

АДЕНОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ, ЯК ЕТІОЛОГІЧНИЙ ЧИННИК ГОСТРОЇ ДІАРЕЇ

Одеський національний медичний університет (м. Одеса)

gritsenko812@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки Одеського національного медичного університету: «Вивчення етіологічної структури збудників кишкових інфекційних хвороб з метою удосконалення існуючої системи епідеміологічного нагляду», номер державної реєстрації 118U007318; термін виконання – 2019-2023 рр..

Вступ. Гострі кишкові інфекції (ГКІ) займають одне з провідних місць серед інфекційної патології та характеризуються широкою розповсюдженістю, частим розвитком тяжких форм і ускладнень, часто несуть безпосередню загрозу для життя [1].

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щорічно реєструється більше одного мільярда випадків гострої діареї (ГД), які спричиняють близько 700 000 випадків смерті, 72% з яких припадає на дітей до двох років. Кишкові віруси (КВ) визнані основною причиною ГД у дітей [2], що є другою за частотою причиною смерті дітей до п'яти років та викликає одну з дев'яти випадків смерті серед дітей усіх вікових груп у світі. Для проведення ефективної клінічної практики, спрямованої на зниження захворюваності та смертності необхідне проведення швидкої та точної діагностики збудника захворювання [3].

Неспецифічність клінічних симптомів, викликаних значною кількістю етіологічних агентів, утруднює діагностику діарейних захворювань, зважаючи на необхідність проведення розширених досліджень [4].

Серед КВ найчастіше основною причиною ГКІ у дітей раннього віку є: ротавіруси (*RV*) групи А (сімейство *Reoviridae*), норовіруси (*NoV*) (*Caliciviridae*), аденовіруси (*HAdV*) (*Adenoviridae*) переважно серотипів 40/41, вид F і астровіруси (*AsV*) (*Astroviridae*). *HAdV* вважаються третьою провідною причиною небактеріальної діареї у дітей та одним із основних інфекційних агентів, відповідальних за кишкову інвагінацію [4, 5].

Дані про поширеність та різноманітність КВ є важливими для застосування профілактичних заходів [6].

ГКІ займають друге місце серед усіх інфекційних захворювань, залишаючись однією з основних причин захворюваності і смертності, особливо в країнах з низьким рівнем доходу [7]. У Китаї щорічно реєструють близько 2 мільярдів випадків діарейних захворювань. Зважаючи на інтенсивність перебігу епідемічного процесу цієї групи захворювань, згідно рекомендацій ВООЗ саме на попередження смертності від ГКІ необхідно націлити основні заходи системи охорони здоров'я в усьому світі [4].

У порівнянні з 1990 р. поширеність ГД до 2010 р. значно зменшилась. Найвищий рівень захворю-

ваності залишається серед немовлят 6-11 місяців. На відміну від дорослих, у яких найпоширенішим етіологічним збудником є *Clostridium difficile*, нозокоміальна діарея у дітей обумовлена: ротавірусами, аденовірусами, астровірусами, норовірусами та торовірусами [8]. Але у останні роки в етіологічній структурі ГКІ вірусні збудники значно переважають над бактеріальними, як серед дітей, так і серед дорослих [9].

Частота виявлення *HAdV* 40 і 41 у хворих на ГКІ у розвинених країнах коливається від 1 до 8%, у країнах, що розвиваються – від 2 до 31%, у хворих з імунокомпрометованим станом його поширеність значно вища [10, 11].

Аденовіруси – це дволанцюгові безоболонкові, ДНК-утримуючі віруси [7]. Лінійний дволанцюжковий геном ДНК *HAdV* оточений ікосаедричним капсидом діаметром від 90 до 100 нм, який містить три основні капсидні білки (гексон, білок основи пентону і фібрили) і вісім ядерних і цементних білків. Гексон найбільший (близько 100 кДа) і найпоширеніший білок у капсомері, який взаємодіє з пентамерами, зв'язує корецептор з білком основи пентону в кожному з 12 кутів, звідки виступають тримерні фібрили. Довжина фібрил суттєво варіює у семи видів *HAdV* і закінчується рецептор-зв'язуючою доменною фібрилою. Зрілі віріони *HAdV* мають форму ікосаедра діаметром 70-90 нм. Зовнішня ліпопротеїдна оболонка відсутня. Капсид побудований із 252 структурних одиниць, 240 з яких складають гексони, 12 – пентони, розміщені на вершинах ікосаедра, від 12 вершин ікосаедра відходять відростки – фібрили, довжина яких в залежності від типу аденовірусу становить 9-77,5 нм [12].

HAdV 40, 41 серотипів часто викликають захворюваність та смертність у імунокомпрометованих хворих дітей та пацієнтів, яким проведена трансплантація, у цієї групи хворих досить часто розвивається дисемінована форма аденовірусної інфекції (АДВІ) [13].

HAdV вперше виділений У.П. Роу зі співавторами у 1953 р. при дослідженні тканин хірургічно видалених піднебінних мигдаликів та аденоїдів здорових дітей, в яких спостерігалася специфічна дегенерація клітин. Насьогодні сімейство *Adenoviridae* об'єднує близько 130 типів аденовірусів, виділених від ссавців, птахів і холонокровних. В даний час відомо про існування 88 типів аденовірусів, патогенних для людини. На основі здатності до аглютинації еритроцитів, трансформування клітинних культур, до онкогенності та за допомогою секвенування послідовностей геномів *HAdV* діляться на дев'ять груп (А-І) [14, 15], в кожній з них груп ідентифіковано по 90 генотипів з довжиною геному 34-36 кДа [16]. Вперше *HAdV* групи F були виявлені в 1975 р. методом електронної мікроскопії. Їх тропізм до шлунково-кишко-

вого тракту (ШКТ) обумовив їх назву як «кишкових» [9]. В 1999 р. *HAdV* був класифікований Міжнародним Комітетом таксономії вірусів, як представник сімейства Мастодемовірусів [16].

Захворювання, спричинені *HAdV*, залежать від типу і можуть мати перебіг від легких до тяжких форм респіраторних інфекцій, інфекцій ШКТ, або очних інфекцій (епідемічний кератокон'юнктивіт) [17].

HAdV вважають умовно-патогенними збудниками людини, що найбільш розповсюджені у країнах, що розвиваються. За даними досліджень, проведених у Нігерії, *HAdV* 40 і 41 серотипів ізолювали у 23% випадків не лише з калу хворих на ГКІ, але і в 17,6% випадків у осіб контрольної групи без проявів ДЗ, що свідчить про широку циркуляцію *HAdV* у людській популяції. Частіше на *HAdV*-гастроентерит хворіють діти віком 6-36 міс. Відмінною рисою такої діареї є затяжний перебіг. На думку G Mayindou et al. (2016), однією з причин смертності серед дітей до 5 років, госпіталізованих з важким гастроентеритом у Південній Африці, є ГД, викликана *HAdV* 40 та 41 серотипів. Переважною віковою групою є діти молодше 5 років. *HAdV* вважається третьою за значимістю причиною небактеріальної діареї серед дітей та одним з основних агентів, відповідальних за інвагінацію кишковика у дітей, що спричинена вірусними агентами [18, 19].

На відміну від захворювань, спричинених іншими КВ, для ГКІ *HAdV*-етиології не характерні сезонні підйоми захворюваності, спалахи АДВІ найчастіше реєструють протягом усього року [19]. Незначне зростання інцидентності реєструють у лютому-березні та у липні-вересні [20].

Вивчено вплив кліматичних показників (температура повітря, вологість) на частоту виявлення антигенів *HAdV* 40, 41 серотипів у хворих на ГД у віці до 5-років. Зміна кліматичних умов і пов'язані з цим зміни в сприйнятливості населення і його активності, не впливали на інтенсивність поширення *HAdV* інфекції [21].

Незважаючи на те, що ознаками ГКІ аденовірусної етіології є діарея і блювота, механізми, що лежать в основі патогенезу, залишаються невиясненими, в першу чергу, через відсутність відповідної тваринної моделі [22].

Мета дослідження. Визначення проявів епідемічного процесу аденовірусної інфекції у світі у сучасний період.

Об'єкт і методи дослідження. Матеріалами для дослідження послужили дані, опубліковані у інформаційних електронних базах SCOPUS, WEB of Science. Застосовані методи: описово-аналітичний, статистичний.

Результати дослідження та їх обговорення. Хвороба, викликана *HAdV* має тенденцію до спорадичних випадків, без прояву сезонності. Спалахи *HAdV* реєструють у різних країнах світу в організованих колективах, серед осіб, що довгий час знаходяться у закритих, або переповнених приміщеннях: гуртожитках, медичних установах. Описано спалахи серед призовників, для яких була розроблена вакцина проти *HAdV* 4 (*HAdV*-4) і 7 типів (*HAdV*-7) [23].

У розвинених країнах випадки захворювань, викликаних *HAdV*-F 40 і 41 серотипів були описані, як у вигляді спорадичних, так і – спалахів захворювання у пацієнтів, що лікувались у стаціонарних і амбулаторних умовах, особливо у дітей до 5 років, що призводили до тяжкого перебігу хвороби та, у ряді випадків, до смерті [22].

Більшість випадків ГКІ, асоційованих з *HAdV*, виникають внаслідок інфікування 40 та 41 серотипами, які характеризуються високою стійкістю в умовах навколишнього середовища (довше виживають, ніж поліовірус, вірус гепатиту А та бактерії кишкової групи), краще витримують УФ-опромінення. Моніторинг контамінації *HAdV* 40, 41 об'єктів довкілля, поверхонь у лікувальних закладах має важливе значення для оцінки поширеності, менеджменту епідемічних ризиків та запобігання спалахів захворювання. У природних умовах *HAdV* виявляється у низьких концентраціях – 10^1 - 10^4 вірусних копій (ВК) у літрі, у річковій та озерній воді, у стічних водах після очищення – 10^3 - 10^5 ВК/л, що вказує на необхідність концентрування проб води для швидкого та надійного виявлення вірусів [24].

Високочутливі, специфічні методи молекулярної діагностики, що використовуються на сьогодні продемонстрували високий внесок у виникненні дитячих діарейних захворювань *HAdV* 40/41 типів. Проте епідемічний процес (ЕП) АДВІ залишається невивченим. Інші типи *HAdV* також причетні до виникнення спалахів ГКІ у дітей, що відвідують організовані колективи, але реєстрація цих захворювань обмежена, тому у повній мірі неможливо з'ясувати їх епідеміологічну роль. Для об'єктивної характеристики ЕП АДВІ необхідне генотипування як *HAdV* 40/41, так і інших геноваріантів, виявлених у хворих на ГКІ [25]. Серотипи, що належать до підгруп А, В і С виявлено у якості етіологічних агентів гастроентериту серед немовлят та дітей раннього віку [26].

Проведено дослідження на наявність носійства *HAdV* у здорових дітей. За результатами дослідження змивів з конюктиви та зразків фекалій, ідентифіковано 11 серотипів *HAdV*, що належали до чотирьох видів [27].

Під час багатоцентрового дослідження під назвою AdVance було проведено оцінку рівня зараження *HAdV* серед пацієнтів 50 центрів трансплантації кісткового мозку, розташованих у 7 європейських країнах: Великобританії, Франції, Німеччині, Італії, Іспанії, Нідерландах та Чехії. Ретроспективний аналіз частоти виявлення *HAdV* у реципієнтів клітин кісткового мозку встановив наявність збудника у 32,03% клінічних зразків фекалій 1736 дітей (95% довірчий інтервал [ДІ], від 30,9% до 33,4%) та у 6% із 2540 обстежених дорослих осіб (95% ДІ, 4,7% до 6,4%) [28].

Встановлено поширеність *HAdV* 40/41 серотипів у зразках фекалій дітей до п'яти років, що захворіли на діарею, знаходячись на стаціонарному лікуванні у соматичних відділеннях. ДНК *HAdV* 40 та 41 серотипів виявлено у 14% та 8% хворих дітей відповідно, середній вік яких становив 11,8±15,3 місяці, у 47% випадків – це були дівчатка [7].

В Албанії проведено дослідження причин гострого гастроентериту у дітей. *HAdV* виявлено у 33 із 142 клінічних зразків (23,2%), у тому числі 14 ізолятів вірусу належали до виду F (13 – до *HAdV*-41, 1 – до *HAdV*-40), 13 – до виду C (1 – до *HAdV*-1, 8 – до *HAdV*-2 та 4 – до *HAdV*-5), 5 – до виду B (*HAdV*-3) та 1 до виду A (*HAdV*-12) [29].

В Шанхаї за допомогою ПЛР *HAdV*-41 виявлено у 6,23% зразків фекалій дітей з гострою діареєю [10].

У Бразилії впродовж двох років вивчали циркуляцію збудників у зразках фекалій госпіталізованих дітей до шести років, хворих на діарею. Проводили дослідження на наявність норовірусів (*NoV*), астровірусів (*AstV*) та *HAdV* за допомогою ПЛР. Всього віруси були виявлені у 10,7% випадків: *NoV* – у 7,8%, *HAdV* у –2%, та *AstV* – у 0,8% зразків [30].

У дослідженні типу «випадок-контроль» вивчено етіологічну роль різновидів серотипів *HAdV* у хворих на діарею та здорових дітей. Всього *HAdV* були виявлені в 16,56% (у 105 із 634) клінічних зразків фекалій. У хворих на гостру діарею в 28,94% випадків (у 79 із 273) та у 7,20% здорових дітей (у 26 із 361), що вказує на можливість здорового носійства *HAdV*. Середній вік хворих, позитивних на *HAdV*, склав 8 місяців (ДІ: 5-15 місяців), в той же час 91,14% (72 із 79) усіх *HAdV*-позитивних осіб були віком до 3 років [31].

В Індії проведено дослідження поширеності АДВІ серед дітей віком до 5 років, хворих на ГКІ. За допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) – виявляли антиген *HAdV* у фекаліях. Всього антигени *HAdV* виявлені у 6,5%, у тому числі у 4,0% *HAdV* 40/41. При дослідженні клінічних зразків дітей, що не мали симптомів ГКІ, антиген *HAdV* виявлено у 2,5%, у тому числі у 0,7% зразків – антигени *HAdV* 40/41 [32].

Згідно з даними Національної системи звітності (пасивна лабораторна система епідагляду), що створена в Сполучених Штатах у 2014 році, для збору інформації щодо лабораторної ідентифікації типів *HAdV*, найчастіше аденовіруси виявляють у клінічних зразках з респіраторного тракту (n=1227; 82,0%), кон'юнктивальних зразках (n=61; 4,1%) і фекальних зразках, або мазках з прямої кишки (n=35; 1,8%) [23].

В Танзанії вивчено поширеність і молекулярну характеристику *HAdV* у дітей, хворих на діарею. *HAdV* був виявлено у 3,5% хворих (37 із 690) та у 2,4% (у 13 із 545) здорових дітей. Середній вік інфікованих *HAdV* хворих дітей, був вірогідно меншим, ніж здорових, у яких виявлено *HAdV*, (p>0,05) [2].

У Кореї проведено дослідження 3901 клінічного зразка фекалій на наявність антигену *HAdV* на протязі червня 2014 р. – травня 2016 р. Зразки було вивчено на наявність серотипів *HAdV*, які можуть бути пов'язані з гастроентеритом, у тому числі 40 і 41, та можливі взаємозв'язки між серотипами *HAdV* і клінічними симптомами. У 6,5% зразків (254) виявлені антигени *HAdV*. З 236 генотипованих зразків найбільш поширеним генотипом був *HAdV*-41, за яким слідував *HAdV*-2 (група C), у меншій мірі виявлені: *HAdV*-3, *HAdV*-1, *HAdV*-5, *HAdV*-6, *HAdV*-31, *HAdV*-40, *HAdV*-12 і *HAdV*-55. У 119 пацієнтів (50,4%) спосте-

рігалися супутні респіраторні симптоми, у інфікованих *HAdV*-2 респіраторні симптоми виявляли вірогідно частіше (p<0,01). У 13,6% (32) пацієнтів була діагностована інвагінація, у тому числі у 9 пацієнтів, інфікованих *HAdV*-1 (група C), і у 4, інфікованих *HAdV*-41 (вид F) [5].

Згідно результатів дослідження у Італії встановлено рівень захворюваності на АДВІ 1,74 на 100 тис. нас. (95% ДІ: 1,45–2,07). Нагляд проводився за 555 дітьми віком до 5 років протягом травня 2010 р. – квітня 2011 р. [33].

В Таїланді вивчено поширеність *HAdV* і його молекулярні характеристики у хворих з гострим гастроентеритом протягом 2011-2017 рр. *HAdV* був виявлений у 7,2% клінічних зразків (у 165 із 2312) обстежених пацієнтів. Найчастіше *HAdV* виявляли у дітей у 1-2 років у порівнянні з іншими віковими групами. Найбільш поширеною була підгрупа *HAdV* C (40,6%), за якою слідували підгрупи F (28,5%), B (20,6%), A і D (по 4,8%) і E (0,6%). З них найбільш поширеними генотипами були *HAdV*-F41 (22,4%), *HAdV*-C2 (18,2%), *HAdV*-B3 (15,2%) і *HAdV*-C1 (13,3%). В данному дослідженні показано, що не тільки ентеральні *HAdV*-F40 і F41, але і неентеральні *HAdV*-B3, C1, C2 і C5 можуть причиною розвитку гострого гастроентериту у тайських дітей [16].

В Шанхаї вивчено поширеність *HAdV* у клінічних зразках дітей, госпіталізованих з гострою діареєю упродовж 2006-2011 рр. *HAdV* виявлено у 4,7% (у 32 із 674) дітей. Частота виявлення *HAdV* у 2006 р. становила 13,4%, у 2007 р. – 4,6%, у 2008 р. – 3,2%, у 2009 р. – 4,1%, у 2010 р. – 2,0%, і у 2011 р. – 3,3%. З 32 випадків інфікування *HAdV* у 29 (90,6%) була виявлена коінфекція іншими вірусами, і лише у 3 (9,4%) випадках мала характер моноінфекції [34].

У декількох освітніх і лікувальних педіатричних закладах Ірану протягом 2013 року проведено епідеміологічне дослідження поширеності *HAdV*. Було досліджено 2682 клінічних зразки фекалій у дітей до 5 років, які тестували методом ПЛР на наявність *HAdV*-40 і *HAdV*-41 з використанням специфічної пари праймерів. *HAdV*-40 і *HAdV*-41 були виявлені у 132 (5,18%) пацієнтів з діареєю. Найвища поширеність збудника (58,3%) спостерігалася у дітей до 12 місяців порівняно з іншими віковими групами. Результати цього дослідження вказують на важливу роль *HAdV*-40 і *HAdV*-41 у якості етіологічних агентів гострого гастроентериту серед дітей в Ірані [11].

Проведено вивчення сезонної характеристики норовірусної та аденовірусної інфекцій в Україні, було обстежено 24 дітей, хворих на ГКІ, які перебували на стаціонарному лікуванні з квітня по листопад 2014 року. При цьому АДВІ частіше (p<0,005) реєстрували в осінній (у 77,8% випадків), ніж у літній період (у 22,2%). Випадки, при яких виявляли обидва збудники, також зустрічалися переважно восени. Це вказує на вищу частоту інфікування *NoV* та *HAdV* у літньо-осінній період [35].

Для оцінки етіологічної ролі вірусних збудників, що викликали діарею у дітей в Тунісі проведено дослідження 638 клінічних зразків фекалій. У 30% клінічних зразків виявлені: ротавіруси (*RV*), *NoV*, *AsV* та *HAdV* 40/41 серотипів [13].

У Туреччині проведено дослідження клінічних зразків фекалій, забраних від 375 дітей, хворих на гостру діарею, у віці від 0 до 5 років. Зразки досліджували за допомогою ПЛР зі зворотною транскрипцією (ПЛР-ЗТ) на наявність *RV*, *NoV*, *AsV* та *HAdV*. У 59,2% зразків було виявлено один вірусний збудник, частіше виявляли *RV* (32,3%) та *NoV* (20,3%), рідше *HAdV* (9,6%) та *AsV* (5,6%). Усі зразки були негативними щодо бактеріальних збудників, у 27 (7,2%) – виявлено кишкові гельмінти та найпростіші, у 39 (10,4%) – було виявлено конфекції, включаючи 38 подвійних та 1 потрійну. Найчастіше коінфекції спостерігалися у вигляді *RV* і *NoV*, та *NoV* і *HAdV* [36].

При ретроспективному аналізі поширеності антигену *RV* та / або *HAdV* у клінічних зразках фекалій хворих, що були госпіталізовані упродовж 2007-2008 рр. в університетській лікарні Єдітепе та суміжних клініках м. Стамбул встановлено меншу поширеність у попередні роки. Антигени визначали якісним імунохроматографічним аналізом: *RV* виявлено у 18,69% (у 126 із 674 зразків), антигени *HAdV* – у 8,9% (у 53 із 596), поєднана інфекція *RV-HAdV* склала 4,4% (у 26 із 591 зразків). Аналіз електронних історій хвороб за віком, статтю, симптомами: лихоманки, блювоти, кількістю випадків блювоти та діареї, зневоднення, болі у животі показав більшу ступінь тяжкості у хворих з поєднаною інфекцією [37].

У сільській місцевості та міських районах з низьким рівнем доходу на півночі Бразилії у період з 2010 по 2016 рр. проведено проспективне епідеміологічне дослідження поширеності *HAdV-F*. Були використані методи молекулярної діагностики, з вивченням геному ДНК *HAdV-F*. У 251 хворого з гострим гастроентеритом відібрано клінічні зразки стільця з попереднім скринінгом на наявність *HAdV-F* з наступним секвенуванням генетичного матеріалу. Інфікування *HAdV-F* виявлено у 57,8% (у 145 із 251 зразків, 137 – *HAdV-F41*, 7 – *HAdV-F40*). В одному зразку було виявлено зараження *HAdV-F40* і 41. Виявлення збудників відбувалось незалежно від пори року. Інфікування *HAdV-F* у вигляді моноінфекції було виявлене у 21,9% (55/251) випадків, а у вигляді змішаної інфекції – у 37,4% (94/251), причому *RV/HAdV-F* була найбільш частою асоціацією (21,5%; 54/251) [30].

У той же час отримано результати дослідження поширеності вірусних збудників у якості етіологічних чинників ГКІ, проведеного у м. Белем (Бразилія) у двох великих педіатричних клініках упродовж 2012-2015 рр. Від 219 дітей, госпіталізованих з приводу гострого гастроентериту, було зібрано клінічні зразки калу та сироваток крові. За допомогою ПЛР проведено дослідження на виявлення *HAdV* та *AsV*, qПЛР на виявлення саповірусів (*SaV*). *HAdV* було виявлено у 50,2% (110/219) випадків, при цьому 42,7% (47/110) з них були класифіковані за видами: F (63,9% – 30/47), A (4,2% – 2/47), B (6,4% – 3/47), C (17,1% – 8/47), D (4,2% – 2/47) та E (4,2% – 2/47). З 110 *HAdV*-позитивних зразків калу у 80 випадках у дітей були забрані парні зразки сироваток крові, які були досліджені на наявність антитіл до *HAdV*, у 51 (63,7%) зразку виявлені позитивні результати, у

тому числі у 26 (70,3%) парах (зразки фекалій і сироватки крові) отримали узгоджені результати щодо виявлення типів *HAdV* за допомогою секвенування та виявлення антитіл до: F (21/26; 80,8%), A (1/26; 3,8%), B (1/26; 3,8%) та C (3/26; 11,5%) типів [38].

В Ефіопії проведено епідеміологічне дослідження поширеності *HAdV* та *AsV*. Зібрано 450 клінічних зразків фекалій у немовлят та маленьких дітей з діареєю, що лікувались амбулаторно у листопаді 2015 р.- квітні 2016 р. За допомогою ПЛР всі зразки калу були обстежені на наявність *HAdV* та *AsV*. Генотипування проводили шляхом секвенування та філогенетичного аналізу. *HAdV* та *AsV* були виявлені у 144 (32%) та 16 (3,6%) дітей відповідно. Загалом було виявлено 182 різних типи *HAdV*, включаючи змішані інфекції. *HAdV* F (*HAdV*-40, *HAdV*-41) виявили у 32 випадках, інші види – у 150 (типи *HAdV*-1, -2, -3, -5, -12, -16, -31, вид D). Генотипи *AsV* (n=10) класифікували як *AsV*-8: *AsV*-1 (n=3), *AsV*-2 (n=3) та *AsV*-3 (n=1). У 38 випадках виявлено коінфекції різними типами *HAdV* та у 1 – *AsV*. Не встановлено різниці між частотою виявлення *HAdV* та *AsV* у хлопчиків та дівчаток. Рівень виявлення також не відрізнявся між дітьми із сільської та міської місцевості. Діти до 6 місяців рідше були заражені обома вірусами. Ці результати свідчать про широку поширеність *HAdV* та *AsV* у дітей з діареєю у північно-західній Ефіопії [6].

Проведено дослідження клінічних зразків, отриманих від хворих на ГКІ, що були госпіталізовані у 11 лікарень, розташованих у різних регіонах Бангладеш, для вивчення епідеміологічного значення кожного специфічного збудника у якості причини діареї. Всього проаналізувало результати досліджень клінічних зразків фекалій від 5516 пацієнтів з діареєю та 735 від здорових осіб у якості контролю. Найчастіше у якості причини діареї виявлено *RV* (17,7%, ДІ: 14,3,-20,9), *HAdV* 40/41 (17,9%, ДІ: 13,9-21,9); та *V. cholerae* (10,2%, ДІ: 9,1-11,3). *RV* були провідним патогеном у дітей віком до 5 років у різних місцевостях (коефіцієнт варіації = 56,3%). *HAdV* 40/41 був другим провідним збудником як у дітей, так і у дорослих. *V. cholerae* був провідним збудником у осіб старше 5 років, але географічно був більш мінливим (коефіцієнт варіації = 71,5%). *RV*, *HAdV* 40/41 та *V. cholerae* були провідною етіологією інфекційної діареї, що вимагали госпіталізації хворих [39].

В Ірані проведено дослідження частоти виявлення та генетичний аналіз *HAdV* у госпіталізованих протягом 2015-2017 рр. 376 дітей до 5 років із гострим гастроентеритом. ДНК *HAdV* була виявлена за допомогою ПЛР у 16 (4,3%) клінічних зразках калу. На підставі вивчення особливостей гіперваріабельної області капсидного білка гексону були виявлені види *HAdV* B, C та F, що включали п'ять типів *HAdV*-1, 2, 3, 6 та 41, серед яких домінував вид F (*HAdV*-41) [40].

За результатами дослідження, проведеного у м. Турині (Італія), встановлено роль деяких серотипів, що належать до підгруп A, B і C, які у додаток до кишкових серотипів – *HAdV* 40 і 41 також визначені етіологічними агентами гастроентериту серед немовлят та дітей раннього віку. На наявність *HAdV* досліджено 137 клінічних зразків фекалій дітей

віком до п'яти років, що госпіталізовані з гострим гастроентеритом. У 69 (50,3%) випадках виявлено *HAdV* із вірусним навантаженням у фекальних зразках в межах $1,08 \times 10^{11} \pm 9,02 \times 10^{11}$ ВК/мг, що свідчить про його високий рівень, пов'язаний з ризиком передачі та поширення вірусів на побутових поверхнях [26].

Проведено проспективне епідеміологічне дослідження поширеності *HAdV* у Бангладеш протягом 2012-2015 рр. У клінічних зразках стільця *HAdV* виявляли за допомогою ПЛР, генотипували шляхом секвенування та у подальшому проводили філогенетичний аналіз. Поряд з лабораторними дослідженнями проводили збір детальної соціально-демографічної та клінічної інформації щодо кожного хворого: тривалість діареї, стан дегідратації, блювота, біль у животі, лихоманка та тяжкість перебігу. ДНК *HAdV* була виявлена у 93 із 871 досліджених зразків калу (10,7%). Серед них 56% були інфіковані іншими відомими кишковими вірусними та бактеріальними збудниками (БЗ), а 31,6% мали тяжкий перебіг захворювання. Більшість (55%) позитивних на *HAdV* зразків належали дітям до 5 років. Найчастіше основними клінічними симптомами у інфікованих *HAdV* пацієнтів, були діарея та блювота. *HAdV* майже рівномірно виявляли протягом року з низькою поширеністю взимку (листопад-січень). Протягом періоду дослідження було виявлено п'ять видів *HAdV* (A, B, C, D та F), включаючи 17 різних генотипів, причому домінуючими були види *HAdV* F-40/41. Однак у значній частині зразків також були виявлені не ентерогенні *HAdV* (у 15% вид C, у 15% – D, у 10,8% – A та у 4,3% – B). Дослідження демонструє високе генетичне різноманіття *HAdV*, включаючи як кишкові, так і не кишкові види, що викликають у пацієнтів гостру діарею та вказує на необхідність подальшого з'ясування ролі неентерогенних *HAdV* у якості етіологічного чинника діарейних захворювань [41].

Поширеність *HAdV* та інших збудників ГКІ вивчалась у дітей до 18 років, що були госпіталізовані з явищами гострої діареї до дитячої лікарні штату Юта (США), протягом 2010-2012 рр. Дослідження проводили за допомогою ПЛР з використанням мультиплексних тест-систем з одночасним виявленням 23

збудників: бактеріальних, вірусних та найпростіших. За результатами досліджень збудник виявлений у 561 із 1089 (52%) епізодів діареї. Найчастіше були виявлені: токсигенний *Clostridium difficile* (16%), *E. coli* (15%), *NoV* GI/GII (11%) та *HAdV* F 40/41 (7%). *E. coli*, що продукує токсин шиги, було виявлено у 43 (4%) зразках, у 160 (15%) – було виявлено кілька патогенів. Вірусні патогени (*NoV*, *HAdV*, *RV* та *SaV*) були більш поширеними серед дітей до 5 років, ніж – від 5 до 17 років (38% проти 16% відповідно; $p < 0,001$). БЗ виявляли найчастіше у дітей віком від 2 до 4 років. У дітей, що мали у анамнезі хронічні захворювання з боку різних систем та органів рідше виявляли БЗ, ніж у дітей без хронічного захворювання (45% проти 60%, відповідно; $p < 0,1$). Вірусні патогени виявляли частіше взимку, тоді як БЗ – частіше влітку [42].

Висновки.

1. Аденовіруси кишкового та не кишкового типу мають суттєве значення серед інших збудників, що здатні викликати ГКІ, особливо у дитячого населення молодших вікових груп.

2. За результатами досліджень, проведених у багатьох країнах з різним рівнем розвитку, встановлено досить широке поширення АДВІ, що часто асоціюється з кількома видами *HAdV*, або з іншими збудниками –широкорозповсюдженими кишковими вірусами у вигляді коінфекції (норовірус, ротавірус та ін.).

3. Встановлено важливе епідеміологічне значення *HAdV* у якості етіологічного чинника гострих кишкових інфекцій у сучасний період, що потребує подальшого вивчення цієї проблеми, розробки вакцинних препаратів, особливо для дітей до 5 років, що проживають у країнах з низьким рівнем економічного розвитку, це дозволить зменшити показники дитячої смертності від ГКІ аденовірусної етіології, яка займає одне з провідних місць.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження будуть продовжені у напрямку вивчення молекулярно-генетичних особливостей циркулюючих на півдні України аденовірусів з подальшим визначенням домінуючих штамів збудника, генетичного розмаїття виявлених ізолятів.

Література

- Doan SI, Malysz NG. Gostri kyshkovi infekcii virusnoi etiologii: epidemiologichni aspekty. Ukr. med. chasopys. 2015;3(107):32-35. [in Ukrainian].
- Moyo SJ, Hanevik K, Blomberg B, Kommedal O, Nordbø SA, Maselle S, et al. Prevalence and molecular characterisation of human adenovirus in diarrhoeic children in Tanzania; a case control study. BMC Infect Dis. 2014;14:666. doi: 10.1186/s12879-014-0666-1.
- Hyun J, Ko DH, Lee SK, Kim HS, Kim JS, Song W, et al. Evaluation of a New Multiplex Real-Time PCR Assay for Detecting Gastroenteritis-Causing Viruses in Stool Samples. Ann Lab Med. 2018 May;38(3):220-225. doi: 10.3343/alm.2018.38.3.220.
- Wang S, Yang F, Li D, Qin J, Hou W, Jiang L, et al. Clinical application of a multiplex genetic pathogen detection system remaps the etiology of diarrhoeal infections in Shanghai. Gut Pathog. 2018 Sep 11;10:37. doi: 10.1186/s13099-018-0264-7.
- Kim J-S, Lee SK, Ko DH, Hyun J, Kim H-S, Song W, et al. Associations of Adenovirus Genotypes in Korean Acute Gastroenteritis Patients with Respiratory Symptoms and Intussusception. Biomed Res Int. 2017;2017:1602054. doi: 10.1155/2017/1602054.
- Gelaw A, Pietsch C, Liebert UG. Genetic diversity of human adenovirus and human astrovirus in children with acute gastroenteritis in Northwest Ethiopia. Arch Virol. 2019 Dec;164(12):2985-2993. doi: 10.1007/s00705-019-04421-8.
- Nhampossa T, Mandomando I, Acacio S, Quintó L, Vubil D, Ruiz J, et al. Diarrheal Disease in Rural Mozambique: Burden, Risk Factors and Etiology of Diarrheal Disease among Children Aged 0–59 Months Seeking Care at Health Facilities. PLoS One. 2015;10(5):e0119824. doi: 10.1371/journal.pone.0119824
- Khoshdel A, Parvin N, Doosti A, Famouri F. Prevalence of Nosocomial Diarrhea Due to Adenoviruses 40 and 41 in a Paediatric Ward in Iran. J Clin Diagn Res. 2015 Dec;9(12):15-7. doi: 10.7860/JCDR/2015/15353.6976.
- Epifanova NV, Novikova NA. Rol adenovirusov v vznikenii ostroy kischechnoy infekcii u detey. Medial. 2014;2(12):45-52. [in Russian].
- Li P, Yang L, Guo J, Zou W, Xu X, Yang X, et al. Circulation of HAdV-41 with diverse genome types and recombination in acute gastroenteritis among children in Shanghai. SciRep. 2017;7:3548. doi: 10.1038/s41598-017-01293-3.

11. Sanaei DA, Ghahremani P, Hashemipoor T, Karimi A. Molecular Epidemiology of Enteric Adenovirus Gastroenteritis in under-Five-Year-Old Children in Iran. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:ID2045697. doi: 10.1155/2016/2045697.
12. Payne S. *Viruses.* 1st ed. USA, Texas: Academic Press; 2017. 352 p.
13. Ribeiro J, Ferreira D, Arrabalde C, Almeida S, Baldaque I, Sousa H. Prevalence of adenovirus and rotavirus infection in immunocompromised patients with acute gastroenteritis in Portugal. *World J Virol.* 2015 Nov 12;4(4):372-6. doi: 10.5501/wjv.v4.i4.372.
14. Timoshicheva TA. Razrabotka monoklonal'nykh antitel k geksonu adenovirusov cheloveka [dysertatsiia]. S.-Peterburg: FGBU "Nauchno-issledovatel'skiy institut grippa A.A. Smorodtseva" MZRF; 2019. 115 s. [in Russian].
15. Lange C E, Niama F R, Cameron K, Olson S H, Nina R A, Ondzie A, et al. First evidence of a new simian adenovirus clustering with Human mastadenovirus F viruses. *Virol Journal.* 2019 Nov 27;16(1):147. doi: 10.1186/s12985-019-1248-z.
16. Kumthip K, Khamrin P, Ushijima H, Maneekarn N. Enteric and non-enteric adenoviruses associated with acute gastroenteritis in pediatric patients in Thailand, 2011 to 2017. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220263. doi: 10.1371/journal.pone.0220263
17. Bunz O, Mese K, Zhang W, Piwowarczyk A, Ehrhardt A. Effect of cold atmospheric plasma (CAP) on human adenoviruses is adenovirus type-dependent. *PLoS One.* 2018 Oct 26;13(10):e0202352. doi: 10.1371/journal.pone.0202352.
18. Houldcroft CJ, Beale MA, Abu Sayeed Md, Qadri F, Dougan G, Mutreja A. Identification of novel adenovirus genotype 90 in children from Bangladesh. *Microb Genom.* 2018 Oct;4(10). doi: 10.1099/mgen.0.000221.
19. Mayindou G1, Ngokana B, Sidibé A, Moundélé V, Koukoukila-Koussounda F, Vouvougui JC, et al. Molecular epidemiology and surveillance of circulating rotavirus and adenovirus in Congolese children with gastroenteritis. *J Med Virol.* 2016 Apr;88(4):596-605.
20. Linok A.V. Epidemiologicheskiye osobennosti infektsiy s fekal'no-oral'nym mekhanizmom peredachi vozbuditeley i nadzor za nimi v usloviyakh megapolisa [dysertatsiia]. Moskva: FGBU "Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut epidemiologii"; 2019. 118 s. [in Russian].
21. Celik C, Gozel MG, Turkey H, Bakici MZ, Güven AS, Elaldi N. Rotavirus and adenovirus gastroenteritis: time series analysis. *Pediatr Int.* 2015;57(4):590-6.
22. Ison MG, Hayden RT. Adenovirus. *Microbiol Spectr.* 2016 Aug;4:4. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0020-2015.
23. Binder AM, Biggs HM, Haynes AK, Chommanard C, Lu X, Erdman DD, et al. Human Adenovirus Surveillance - United States, 2003–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017 Oct 6;66(39):1039-1042. doi: 10.15585/mmwr.mm6639a2.
24. Shi H, Xagorarakis I, Parent KN, Bruening ML, Tarabara VV. Elution Is a Critical Step for Recovering Human Adenovirus 40 from Tap Water and Surface Water by Cross-Flow Ultrafiltration. *Appl Environ Microbiol.* 2016 Jul 29;82(16):4982-93. doi: 10.1128/AEM.00870-16.
25. Lee B, Damon C F, Platts-Mills JA. Pediatric acute gastroenteritis associated with adenovirus 40/41 in low-income and middle-income countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33:398-403. doi: 10.1097/QCO.0000000000000663.
26. Bergallo M, Mareschi K, Calvi C, Alliaudi C, Montanari P, Galliano I, et al. Quantification of fecal adenovirus viral load and correlation with Vesikari score in children with acute gastroenteritis. *Minerva Pediatr.* 2019 Oct 11;2019:5510-5. doi: 10.23736/S0026-4946.19.05510-5.
27. Ageeva MR, Yatsyshina SB, Petukhova EV, Parina NV, Shipulina OY. Rol adenovirusov v infektsionnoy patologii. *Molekulyarnaya diagnostika.* 2017;1:213-214. [in Russian].
28. Sedláček P, Petterson T, Robin M, Sivaprakasam P, Vainorius E, Brundage T, et al. Incidence of Adenovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Findings from the AdvVance Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):810-818. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.753.
29. La Rosa G, Libera S D, Petricca S, Iaconelli M, Donia D, Saccucci P, et al. Genetic Diversity of Human Adenovirus in Children with Acute Gastroenteritis, Albania, 2013-2015. *Biomed Res Int.* 2015;2015:142912. doi: 10.1155/2015/142912.
30. Tahmasebi R, Luchs A, Tardy K, Hefford P M, Tinker R J, Eilami O, et al. Viral gastroenteritis in Tocantins, Brazil: characterizing the diversity of human adenovirus F through next-generation sequencing and bioinformatics. *J Gen Virol.* 2020;101(12):1280-1288. doi: 10.1099/jgv.0.001500.
31. Qiu FZ, Shen XX, Li GX, Zhao L, Chen C, Duan SX, et al. Adenovirus associated with acute diarrhea: a case-control study. *BMC Infect Dis.* 2018 Sep 3;18(1):450. doi: 10.1186/s12879-018-3340-1.
32. Dey RS, Ghosh S, Chawla-Sarkar M, Panchalingam S, Nataro J P, Sur D, et al. Circulation of a Novel Pattern of Infections by Enteric Adenovirus Serotype 41 among Children below 5 Years of Age in Kolkata, India. *J Clin Microbiol.* 2011 Feb;49(2):500-505. doi: 10.1128/JCM.01834-10.
33. Donà D, Mozzo E, Scamarcia A, Picelli G, Villa M, Cantarutti L, et al. Community-Acquired Rotavirus Gastroenteritis Compared with Adenovirus and Norovirus Gastroenteritis in Italian Children: A Pediatric Study. *Int J Pediatr.* 2016;2016:5236243. doi: 10.1155/2016/5236243.
34. Lu L, Zhong H, Su L, Cao L, Xu M, Dong N, et al. Detection and Molecular Characterization of Human Adenovirus Infections among Hospitalized Children with Acute Diarrhea in Shanghai, China, 2006–2011. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2017;2017:9304830. doi: 10.1155/2017/9304830.
35. Palatna LO, Vilenskiy AB, Pranik NB, Renchkovska SO. Osoblyvosti perebigu noro- ta adenovirusnoi kyshkovykh infektsiy u ditey. *Aktualna infektologiya.* 2015;6(1):34-39. [in Ukrainian].
36. Aktaş O, Aydin H, Timurkan MO. A molecular study on the prevalence and coinfections of Rotavirus, Norovirus, Astrovirus and Adenovirus in children with gastroenteritis. *Minerva Pediatr.* 2019 Oct;71(5):431-437. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04304-X.
37. Akan H, İzbirak G, Gürol Y, Sarıkaya S, Gündüz TS, Yılmaz G, et al. Rotavirus and adenovirus frequency among patients with acute gastroenteritis and their relationship to clinical parameters: a retrospective study in Turkey. *Asia Pac Fam Med.* 2009 Nov 29;8(1):8. doi: 10.1186/1447-056X-8-8.
38. Portal TM, Amaral Reymão TK, Quinderé Neto GA, Da C Fiuza MK, Teixeira DM, Lima ICG, et al. Detection and genotyping of enteric viruses in hospitalized children with acute gastroenteritis in Belém, Brazil: Occurrence of adenovirus viremia by species F, types 40/41. *J Med Virol.* 2019 Mar;91(3):378-384. doi: 10.1002/jmv.25321.
39. Taniuchi M, Islam K, Abu Sayeed Md, Platts-Mills JA, Islam Md T, Ul Khabir Md I, et al. Etiology of diarrhea requiring hospitalization in Bangladesh by quantitative PCR, 2014-2018. *Clin Infect Dis.* 2020 Jun 27;2020:1-7. doi: 10.1093/cid/ciaa840.
40. Arashkia A, Bahrami F, Farsi M, Nejati B, Jalilvand S, Nateghian A, et al. Molecular analysis of human adenoviruses in hospitalized children <5 years old with acute gastroenteritis in Tehran, Iran. *Jour Med Virol.* 2019;91(11):1930-1936. doi: 10.1002/jmv.25539.
41. Afrad MH, Avzun T, Haque J, Haque W, Hossain ME, Rahman AR, et al. Detection of enteric- and non-enteric adenoviruses in gastroenteritis patients, Bangladesh, 2012-2015. *J Med Virol.* 2018 Apr;90(4):677-684. doi: 10.1002/jmv.25008.
42. Stockmann C, Pavia AT, Graham B, Vaughn M, Crisp R, Poritz MA, et al. Detection of 23 Gastrointestinal Pathogens Among Children Who Present With Diarrhea. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017 Sep 1;6(3):231-238. doi: 10.1093/jpids/piw020.

АДЕНОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ, ЯК ЕТІОЛОГІЧНИЙ ЧИННИК ГОСТРОЇ ДІАРЕЇ

Гриценко К. С.

Резюме. Мета. Вивчення проявів епідемічного процесу аденовірусної інфекції у світі у сучасний період.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єкт – епідемічний процес аденовірусної інфекції на різних територіях. Методи дослідження: описово-аналітичний, бібліографічний. Матеріали дослідження: інформаційні електронні бази SCOPUS, WEB of Science.

Результати та обговорення. Хвороба, викликана *HAdV* має тенденцію до спорадичних випадків, без прояву сезонності. Спалахи *HAdV* реєструють у різних країнах світу в організованих колективах, серед осіб, що довгий час знаходяться у закритих, або переповнених приміщеннях: гуртожитках, медичних установах. У розвинених країнах випадки захворювань, викликаних *HAdV-F 40* і 41 серотипів були описані, як у вигляді спорадичних випадків, так і – спалахів захворювання у пацієнтів, що лікувались у стаціонарних і амбулаторних умовах, особливо у дітей до 5 років, що призводили до тяжкого перебігу хвороби та, у ряді випадків, до смерті. Високочутливі, специфічні методи молекулярної діагностики, що використовуються на сьогодні продемонстрували високий внесок *HAdV 40/41* типів у виникненні дитячих діарейних захворювань. Інші типи *HAdV* також причетні до виникнення гострих кишкових інфекцій у дітей, але реєстрація цих захворювань обмежена, тому у повній мірі з'ясувати їх епідеміологічну роль неможливо.

Висновки. Аденовіруси кишкового та не кишкового типів мають суттєве значення у якості етіологічних чинників діарейних захворювань, особливо у дитячого населення молодших вікових груп. За результатами досліджень, проведених у багатьох країнах з різним рівнем економічного розвитку, встановлено досить широке поширення *HAdV*. Так, при дослідженні клінічних зразків фекалій осіб контрольних груп різними дослідниками носійство *HAdV* виявлено у 2,5-17,6% випадків. У хворих на ГКІ з клінічно вираженими формами захворювання, що потребували стаціонарного лікування *HAdV* виявляли у 3,5-50,3%, в середньому у (15,77±7,92)%, в залежності від економічного статусу країни: чим вищий рівень розвитку, тим рідше *HAdV* виявляли у якості збудника. Частота виявлення залежала від віку захворюлих: серед дітей до 12 місяців вірогідно частіше та у вигляді моноінфекції виявляли *HAdV*, ніж серед дітей старших вікових груп. Часто виявляли інфікування кількома видами *HAdV*, або в асоціації з іншими збудниками у вигляді коінфекції (норовіруси, ротавіруси та ін.). Встановлено важливе епідеміологічне значення *HAdV* у якості етіологічного чинника гострих кишкових інфекцій, що потребує подальшого вивчення цієї проблеми, розробки вакцинних препаратів, особливо для дітей до 5 років, що проживають у країнах з низьким рівнем економічного розвитку.

Ключові слова: аденовіруси, гострі кишкові інфекції, геноваріанти.

ADENOVIRUS INFECTION AS AN ETIOLOGICAL FACTOR OF ACUTE DIARRHEA

Hrytsenko K. S.

Abstract. The purpose of the study is the manifestation of the epidemic process of adenoviral infection in the world in the modern period.

Object and methods of research. The object is an epidemic process of adenoviral infection in different areas. Methods: descriptive-analytical, bibliographic. Materials: electronic databases SCOPUS, WEB of Science.

Results and discussion. The disease caused by *HAdV* tends to sporadic cases without seasonality. Outbreaks of *HAdV* are registered in different countries around the world in organized groups, among people who have long been indoors or overcrowded: dormitories, hospitals. In developed countries, diseases caused by *HAdV-F 40* and 41 serotypes have been described as sporadic and outbreaks in patients treated in hospitals and outpatient settings, especially in children under 5 years of age, leading to severe illness and, in some cases, death. Highly sensitive, specific molecular diagnostic methods used today have demonstrated a high contribution of *HAdV 40/41* types in the development of childhood diarrhea. Other types of *HAdV* are also involved in the development of acute intestinal infections in children, but registration of these diseases is limited, so it is impossible to fully elucidate their epidemiological role.

Conclusions. Adenoviruses of intestinal and non-intestinal types are essential as etiological factors of diarrheal diseases, especially in children of younger age groups. According to research conducted in many countries with different levels of economic development, a fairly widespread prevalence of *HAdV*. Thus, in the study of clinical samples of feces of individuals of control groups by different researchers, the carrier of *HAdV* was detected in 2.5-17.6% of cases. In patients with diarrheal diseases with clinically pronounced forms of the disease requiring inpatient treatment, *HAdV* was detected in 3.5-50.3%, on average in (15.77±7.92)%, depending on the economic status of the country: the higher the level development, the less often *HAdV* was detected as a pathogen. The frequency of detection depended on the age of the patients: among children under 12 months, *HAdV* was probably detected more often and as a monoinfection than among children of older age groups. Infection with several types of *HAdV* was often detected, or in association with other pathogens in the form of co-infection (noroviruses, rotaviruses, etc.). The important epidemiological significance of *HAdV* as an etiological factor of acute intestinal infections has been established, which requires further study of this problem, the development of vaccines, especially for children under 5 years of age living in countries with low economic development.

Key words: adenoviruses, acute intestinal infections, gene variants.

Рецензент – проф. Похилько В. І.
Стаття надійшла 24.01.2021 року