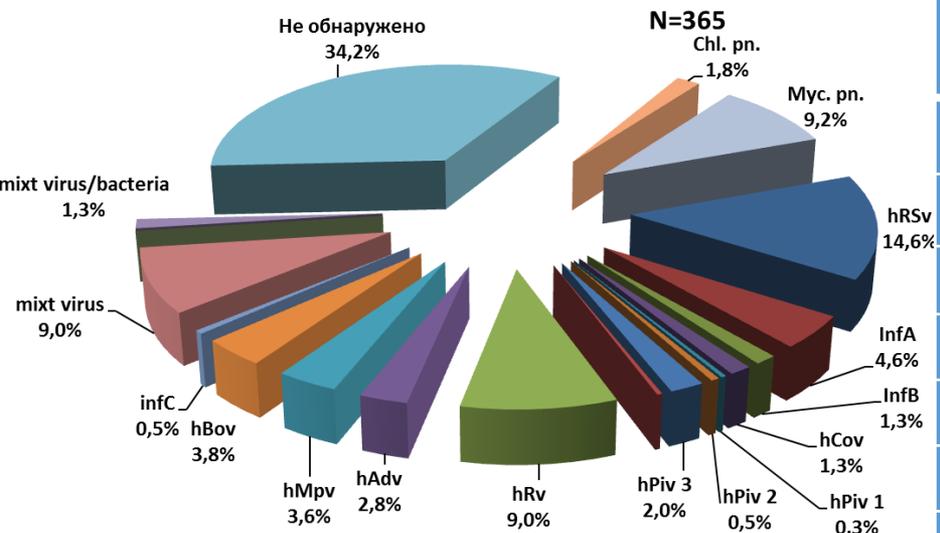
Этиологическая структура гриппоподобной инфекции у детей (2015-17 гг.)

Исследованы ПЦР-РВ респираторные мазки 211 детей (6 мес. - 16 лет)

Этиология гриппоподобной инфекции установлена у 85,8 % детей

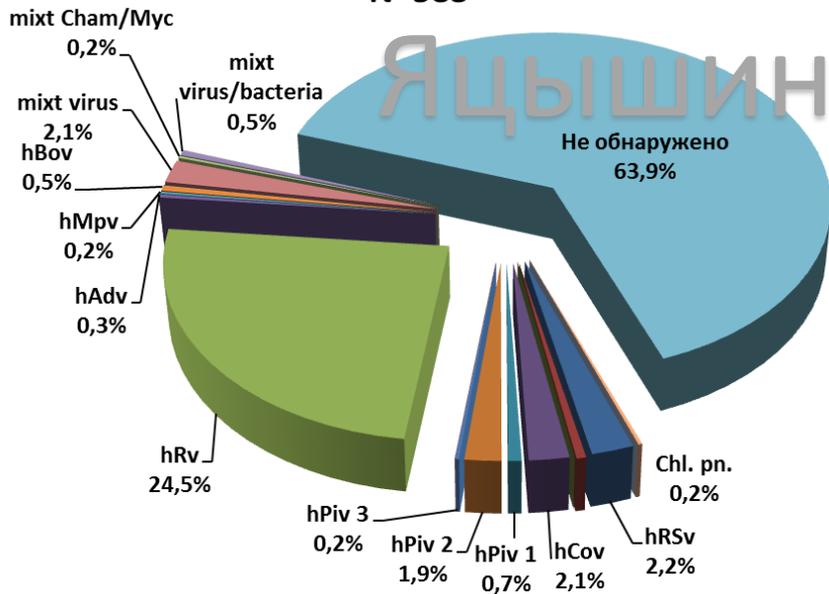


Этиология респираторной инфекции при ВП у детей



Частота обнаружения возбудителей ОРЗ у условно-здоровых детей

N=583



Возбудитель	Больные пневмонией (n=365)	Условно-здоровые дети (n=583)	P
Всего	68,8%	36,1%	
hRSv	19,9%	2,2%	<0,0001
hRv	15,9%	27,1%	<0,0001
hBov	6,6%	1,2%	<0,0001
hAdv	5,9%	0,5%	<0,0001
Inf A	5,1%	0,5%	<0,0001
hMpv	4,6%	0,2%	<0,0001
hPiv 3	2,3%	0,5%	0,014
hPiv 4	1,8%	0,2%	0,007
hCov	1,8%	2,6%	> 0,05
Inf B	1,5%	0	0,0032
Inf C	0,5%	0	> 0,05
hPiv 1	0,5%	0,7%	> 0,05
hPiv 2	0,5%	2,4%	0,036
Mixt vir	9,0%	2,1%	<0,0001
Myс.pn.	10,2%	0,2%	<0,0001
Clam.pn.	2,0%	0,9%	>0,05

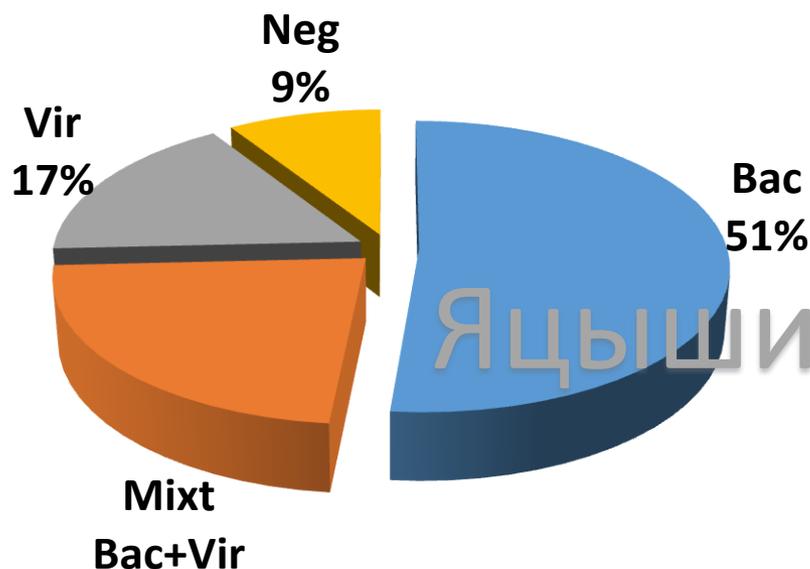
Респираторные вирусы при пневмонии у детей

- Показана широкая распространенность при ВП средней тяжести у детей вирусов, обнаруженных в 58,4% случаев
- Вирусы преобладали у детей младшего возраста
 - 80,0% у больных детей до 2х лет, 68% - от 2 до 6 лет
- Доказана этиологическая роль в развитии детской пневмонии респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, бокавируса, вируса гриппа А, аденовируса и не исключена для вируса гриппа В и вируса парагриппа 3
- Установлена возрастная зависимость распределения вирусов в этиологии ВП:
 - бокавирус – чаще для детей до 2х лет,
 - респираторно-синцитиальный вирус – до 6 лет,
 - метапневмовирус и аденовирусы для детей 2 – 6 лет,
 - InfA – старше 2х лет

Этиология ВП у детей, исследование мокроты / аспиратов из трахеи, ПЦР-РВ

Этиология ВП установлена у 91% детей

2008 г., 2011-2013 гг.

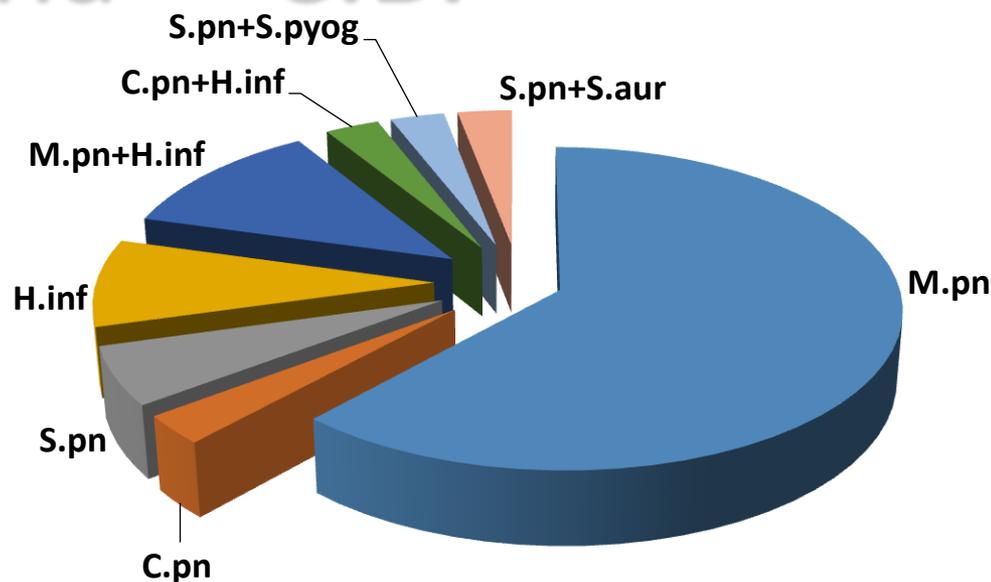


Mixt
Bac+Vir
23%

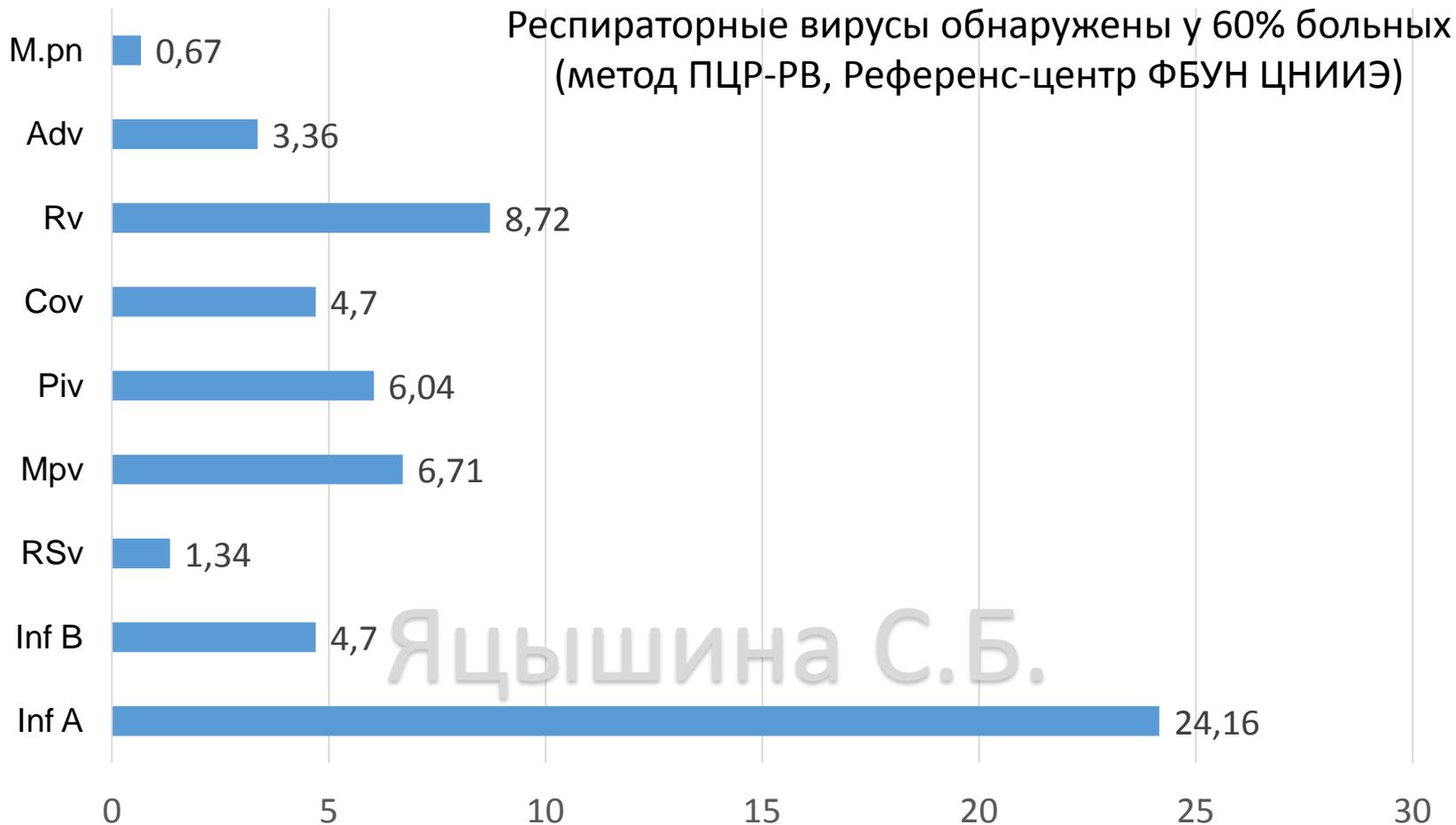
M.pn – *Mycoplasma pneumoniae*
C.pn – *Chlamydia pneumoniae*
S.pn – *Streptococcus pneumoniae*
H.inf – *Haemophilus influenzae*
S.pyog – *Streptococcus pyogenes*
S.aur – *Staphylococcus aureus*

Условно-патогенные бактерии в этиологической структуре ВП средней тяжести у детей составили 41%, из них:

- 12% бактерии,
- 23% бактерии в сочетании с вирусами
- 6% бактерии в сочетании с *M.pneumoniae*



Респираторные вирусы и атипичные бактерии при ОРВИ у взрослых при амбулаторном наблюдении



Яцышина С.Б.

Спектр возбудителей ВП у взрослых

Возбудитель	Доля пациентов с данной этиологией
<i>S.pneumoniae</i>	12,8 – 85,0
<i>H.influenzae</i>	1,1 – 29,4
<i>S.aureus</i>	0,8 – 20,0
<i>P.aeruginosa</i>	0,9 – 16,8
Энтеробактерии	0,6 – 42,9
<i>K.pneumoniae</i>	0,3 – 5,0
<i>M.catarrhalis</i>	0,3 – 2,3
<i>M.pneumoniae</i>	0,7 – 61,3
<i>C.pneumoniae</i>	0,1 – 9,9
<i>L.pneumophila</i>	1,7 – 20,1
Респираторные вирусы	1,4 – 28,6

Что нужно иметь для сбора мазков для ПЦР

СИЗ, средства маркировки образцов, средства дезинфекции

Зонды стерильные в индивидуальных упаковках

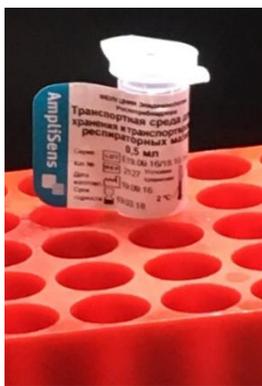
Яцышина С.Б.



Назофарингеальный велюр-тампон



Зонд из полистирола с вязким тампоном



Пробирка с транспортной средой



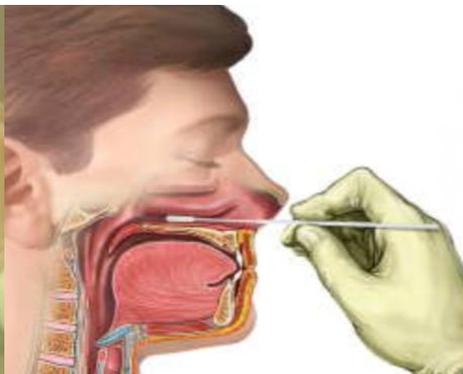
Шпатель



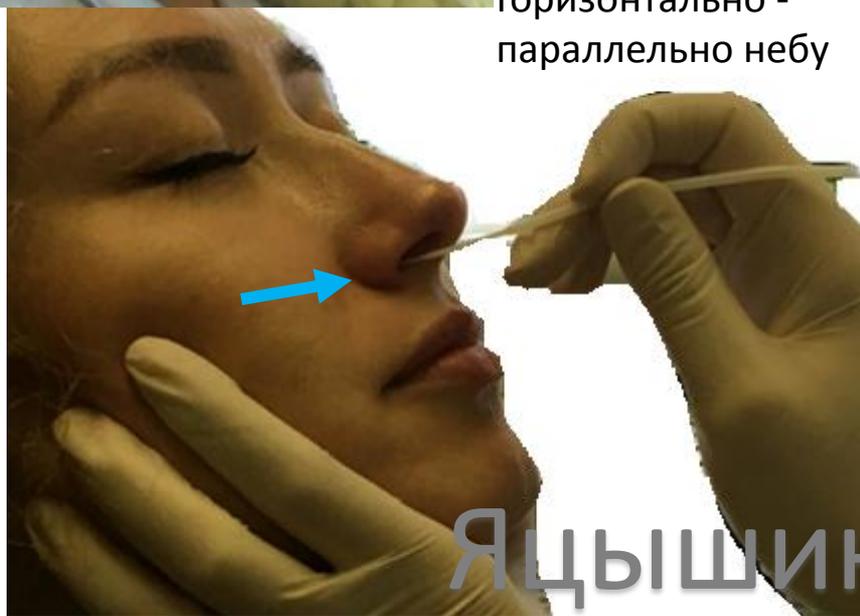
Контейнер для сброса отходов класса Б

Мазок со слизистой оболочки нижнего носового хода - зонд вводится по латеральной стенке полости носа снизу под нижнюю носовую раковину в нижний носовой ход глубоко

Носоглотка



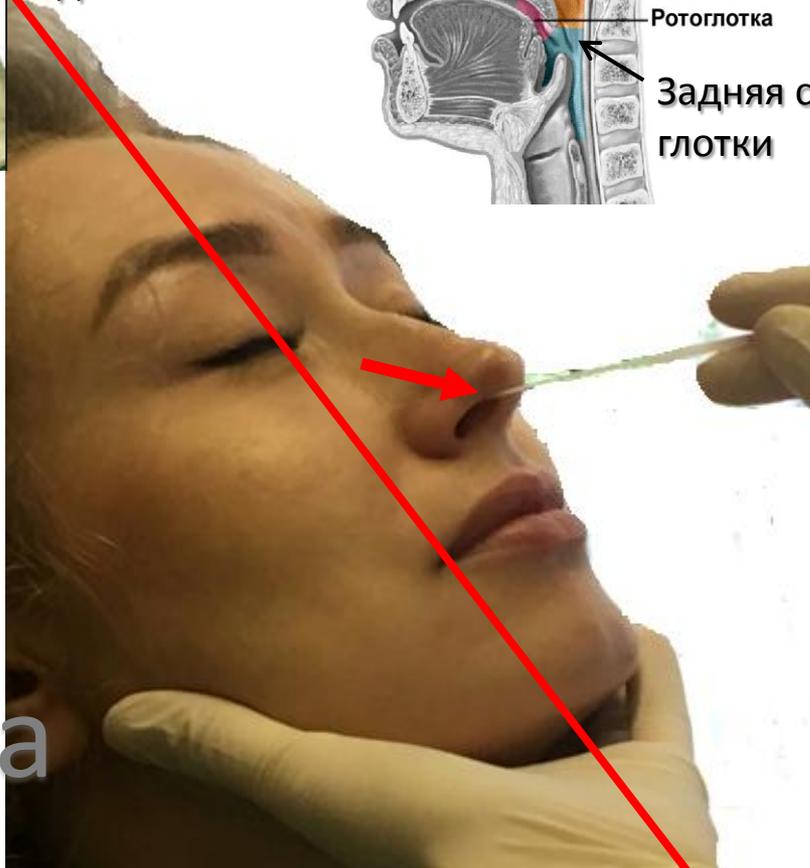
Горизонтально - параллельно небу



Яцышина

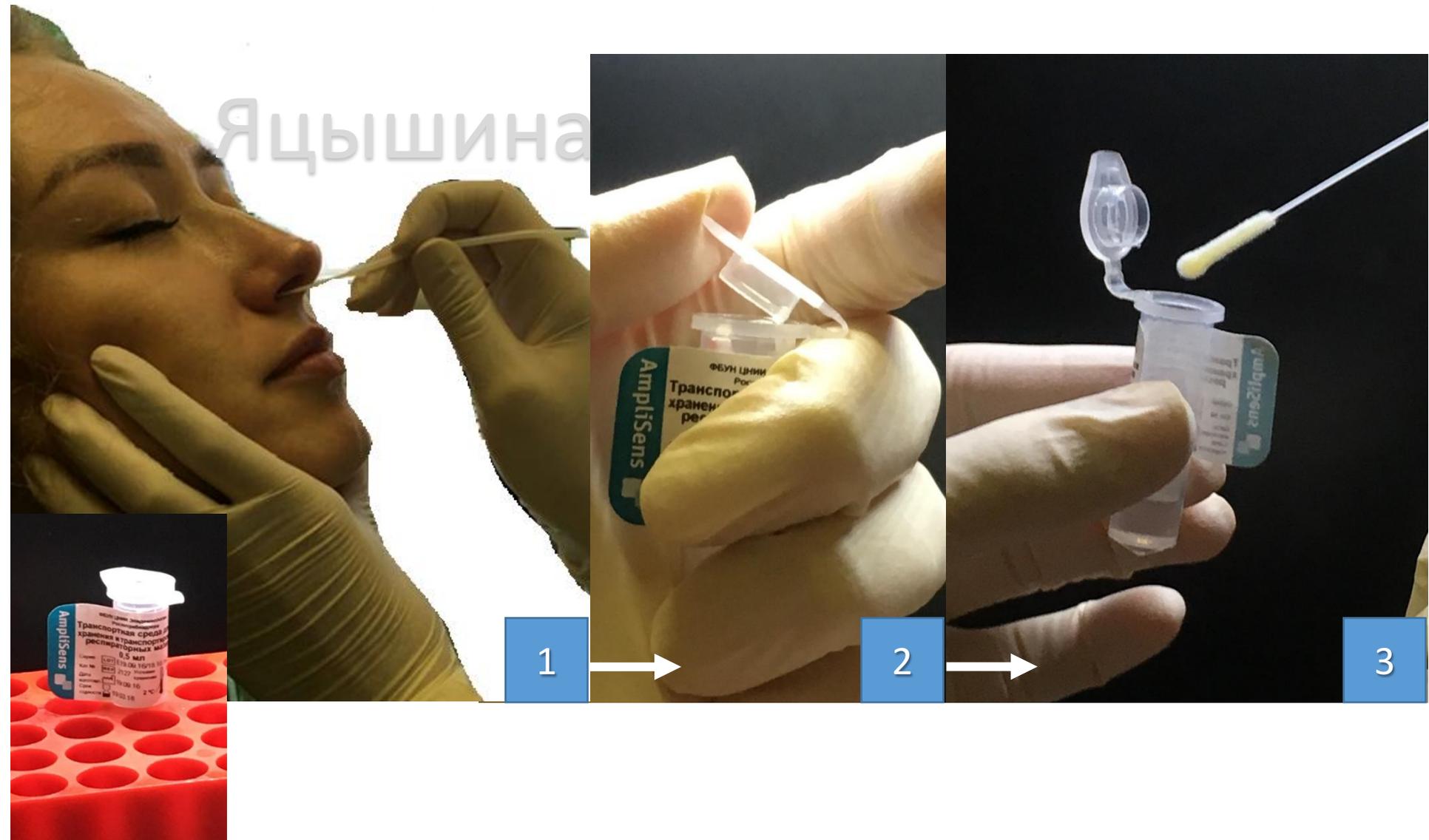
Зонд вводится ПРАВИЛЬНО:
по латеральной (боковой) стенке
полости носа в нижней части
крыльев носа

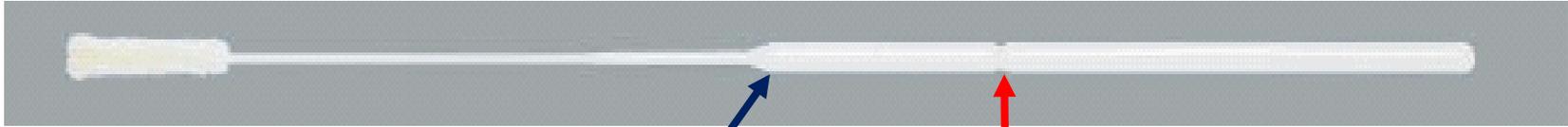
Нижняя носовая
раковина
Нижний носовой
ход



Зонд вводится НЕПРАВИЛЬНО:
сверху по внутренней стенке
полости носа

Сбор мазка из носоглотки – зонд вводится по боковой стенке носовой полости снизу под нижнюю носовую раковину в нижний носовой ход параллельно небу глубоко (не менее 5 см у взрослых и 3 см у детей) и извлекается по боковой стенке полости носа





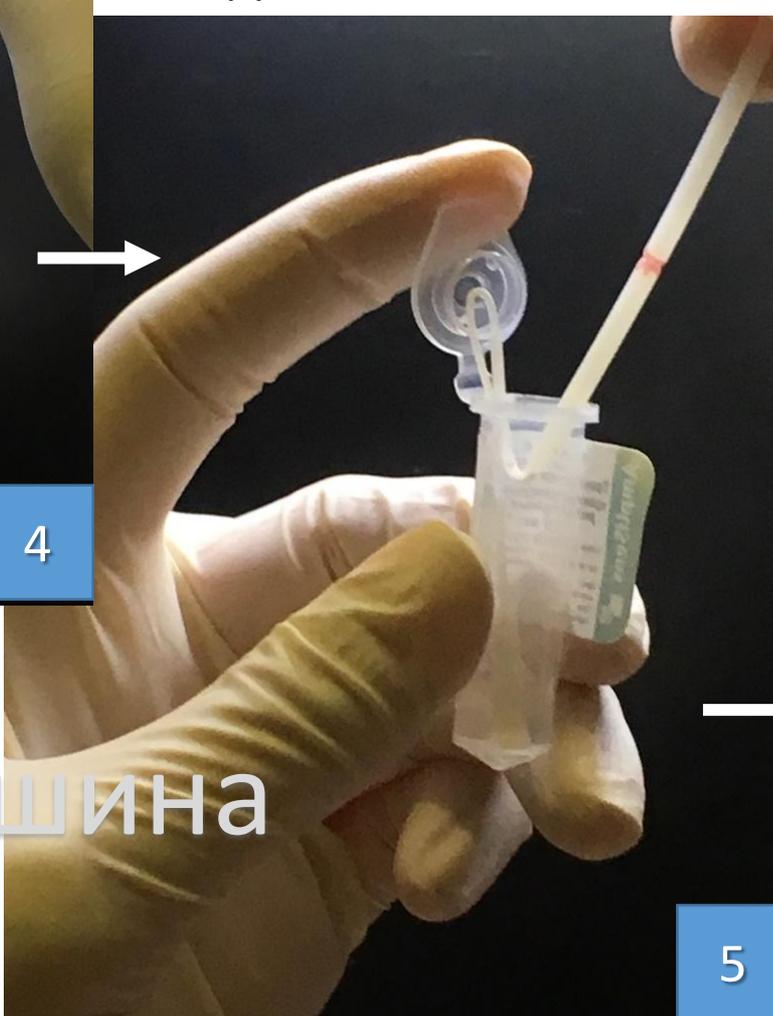
Утолщенная
часть рукоятки

Место излома рукоятки



4

Погрузить зонд
до дна пробирки



5

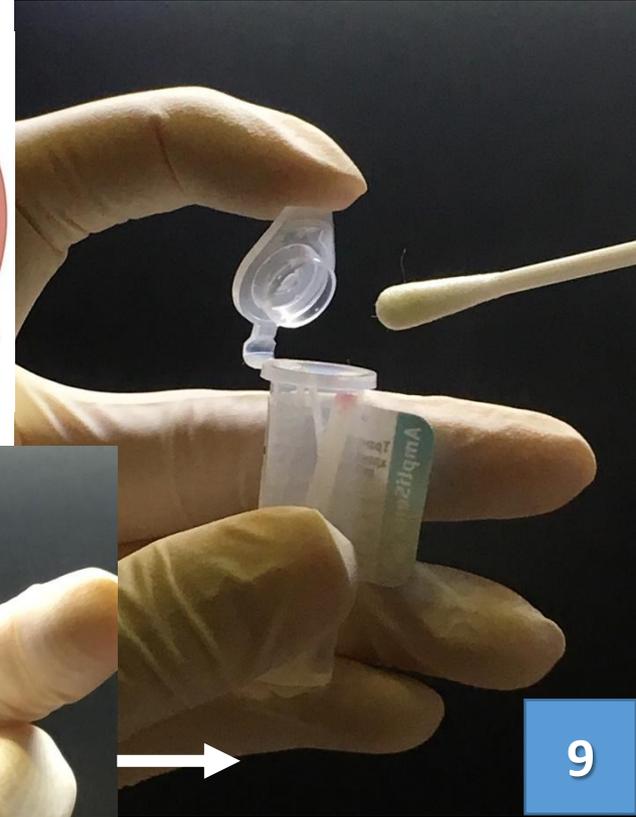
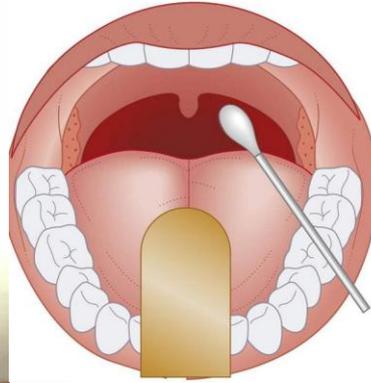
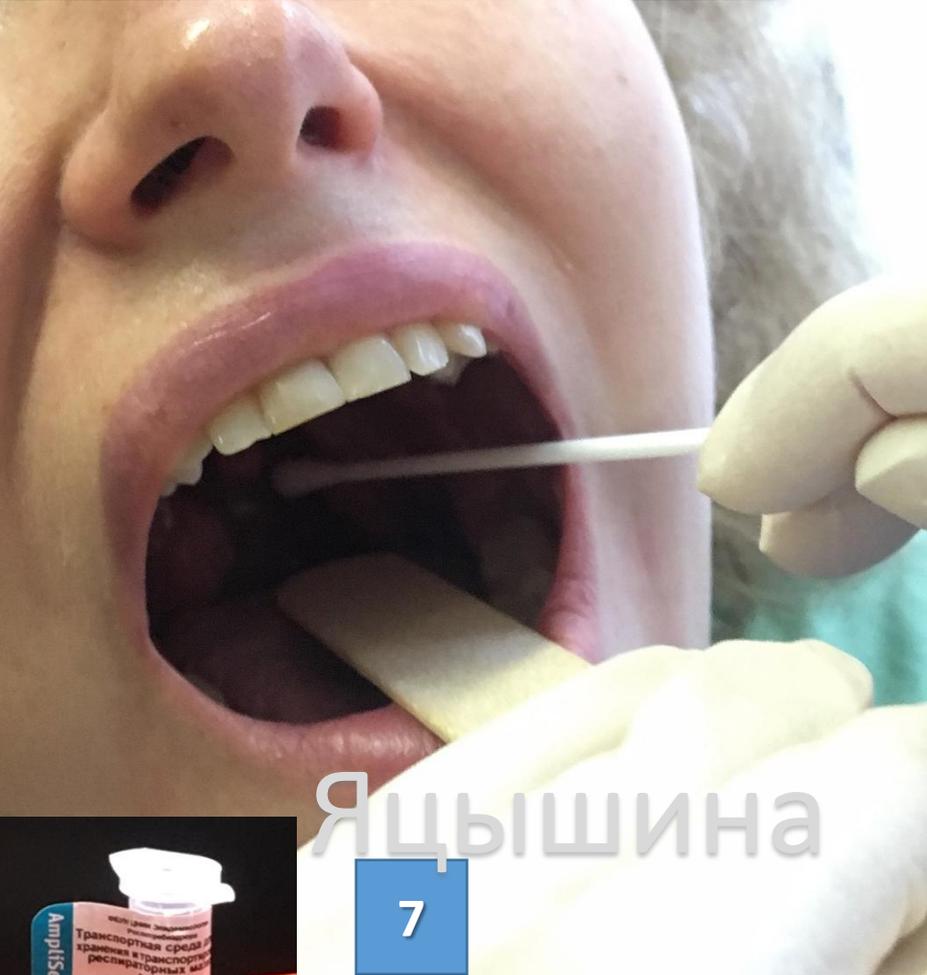


6

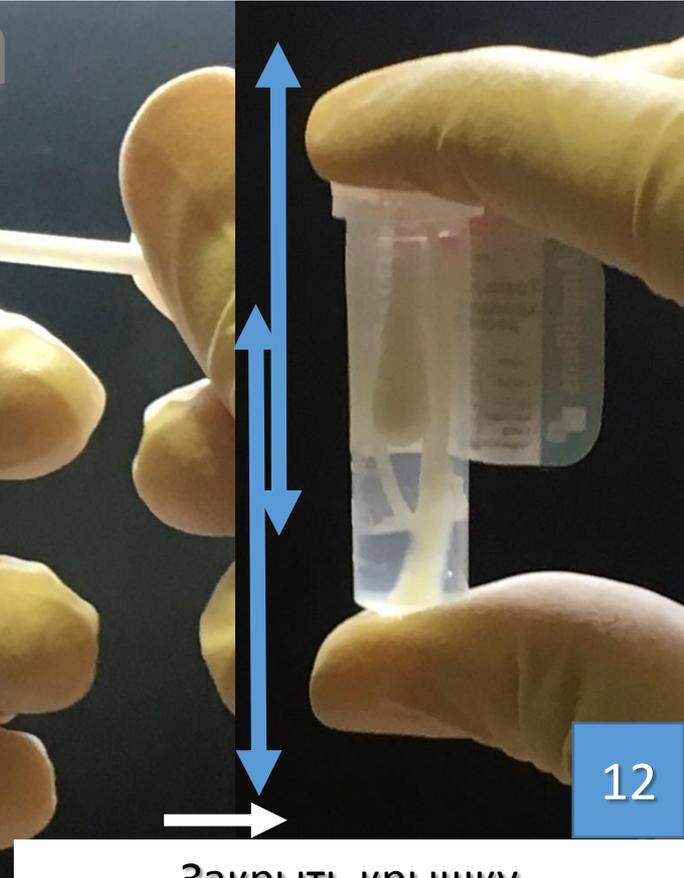
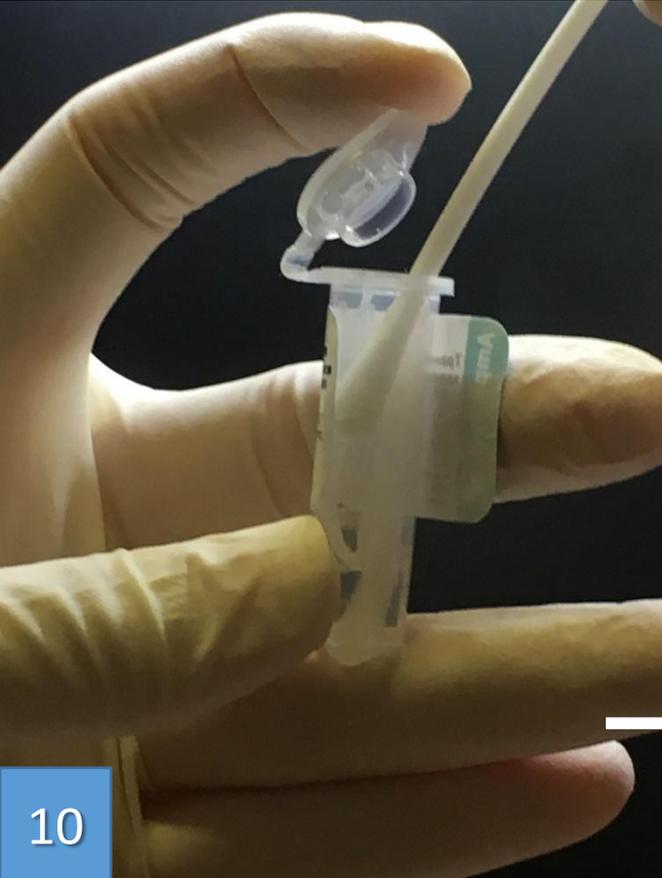
Погрузить в пробирку утолщенную часть рукоятки зонда до места излома, придерживая зонд сверху крышкой пробирки

ЯЦЫШИНА

Сбор мазка из ротоглотки – со слизистой оболочки задней стенки глотки, дужек и миндалин



В пробирке находятся
2 зонда



Закреть крышку
до щелчка
и встряхнуть пробирку вверх-
вниз

Обломить зонд, резко опустив его свободный конец вниз,
перегнув через стенку пробирки, придерживая при этом
сверху крышкой часть зонда внутри пробирки

Сбор материала для выделения культур вирусов гриппа

- Исследование с целью мониторинга за возбудителями проводят не позднее первых 3-х дней заболевания (у взрослых) и 5-ти дней (у детей) или в первые сутки госпитализации
- Берут только мазки из носоглотки, которые помещают в пробирку с 2,0-5,0 мл вирусологической транспортной среды
- Используются специальные вирусологические транспортные среды (с антибиотиками), рекомендованной в МР* «Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация», которые аликвотируют и хранят до использования при температуре от 2 до 8 °С
- Полученный материал хранят не более 24 ч при температуре 2-8 С, более длительно при температуре не выше минус 20 С (желательно при температуре минус 70 С)
- Собранный таким образом материал можно подвергать предварительному ПЦР-исследованию, чтобы проводить посев только образцов, содержащих вирусы гриппа

*МР "Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация" (утв. 18 апреля 2006 г. N 0100/4430-06-34).

Правила сбора биологического материала изложены в приложении к МУК 4.2.3115-13 «Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний»:

- самостоятельно откашливаемая мокрота для бактериологического и ПЦР исследования
- индуцированная мокрота для бактериологического и ПЦР исследования
- трахеальный аспират для ПЦР исследования
- бронхоальвеолярный лаваж при подозрении на легионеллезную пневмонию
- плевральная жидкость для бактериологического и ПЦР исследования
- венозная кровь для ПЦР исследования

Что делать, если пациент не может откашлять мокроту?

- Пациента просят сделать несколько глубоких вдохов с задержкой дыхания на несколько секунд, затем с силой выдохнуть, что способствует появлению продуктивного кашля
- У маленьких детей кашель вызывают касанием корня языка сухим зондом из полистирола с вязким тампоном (для сбора мазков из ротоглотки), после чего собирают мазок с задней стенки глотки

Что делать, если пациент не может откашлять мокроту?

Хорошо зарекомендовал себя метод индукции мокроты ингаляцией гипертонического раствора хлорида натрия (изложен в МУК 4.2.3115-13):

Перед процедурой пациент получает сальбутамол (дети - 200 мкг) через дозирующий ингалятор для предотвращения бронхоспазма.

Затем в течение 15 минут через струйный (компрессионный) небулайзер (аэрозольный аппарат) подается кислород со скоростью 5 л/мин с 5 мл 5% стерильного раствора NaCl.

После этого проводится постукивание по передней и задней стенкам грудной клетки, с целью стимуляции отхождения мокроты.

Затем пациента просят хорошо откашляться и собрать отделяемое из нижних дыхательных путей при глубоком откашливании в стерильный контейнер.

Ссылки на источники:

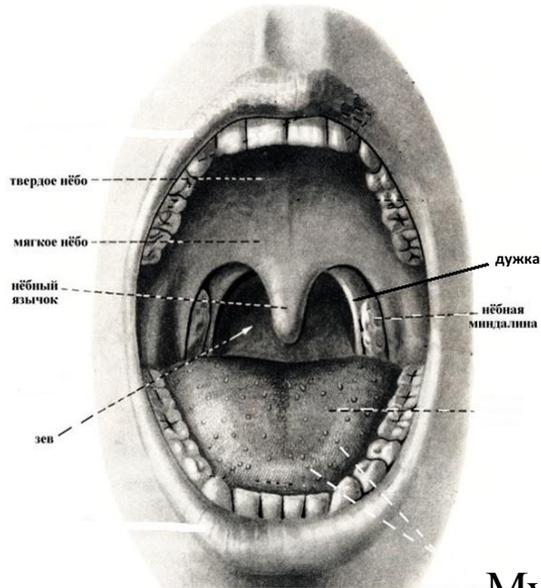
1. Sputum induction in young cystic fibrosis patients.

De Boeck K, Alifrier M, Vandeputte S. Eur Respir J. 2000 Jul;16(1):91-4.

2. Comment on Sputum induction in young cystic fibrosis patients. [Eur Respir J. 2000]

Kastelik JA, Aziz I, Morice AH. Eur Respir J. 2001 Apr;17(4):832.

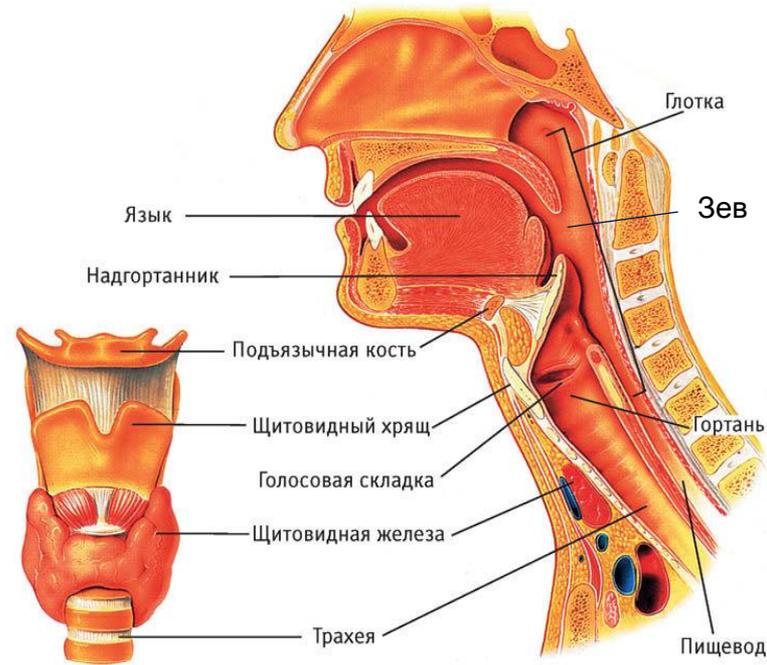
Получение аспириатов из зева (или трахеальных аспириатов) (по МУК 4.2.3115-13)



Катетер для санации
бронхиального дерева
с емкостью для сбора секрета



Мукус Экстрактор -
катетер для аспирации
верхних дыхательных путей



- Мукус-экстрактор со стерильным катетером (6 или 7 размера) присоединяется к вакуумному отсосу через трубку-переходник
- Катетер для забора трахеального аспириата вводился в глотку через полость рта
- Вследствие раздражения слизистой оболочки в области голосовой щели провоцируется кашлевой рефлекс
- Извлечение трахеального содержимого проводится через катетер с помощью отсоса

Оценка качества мокроты по Murray / Washington

Проводится микроскопическое исследование мазка мокроты, окрашенного по Граму под малым увеличением (объектив x10) с подсчетом числа эпителиальных клеток и лейкоцитов в поле зрения

Группа	Число клеток	
	эпителиальные клетки	лейкоциты
1	25	10
2	25	10–25
3	25	25
4	10–25	25
5	< 10	25

Образцы мокроты, содержащие менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения по составу бактериальной флоры близки к аспиратам из трахеи (в среднем из одного образца выделялось от 2-3 различных вида бактерий)

Из образцов мокроты, содержащих более 10 эпителиальных клеток в поле зрения, изолировали преимущественно не патогенную орофарингеальную флору, (из одного образца выделялось более 4х разных видов бактерий), культура патогенных бактерий была получена не более чем из 15% таких образцов

Мазки с задней стенки глотки и носоглотки при пневмонии исследуют только при невозможности получения мокроты, аспиратов из трахеи / зева и БАЛ (ранний детский возраст, дебют ВП)!

При исследовании мазков с задней стенки глотки и из носоглотки этиология пневмонии может быть предположительно установлена

Условия хранения и транспортирования материала

Метод / материал	Комнатная t	От + 2 до + 8 С	минус 16-20 °С	При любой температуре
ПЦР (мазки в транспортной среде)	до 4х часов	– до 3х суток	длительно	Не используется
ПЦР (другой материал)		- не более 24 часов		
ПИФ (мазки)	нельзя	не более 2х часов	нельзя	Не используется
ИХА (мазки)	хранить мазки нельзя, анализ проводится сразу после их сбора			
Выделение вирусов в культуре (мазки)	нельзя	не более 24 часов	Временно (длительно при минус 70 С)	Не используется
Выделение культуры бактерий (мокрота, БАЛ, аспираты)	не более 2х часов	кровь – нельзя другой материал - до 24х часов	нельзя	В специальной транспортной среде до 48 ч.
Выделение культуры пневмококка в среде Соран® или др. (мазки)	до 48 часов	-	нельзя	В специальной транспортной среде до 48 ч.
Обнаружение АТ в сыворотке крови	до 6 часов	до 5 суток	длительно	Не используется
Обнаружение антигена в моче	до 24 часов	до 14 суток	длительно	Не используется

Нормативные документы

1. Методические рекомендации МР 3.1.0117-17 «Лабораторная диагностика гриппа и других ОРВИ методом полимеразной цепной реакции»
2. Методические указания МУК 4.2.3115-13 «Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний»
3. Методические рекомендации МР 4.2.0114-16 «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии»
4. Письмо Роспотребнадзора от 09.09.2019 № 02/12740-2019-32 «О направлении методического письма по отбору проб от пациентов для исследования на вирусы гриппа»
5. МР 3.1.0140-18 «Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций» утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.12.2018
6. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)»
(Версия 03.02.2020) http://static.consultant.ru/obj/file/doc/minzdrav_040220.pdf

Публикации по теме доклада

- Пневмовирусы в инфекционной патологии человека. С.Б. Яцышина. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. № 6., с. 95-105.
- Первый опыт изучения метапневмовирусной инфекции. Кондратьева Т.Ю., Яцышина С.Б., с соавт. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007, №1, стр. 21-23.
- Клинико-эпидемиологические особенности метапневмовирусной инфекции у детей. Евсеева Е.Л., Горелов А.В., с соавт. Инфекционные болезни. 2008, т.6, №3, с. 27-32.
- Бокавирусная инфекция у детей раннего возраста. Вартамян Р.В., Швецова Ю.В., Бунин С.В., Яцышина С.Б., Малышев Н.А. Детские инфекции. 2010, №3, с. 10-14.
- Эпидемиологические аспекты бокавирусной инфекции у детей. Кондратьева Т.Ю., Швец Е.Ю., Евсеева Е.Л., Горелов А.В., Яцышина С.Б., Шипулин Г.А., Семина Н.А. Инфекционные болезни. 2008., т.6, №2, с. 1-16.
- Клинические особенности бокавирусной инфекции у детей. Горелов А.В., Швец Е.Ю., Кондратьева Т.Ю., Евсеева Е.Л., Яцышина С.Б., Шипулин Г.А. Инфекционные болезни. 2008., т.6, №4, с. 11-15.
- Диагностика гриппа: новый вариант H1N1 в России. Яцышина С.Б., Миненко А.Н., Прадед М.Н., с соавт. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009, №6, с. 56-62.
- Пандемический грипп A/H1N1(sw2009) в России: эпидемиология, диагностика, клиника и лечение. Яцышина С.Б., Миненко А.Н., Кушакова Т.Е., с соавт. Терапевтический архив. 2010 г. №11, с. 10-14.
- Лабораторная диагностика в оценке заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями в эпидемическом сезоне 2010-2011 гг. Яцышина С.Б., с соавт. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии., 2013 г., №1, стр. 33-38.
- Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах Смоленска. С.А.Рачина, Р.С.Козлов, Е.П.Шаль с соавт. Пульмонология. 2011 N 1, с. 5-18.
- Аденовирусная пневмония с летальным исходом у взрослых. С.Б. Яцышина, В.В. Самчук с соавт. Терапевтический архив. 2014, N 11, с. 55-59.
- Аденовирусы в этиологической структуре ОРВИ за 2004-2014 гг. Яцышина С.Б., Агеева М.Р., с соавт. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015 №5, стр. 50-57.
- Критический взгляд на результаты лабораторной диагностики внебольничной пневмонии микоплазменной этиологии у детей. Т.В. Спичак, Л.К. Катосова, С.Б. Яцышина, С.С. Ким, с соавт. Журнал им. Сперанского «Педиатрия» 2014г, №3, стр.46-55.
- Выявление респираторных вирусов и атипичных бактерий у больных пневмонией и здоровых детей за десятилетний период наблюдения. Яцышина С.Б., Спичак Т.В., Ким С.С. с соавт. Журнал педиатрии им. Сперанского. 2016. т. 95, №2, с. 43-50.
- Molecular genetic analysis of the Influenza A(H1N1)pdm09 virus from lethal and recovered cases in Russia from 2009 to 2014: Deletions in the nucleoprotein. Svetlana Yatsyshina, Anna Renteeva, Andrei Deviatkin, et al. «Infection, Genetics and Evolution», 2015, V.34:160–172.
- Detection of respiratory pathogens in pediatric acute otitis media by PCR and comparison of findings in the middle ear and nasopharynx. Yatsyshina S, Mayanskiy N, et al. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2016; V.85, P.125–130.
- Is the role of rhinoviruses as causative agents of pediatric community-acquired pneumonia over-estimated? Spichak TV, Yatsyshina SB, et al. Eur J Pediatr. 2016 Dec;175(12):1951-1958.
- Коронавирусная инфекция у детей: клинико-лабораторные особенности. С.В. Николаева, З.А. Зверева, Е.В. Каннер, С.Б. Яцышина, А.В. Горелов. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017. N 6, с. 11-15.
- Использование иммунохроматографических тестов в алгоритме лабораторной диагностики гриппа. С.Б. Яцышина, с соавт. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2018. - №1. – С. 42-48.
- Недооцененная инфекция – к вопросу о факторах патогенности аденовирусов человека. М.Р. Агеева, С.Б. Яцышина // Вопросы вирусологии. – 2019. – т. 65. - №2. – С. 53-62.