

Исаева Е.И.

НОВЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ФГБУ "НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского" Минздрава России, 123098, Москва, Россия

Для корреспонденции: Исаева Елена Ивановна, канд. биол. наук, ст. научный сотрудник, вед. научный сотрудник. E-mail: immunol.lab@mail.ru

Correspondence to: Elena Isaeva, MD, PhD, Leading researcher. E-mail: immunol.lab@mail.ru

♦ В настоящее время известно более 200 возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) — вирусов, относящихся к различным семействам ортомиксовирусов (вирус гриппа), парамиксовирусов (вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус (HRSV), метапневмовирус (HMPV) человека), аденовирусов, риновирусов, коронавирусов, блокавирусов (HBoV) и др. Вирусы ОРВИ проникают воздушно-капельным путем в клетки эпителия слизистых оболочек верхних дыхательных путей, в которых реплицируются и поражаются другие органы и ткани, вызывая повышение температуры тела, озноб, головную боль, насморк, боль в горле и кашель. Помимо лихорадочных форм ОРВИ, описаны осложнения в форме энцефалитов, параличей и летальных исходов. В обзоре рассмотрены данные по диагностике и клинико-эпидемиологическим особенностям новых вирусов ОРВИ. HMPV является недавно идентифицированным парамиксовирусом и вызывает респираторные инфекции у детей, лиц с иммунодефицитами и пожилых людей в различных странах мира. Эпидемиология и симптомы инфекции HMPV сходны с таковыми для инфекции HRSV. Диагностика инфекции HMPV основана на детекции вирусной РНК посредством обратной транскрипции в сочетании с полимеразной цепной реакцией (ОТ-ПЦР) и на иммуноферментном анализе (ИФА) для определения специфических антител. HBoV — это новый парвовирус, вызывающий ОРВИ у детей в различных частях мира. Этот вирус также способен вызывать острые гастроэнтериты и персистировать бессимптомно у детей. ПЦР-детекция ДНК HBoV остается самым надежным методом диагностики в клинических образцах.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции; клинико-эпидемиологические особенности; диагностика; парамиксовирусы; метапневмовирус человека; парвовирусы; бокавирус человека; острые гастроэнтериты.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2015; 21(1): 35—39.

Isaeva E.I.

THE NEW RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

The D.I. Ivanovskii research institute of virology of Minzdrav of Russia, 123098 Moscow, Russia

♦ Nowadays more than 200 agents of acute respiratory viral infections - viruses relevant to different families of orthomyxoviruses (influenza virus), paramyxoviruses (parainfluenza virus, respiratory syncytial virus, human metapneumovirus), adenoviruses, rhinoviruses, coronaviruses, human bocaviruses, etc. The viruses of respiratory viral infections through droplet way penetrate cells of epithelium of mucous membrane of upper respiratory ways where replicate and affect other organs and tissues and bring on rise of temperature, shiver, rhinitis, headache, throat pain and cough. Besides feverish forms of respiratory viral infections, complications in form of encephalitis, paralysis and lethal outcome are described. The review considers data concerning diagnostic and clinical epidemiological characteristics of new viruses of respiratory viral infections. The human metapneumovirus is a recently identified human paramyxovirus. The diagnostic of infection of human metapneumovirus is based on detection of viral RNA using reverse transcription combined with polymerase chain reaction and immune enzyme analysis to identify specific antibodies. The human bocavirus is a new parvovirus bringing on respiratory viral infections in children in various countries of the world. This virus also is capable to bring on acute gastroenteritis and persist in children asymptotically. The detection of human bocavirus DNA using polymerase chain reaction remains the most reliable technique of diagnostic in clinical samples.

Keywords: acute respiratory viral infections; clinical epidemiological characteristics; diagnostic; paramyxovirus; human metapneumovirus; bocavirus; human parvovirus; acute gastroenteritis.

Citation: Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21(1): 35—39. (In Russ.)

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются одной из актуальных проблем ВОЗ, поскольку имеют наибольший удельный вес в структуре всей инфекционной патологии, причем уровни заболеваемости одинаковы в развитых и развивающихся странах. ОРВИ объединены в одну группу заболеваний по единому воздушно-капельному механизму передачи возбудителя — наиболее древнему и потенциально более опасному в плане возникновения эпидемий, а также развитию основного патологического процесса в респираторном тракте больного со сходными клиническими симптомами. ОРВИ остаются неконтролируемыми инфекциями, что связано с широким спектром возбудителей, высокой контагиозностью, отсутствием для большинства из них вакцинопрофилактики, а также формирующейся резистентностью к лекарственным препаратам [1].

К возбудителям ОРВИ относятся вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус (HRSV), адено-, рино-,

энтеро- и реовирусы. Однако перечисленные инфекционные агенты не исчерпывают всей этиологии ОРВИ. До недавнего времени, несмотря на обширные диагностические исследования, существенная часть инфекций органов дыхания оставалась нерасшифрованной. Благодаря современным достижениям вирусологии в течение последних лет, появлению метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) были идентифицированы новые, ранее неизвестные возбудители респираторных инфекций, к числу которых относятся метапневмовирус (HMPV) и бокавирус человека (HBoV), занявшие одно из лидирующих мест в этиологии заболеваний дыхательной системы у детей, пожилых и иммунокомпрометированных взрослых [2—7].

Вирусы впервые были выделены в респираторных образцах у детей с острым респираторным заболеванием (ОРЗ) неясной этиологии в Нидерландах и Швеции. Впоследствии они были обнаружены у людей всех возрастов на всех континентах Земли.

В настоящее время HMPV и HBoV являются основными вирусными патогенами в структуре заболеваемости нижних дыхательных путей. Вместе с тем вновь идентифицированные инфекционные агенты не ограничиваются вовлечением респираторного тракта: HMPV способен проникать в ЦНС с развитием тяжелых энцефалитов [8], а ДНК HBoV была обнаружена в крови, кале, моче и жидкости из среднего уха, что свидетельствует о способности HBoV вызывать системную инфекцию [6, 9].

Геномная организация HMPV и HBoV сходна с таковой метапневмовируса птиц [10] и парвовирусов животных — бычьего и минутного вируса собак [11], что позволило предположить их происхождение от вирусов животных в ходе эволюции. Филогенетический анализ, проведенный голландскими исследователями, подтвердил данное предположение: HMPV действительно произошел от AMPV-C, преодолев межвидовой барьер [2].

Ретроспективные серологические исследования сывороток крови, полученных от больных ОРВИ, позволили установить, что HBoV циркулирует в популяции людей по крайней мере более 10, а HMPV — более 50 лет [2, 3]. Причины столь позднего открытия новых вирусов кроются в особых условиях культивирования, отсутствии цитопатического эффекта (ЦПЭ) при инфицировании широко используемых в практической вирусологии клеточных линий, длительности периода развития инфекции и ограниченности спектра чувствительных к HMPV и HBoV клеточных культур [2, 3, 6, 12].

Данные об эпидемиологии и клинических проявлениях инфекций, ассоциированных с этими вирусами, в нашей стране весьма ограничены [9, 13, 14].

Метапневмовирусная инфекция

Сообщение о новом инфекционном агенте, вызвавшем респираторные заболевания у 28 детей, поступило из Нидерландов в конце 2001 г. В 2002—2003 гг. в нескольких лабораториях Западной Европы, Северной Америки и Австралии были получены подтверждения существования этого вируса и продемонстрирована возможность ассоциации HMPV с тяжелыми формами респираторных заболеваний у детей и взрослых.

HMPV вместе с метапневмовирусом птиц (AMPV) образует род *Metapneumovirus* в подсемействе *Pneumovirinae* семейства *Paramyxoviridae*. Помимо метапневмовирусов, подсемейство *Pneumovirinae* включает род *Pneumovirus*, к которому относится HRSV. Подобно всем членам семейства парамиксовирусов вирионы HMPV окружены липидной оболочкой, являющейся производной плазматической мембраны клетки-хозяина. Электронно-микроскопические исследования HMPV изолятов выявили типичные для пара-миксовирусов плеоморфные, сферические и нитевидные формы [12]. Сферические частицы различаются по размеру и имеют средний диаметр 209 нм. Геном HMPV представлен одноцепочечной молекулой РНК негативной полярности длиной приблизительно 13 000 пар оснований. Вирионная РНК кодирует 9 структурных и неструктурных белков, нуклеопротеин (N), фосфопротеин (P), матриксный белок (M), белок слияния (F), факторы элонгации транскрипции/регуляторные факторы (M2-1 и M2-2), малый гидрофобный поверхностный белок (SH), белок прикрепления (G) и РНК-зависимую РНК-полимеразу (L), аранжированные в порядке 3'-N-P-M-F-M2-SH-G-L-5', что сходно с таковым у AMPV [12]. Геном также содержит некодируемый лидерный участок на 3'-конце, который имеет вирусный промотер, трейлерный участок на 5'-конце и межгенные участки, подобные HRSV [12]. Однако имеются 2 примечательных различия в организации генома у HMPV и HRSV: порядок расположения генов неодинаков и геном HMPV не содержит генов, кодирующих неструктурные белки NS1 и NS2 [2].

Наружная липопротеидная оболочка HMPV содержит 3 гликопротеина: белок слияния F, белок прикрепления G и малый гидрофобный белок SH. F-белок HMPV является наиболее изученным и представляет собой классический вирусный белок слияния и состоит из двух субъединиц F1 и F2, соединенных дисульфидной связью, и двух семивалентных повторяющихся зон, являясь основной детерминантой тропизма HMPV к хозяину. G-белок HMPV несет основные свойства муциноподобного белка гликозилированного типа, в котором отсутствует кластер цистеинов, так называемая цистеиновая петля. Функция малого гидрофобного поверхностного протеина SH остается неизвестной. N, P и РНК-зависимая РНК-Л представляют собой белки репликации. Геномная РНК вместе с этими протеинами формирует спиралевидный нуклеокапсид [10].

С помощью сравнительного анализа нуклеотидных последовательностей среди большого количества изолятов HMPV идентифицированы 2 основные эволюционные линии (генотипы) А и В и 2 генетических субтипа в пределах каждого кластера (А1, А2 и В1, В2) [12, 15]. Сходство нуклеотидных и аминокислот-

ных последовательностей изолятов двух основных типов HMPV составляет 80 и 90% соответственно. Нуклеотидные последовательности гена, который содержит основную антигенную детерминанту, отвечающую за перекрестную нейтрализацию обоих генотипов HMPV, являются в высокой степени консервативными [10, 12]. В настоящий момент превалирует точка зрения, согласно которой изоляты, относящиеся к двум основным типам HMPV, представляют собой один серотип.

HMPV в структуре ОРЗ был идентифицирован с помощью молекулярных методов диагностики. У детей младшего возраста, госпитализированных с респираторными заболеваниями, этот вирус обычно выявляется в 5—12% случаев [2, 7]. Однако в исследовании, проведенном в Италии, России, Германии уровень госпитализации по поводу HMPV инфекции варьировал от 7 до 43% [3, 13—15]. Процент детекции HMPV у взрослых обычно ниже, чем у детей, и составляет от 0,8 до 9 [2]. Лица мужского и женского пола болеют с одинаковой частотой [1, 2]. Дети первых 2 лет жизни представляют собой группу высокого риска по развитию тяжелой инфекции, ассоциированной с этим вирусом [2, 12—14, 16, 17].

Установлено, что HMPV циркулирует на протяжении всех календарных месяцев и имеет выраженное сезонное распределение, перекрывающее циркуляцию HRSV. Пик активности в странах с умеренным и умеренно-континентальным климатом определяется в зимнее и/или весеннее время года [2, 14], в тропических и субтропических регионах — весной — в начале лета и/или осенью. В Москве HMPV был идентифицирован у 12% госпитализированных детей. Частота детекции колебалась в разные годы исследования от 8,3% в 2003 г. до 28,6% в 2011 г. Уровень моно-HMPV-инфекции в структуре респираторной заболеваемости детей был максимальным в 2006 г. — 5,5%, минимальным — в 2004 г. — 2,3%. Циркуляция вируса в популяции детей наблюдалась на протяжении всех календарных месяцев всего периода исследования. Частота детекции HMPV колебалась в пределах 4,6—26,7%. Подъем заболеваемости респираторными инфекциями, ассоциированными с HMPV, регистрировали дважды в год: первый начинался с марта, достигал максимума в апреле — мае и постепенно снижался в начале лета, второй — осенью — в начале зимы. Существование пиков активной циркуляции статистически достоверно для каждого года наблюдения. В 2003—2004 гг. уровень ОРЗ, ассоциированных с HMPV, не превышал 16,7—16,2% от числа обследованных в разные месяцы детей. С 2005 по 2007 г. волны активной циркуляции стали достигать 27,3—29,8%, и в ноябре 2011 г. был зарегистрирован максимальный уровень заболеваемости HMPV инфекцией — 34,9% от количества обследованных. HMPV достоверно чаще определялся в составе сочетанных вирусных инфекций — от 61,3 до 75,8% в разные годы исследования. На долю моноинфекций приходилась лишь 1/3 от числа позитивных по HMPV детей. Ассоциации с HMPV формировали различные традиционные респираторные вирусы. Наиболее часто регистрировали коинфекции с HRSV и вирусами гриппа. [7, 13—15].

Данные из различных географических зон свидетельствуют о том, что в течение одного и того же эпидемического сезона могут циркулировать как один генетический субтип HMPV, так и одновременно несколько различных его подтипов [2, 12]. При этом спектр циркулирующих вариантов HMPV непостоянен. В исследованиях, проведенных в течение последних лет, выявлена картина постепенного замещения одних вариантов вируса другими. Из штаммов HMPV, выделенных в 2003 г., 73% были типированы как В2 и 27% — как А2. В дальнейшем была отмечена социркуляция штаммов, относящихся к субтипам А1 (68%), А2 (21%) и В2 (12%). Эпидемические вспышки были вызваны в основном вирусами А1 (83%), и лишь у небольшого числа больных была выявлена инфекция, вызванная вариантом А2 (17%). Необходимо отметить, что подобная картина исчезновения одного типа/субтипа вируса и появления нового преобладающего варианта вируса в одном и том же сообществе характерна не только для HMPV, но и для HRSV-инфекции [1, 2]. Штаммы HMPV, идентифицированные в одной местности, могут вполне совпадать со штаммами, выявленными в других районах в разные годы. Например, прототип штамма, идентифицированного в Нидерландах, генетически сходен с таковым, обнаруженным в Австралии, городах США и Канады, Москве. [2, 14].

Во многих странах были зарегистрированы вспышки HMPV инфекции в детских и взрослых больницах и домах престарелых, свидетельствующие о нозокомальной трансмиссии HMPV. При этом филогенетический анализ показал присутствие 2 разных штаммов HMPV, циркулировавших одновременно во время одной и той же вспышки. 10,3% больных преклонного возраста скончались вследствие тяжелой дыхательной недостаточности [4]. Наличие у пожилых людей факторов риска, таких как хро-

нические легочные заболевания и иммунодефицит, может увеличивать риск летального исхода вследствие HMPV-инфекции.

Изучение иммунного ответа при HMPV-инфекции показало, что к 5—6 годам жизни почти все, а к 10 годам все дети приобретают антитела к этому вирусу [2, 12, 14] и, согласно данным тестирования сывороток крови взрослых людей, сохраняют их на протяжении всей последующей жизни [2]. Случаи HMPV-инфекции у взрослых позволяют предположить, что несмотря на широкое распространение HMPV-инфекции у детей, реинфекции могут возникать в течение последующей жизни вследствие ослабления общего иммунитета, снижения специфического иммунитета и/или заражения новыми вариантами вируса.

В гистологическом исследовании бронхоальвеолярной жидкости у детей в первые 4 дня от начала HMPV-инфекции выявлены дегенеративные изменения эпителиоцитов, внутри которых определялись эозинофильные цитоплазматические включения, а также многоядерные гигантские клетки и гистиоциты. У детей, обследованных этим же методом спустя 1 мес после получения позитивного результата ПЦР, включения в эпителии не определялись, однако электронная микроскопия легочных биоптатов показала интраальвеолярное накопление гемосидеринсодержащих макрофагов и фибрина, гиперплазию пневмоцитов II типа с накоплением в них холестерина. Патогенез HMPV-инфекции состоит в прямом инфицировании эпителиоцитов дыхательных путей, проявляющемся в дегенерации, некрозе, нейтрофильном ответе и локальных геморрагиях, а в поздних стадиях — в экспансии перибронхиальной лимфоидной ткани и интраальвеолярном накоплении макрофагов, что свидетельствует о хроническом воспалении дыхательных путей.

После бифазной репликации в эпителиальных клетках респираторного тракта HMPV мигрирует к нервным волокнам, иннервирующим легкие, где персистирует, не приводя к воспалительным изменениям в эпителии. Однако после глюкокортикоидной терапии вирус реактивируется и реинфицирует эпителиальные клетки. Эти результаты доказывают, что HMPV способен вызывать хроническое течение инфекции, а также, возможно, объясняет механизм развития у людей бронхиальной астмы после перенесенной острой HMPV-инфекции [18].

Исследования, в которые в общей сложности вошли несколько тысяч как амбулаторно наблюдаемых, так и стационарно наблюдаемых детей с острыми инфекциями верхних и нижних отделов респираторного тракта, показали, что частота HMPV-инфицированных составляет 2,4—27,5%, причем до 59% больных с HMPV нуждаются в госпитализации [2, 7, 13].

В структуре заболеваний нижних дыхательных путей уровень детекции HMPV выше и составляет от 10,2 до 36%, в то время как среди заболеваний верхних дыхательных путей — от 1 до 5% с вариациями в разные годы. Кроме того, HMPV идентифицировали у 1% детей, не имеющих симптомов, но впоследствии заболевших. Исследования определяют HMPV вторым по важности патогеном в структуре ОРВИ-заболеваемости. [2, 7, 13, 14, 17].

HMPV-инфекция характеризуется широким диапазоном клинических проявлений — от инapparантных и легких форм до поражения нижних отделов респираторного тракта в виде тяжелых бронхолитов, альвеолитов и пневмоний, особенно у детей первого года жизни, пожилых и лиц с ослабленной иммунной системой [2, 7]. Более того, HMPV может быть ассоциирован и с заболеваниями ЦНС. Описан случай тяжелого энцефалита, приведшего к гибели ребенка, у которого в тканях головного мозга и легких был идентифицирован HMPV [8].

Несомненной является способность HMPV провоцировать обострения бронхиальной астмы как у взрослых, так и у детей (5—12%). В некоторых исследованиях у детей с астмой HMPV обнаруживали чаще, чем HRSV. Необходимо отметить, что бронхиальная астма, недоношенность и заболевания сердца являются факторами риска тяжелого и/или осложненного течения HMPV-инфекции в детском возрасте [7, 17, 18].

Среди осложнений HMPV-инфекции описаны острые средние отиты, бактериальные конъюнктивиты, легочные ателектазы, кардиомиопатии и перикардиты [12, 13, 18]. Частота HMPV-инфекции среди взрослого населения достаточно хорошо изучена у лиц, входящих в группу высокого риска (имеющие хронические obstructивные заболевания легких, пожилые и иммунокомпрометированные пациенты).

В группе иммунокомпрометированных больных HMPV был засвидетельствован как причина идиопатической пневмонии, фульминантной дыхательной недостаточности и высокой смертности [7, 18]. Таким образом, иммунокомпрометированные больные также формируют группу риска по развитию тяжелых и осложненных форм респираторных заболеваний HMPV-этиологии.

Случаи тяжелой HMPV-инфекции у взрослых и реинфекции у иммунокомпрометированных лиц свидетельствуют о том,

что несмотря на всеобщую инфицированность в детстве, новые инфекции могут встречаться на протяжении жизни вследствие несовершенного протективного иммунного ответа и/или заражения новыми генетическими подтипами. HMPV-инфекция индуцирует частичную защиту против заболевания, и среди разных штаммов вируса не имеется перекрестной защиты. На это указывает инфицирование детей разными штаммами в течение 1 мес [4, 7, 17].

Среди HMPV-позитивных больных на долю коинфекций с другими респираторными вирусами приходится 18,8—50% [4, 7, 13—15]. В структуре респираторных заболеваний частота одновременной детекции HMPV и HRSV составляет приблизительно 5—10% [13, 14, 18]. 70% HRSV-инфицированных детей, нуждающихся в интенсивной терапии, были коинфицированы HMPV, обуславливая повышенный риск госпитализации в педиатрические отделения интенсивной терапии. Определено более тяжелое течение бронхолитов, ассоциированных с сочетанной HMPV/HRSV-инфекцией, по сравнению с таковыми, вызванными отдельно каждым вирусом [4, 13, 14]. Эти данные позволили предположить, что комбинация HMPV и HRSV может predisполагать к чрезвычайно тяжелому течению инфекции у детей даже без отягощенного анамнеза. В составе сочетанных HMPV-инфекций достаточно часто встречаются вирусы гриппа, адено- и риновирусы [2, 7, 12—14].

В Московском регионе HMPV достоверно чаще определяли в составе сочетанных вирусных инфекций — от 61,3 до 75,8% в разные годы исследования. На долю моноинфекций приходилась лишь 1/3 от числа позитивных по HMPV детей. Ассоциации с HMPV формировали различные традиционные респираторные вирусы. Наиболее часто регистрировали коинфекции с HRSV и вирусами гриппа [13, 14]. У детей в возрасте от 1 мес до 15 лет HMPV идентифицировали в структуре разных нозологических форм ОРВИ, однако наиболее высокая частота детекции отмечена у детей с патологией нижних отделов респираторного тракта — 27,2% [14].

Наибольший удельный вес вирус имел в этиологии острых бронхитов и пневмоний, при этом доля HMPV-позитивных больных была одинаковой в структуре обеих нозологий — 29,2%. Важно отметить, что у детей с бронхитами HMPV несколько чаще встречался в качестве моноинфекции, а у пациентов с пневмониями превалировали коинфекции [14]. В структуре пневмоний и брохолитов HMPV часто выявляли как коинфекцию с HRSV — 12,5%, процент одновременного присутствия в респираторных образцах HMPV и вирусов гриппа варьировал от 4,2 до 9,5. Среди стенозирующих ларинготрахеитов новый вирус выявлен в 14,2% случаев, при этом превалировала моно-HMPV-инфекция [13, 14].

Бокавирусная инфекция

В 2005 г. в Швеции в респираторных образцах от детей с ОРЗ верхних и нижних дыхательных путей неясной этиологии был выделен новый вирус [19], впоследствии классифицированный как член семейства Parvoviridae подсемейства Parvovirinae. До недавнего времени единственным вирусом этого семейства, патогенным для человека, считали парвовирус B19 рода *Erythrovirus*, вызывающий инфекционную эритему (экзантематозная болезнь у детей), артропатию, хроническую гемолитическую анемию и аутоиммунные заболевания [1].

Анализ организации генома и аминокислотной последовательности кодируемых вирусом белков позволил отнести вновь идентифицированный патоген к роду *Bocavirus*, в который входит 2 представителя: бычий парвовирус (bovine parvovirus — BPRV), минутный вирус собак (minute virus of canines — CnMV). Таким образом, название рода "бокавирус" получено в результате комбинации первых двух букв *bo* из слова *bovine*. Вирионы HBoV имеют те же структурные характеристики, что и все члены семейства Parvoviridae [3, 10]. Полиэдрические частицы размером 18—26 нм не имеют оболочку и не содержат ни липидов, ни гликопротеинов. Изометрический нуклеокапсид содержит единственную молекулу линейной одноцепочечной ДНК либо негативной, либо позитивной полярности длиной около 5300 нуклеотидов. Геном HBoV включает 2 рамки считывания, кодирующие неструктурный белок NS1, и по крайней мере 2 капсидных структурных белка VP1 и VP2. Кроме того HBoV имеет в своем геноме 3-ю рамку считывания, которая кодирует неструктурный белок NP1. NS1, NP1 белков HBoV неизвестны, однако все они могут усиливать репликацию ДНК у модифицированных мутантов, позволяя предположить наличие у них аналогичных функций [10].

Два изолята HBoV, ST1 и ST2, впервые обнаруженные в Швеции и рассматриваемые в настоящее время как штаммы-прототипы, оказались очень близки друг другу, различаясь толь-

ко по 26 нуклеотидным позициям. При этом 18 из обнаруженных нуклеотидных замен находились в гене капсидного белка VP1/VP2 [6]. Однако применяемые во всех исследованиях праймеры, выбор которых основывается на нуклеотидных последовательностях штаммов-прототипов, не являются оптимальными и не позволяя амплифицировать все существующие варианты бока-вируса человека, оставляя вопрос о генетической вариабельности НВов открытым [3, 6, 20].

В различных регионах мира прослеживается циркуляция 2 основных типов (генотипов) НВов в течение одного и того же эпидемического сезона. До сих пор, однако, остается неясным, имеются ли между этими вариантами какие-либо различия в биологических и/или патогенных характеристиках. [3, 7].

Инфекции, вызываемые НВов, наблюдаются у людей всех возрастов на всех континентах земного шара, включая Россию [3, 9, 14], и подобно другим респираторным вирусам имеют явную сезонную выраженность. В странах с умеренным и умеренно-континентальным климатом максимальная заболеваемость НВов инфекцией приходится на осенние, зимние и весенние месяцы, в субтропическом и муссонном климатическом поясе — на весну или весну—осень [1, 9, 14, 20].

В Москве НВов-инфекция регистрируется круглый год с пиком активности в осенние месяцы с сентября по декабрь. Максимальный процент заболеваемости констатируется в ноябре 2003 и 2011 гг. Подъем частоты выявления НВов наблюдается также с апреля по май (5,4—10,6%). Частота детекции НВов в структуре респираторной заболеваемости варьирует от 1,5 до 19,4% и зависит главным образом от возрастного контингента обследуемых больных. Первичная НВов-инфекция встречается у детей с первых месяцев жизни, но наиболее подвержены заражению дети в возрасте от 6—12 мес до 2—3 лет [1, 6, 9, 14, 20].

К 4 мес жизни уровень серопозитивности достигает 25%, а затем возрастает до 41—60% среди детей в возрасте 5—24 мес и до 85% и более — у детей старше 2 лет. Иммуноглобулины G к НВов способны проникать через плаценту к плоду, однако до настоящего времени остается неясным, возможен ли вертикальный путь передачи вируса от матери к плоду. С 3-летнего возраста частота респираторных заболеваний, ассоциированных с НВов, постепенно уменьшается, составляя среди взрослого населения 0,8—1,4% [6, 19]. Результаты ряда исследований, предусматривавших изучение сывороток крови детей старшего возраста и взрослых на наличие специфических антител, объясняют это явление существованием протективного иммунитета против реинфекции и указывают на то, что основное инфицирование людей НВов происходит в первые месяцы и годы жизни [3, 6, 9, 14, 20].

Необходимо отметить, что лица мужского пола болеют НВов-инфекцией несколько чаще женского [1].

Информация о путях и механизмах передачи НВов до настоящего времени ограничена. Высокий уровень вирусной ДНК в респираторных секретах позволяет предположить высокий уровень трансмиссии вируса-возбудителя, по-видимому, оральной или воздушно-капельной, при контактах между людьми, подобно тому как это происходит при других респираторных вирусных инфекциях.

Весьма важен факт, что у 25—31,6% больных с ОРЗ и наличием ДНК НВов в назофарингеальных смывах имеются признаки поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3, 6, 9]. При этом было отмечено, что у 15,4% детей с моно-НВов-инфекцией респираторные и гастроинтестинальные симптомы появлялись одновременно [9]. Эти данные позволяют предварительно отнести вновь идентифицированный вирус к группе инфекций, вызывающих острое сочетанное поражение респираторного и гастроинтестинального трактов, свидетельствуя в пользу существования фекально-орального механизма передачи НВов [1, 9, 14]. Эти данные могут свидетельствовать о диссеминации НВов-инфекции, подобно тому как это отмечается при большинстве парвовирусных инфекций, включая бокавирусные инфекции животных.

НВов был идентифицирован у 43% детей без респираторных и кишечных симптомов, госпитализированных в стационар для проведения мириготомии, аденоид- и тонзиллэктомии. ДНК НВов идентифицирована в тонзиллярных лимфоцитах, экстрактах лимфоцитов из аденоидов, носоглоточных и небноязычных миндалин [6].

Три группы ученых, в том числе из России, провели исследования, касающиеся длительности персистенции НВов. ДНК НВов присутствовала в образцах назальной слизи в течение 2 мес после первичной детекции, а вирусологический контроль пациентов с сочетанной с другими вирусами НВов-инфекцией в период реконвалесценции показал, что вирус персистировал в респираторном тракте до 6 мес как при наличии, так и при отсутствии остаточных катаральных явлений [6, 9]. Длительная пер-

систенция НВов после перенесенной острой инфекции, возможно, объясняет высокую частоту встречаемости вируса в составе сочетанных инфекций, особенно в эпидемический период спада активности. Результаты этих научных работ указывают на способность НВов вызывать латентную или персистентную инфекцию.

Несмотря на массу исследований, клинический спектр НВов остается не вполне ясным. Во-первых, это связано с тем, что патоген, впервые обнаруженный в респираторных образцах, был предварительно отнесен к группе респираторных вирусов и каскад последующих исследований включал детей с заболеваниями дыхательной системы. Во-вторых, отмечается большой процент сочетанных инфекций, в которых роль НВов также до конца не ясна. Однако не следует упускать из внимания тот факт, что НВов идентифицируют у детей с респираторными инфекциями, в этиологии которых ни один из известных патогенов установлен не был.

Данные относительно распределения вызываемой этим вирусом инфекции среди заболеваний верхних и нижних дыхательных путей весьма вариабельны. Так, по результатам разных исследований, дети с ОРЗ НВов-этиологии имеют заболевания нижних отделов респираторного тракта в 0—76% случаев [6, 19, 20]. В России определили, что среди больных моно-НВов-инфекцией преобладают ОРЗ верхних дыхательных путей, в частности ринофарингиты (75,2%) [9]. У детей, госпитализированных с тяжелыми инфекциями респираторного тракта, требующими в большинстве случаев оксигенотерапии, НВов был выявлен в 9,8% образцах, из них в 47,1% случаях как возбудитель моновирусной инфекции [3, 6].

Основными клиническими симптомами позитивных по НВов больных являются кашель (78%), лихорадка (67%), боль в горле (44%), реже — головная боль (22%), тошнота (17%) и миалгия (11%) [2], также описаны петехиальная сыпь (на фоне тромбоцитопении) и даже клинический сепсис. При этом у детей часто отмечается гипертермический синдром, и около 50% больных до 5 лет подлежат госпитализации в связи с поражением нижних дыхательных путей (пневмония, бронхолит). На рентгенограммах детей с НВов-инфекцией определяются периферические и легочные инфильтраты, а в крови — умеренно повышенные уровни маркеров воспаления [1, 9].

Важное место в клинике НВов-инфекции занимает обструктивный синдром, в некоторых случаях имеющий рецидивирующий характер [9, 19]. Высокая частота симптомов поражения, сопровождающихся синдромом обструкции, позволила установить, что НВов может являться триггером бронхиальной астмы [20]. Результаты исследований показали, что НВов достоверно чаще встречается среди госпитализированных пациентов (12%), чем среди амбулаторных (3%). Частота выявления НВов среди взрослых с респираторными инфекциями незначительна ($\approx 1,5\%$). Почти все НВов-позитивные взрослые пациенты имели в анамнезе хронические заболевания легких и половина из них (50%) — заболевания сердца.

Суммирование результатов опубликованных наблюдений позволяет заключить, что частота коинфекций, представленных сочетанием НВов с другими респираторными вирусами, колеблется в пределах 18—90%. Наиболее часто вместе с НВов обнаруживают HRSV, а также риновирусы, аденовирусы и вирусы гриппа А и парагриппа [3, 6, 14].

При изучении этиологии гастроэнтеритов установлено, что дети, в кале которых присутствовала ДНК НВов, были коинфицированы с другими кишечными вирусами в 58—100% случаев. Существует предположение, что большой процент смешанных инфекций может свидетельствовать о реактивации латентной НВов-инфекции или усилении детекции ДНК НВов другими вирусами [14]. Известно, что многие парвовирусы зависят от репликативных функций клеток хозяина и могут размножаться только в интенсивно делящихся клетках. Высказано мнение о том, что вирусная коинфекция клеток респираторного тракта приводит к высокому уровню клеточного деления, создавая условия, перmissive для репликации НВов. Это предположение может оказаться верным и по отношению к слизистой оболочке ЖКТ. Возможно также, что сопутствующие вирусные инфекции могут вызывать подавление функции иммунной системы, тем самым повышая частоту и эффективность инфицирования клеток хозяина НВов [1].

В исследовании структуры респираторной заболеваемости в Москве детей в возрасте до 15 лет, госпитализированных в детские стационары в связи с ОРЗ, НВов-инфекция была зарегистрирована у 14%. В разные периоды исследования частота детекции НВов варьировала от 9,6% в 2009 г. до 17% в 2011 г. Максимальный процент моно-НВов-инфекций зарегистрирован в 2006 г. — 5, минимальный — в 2007 г. — 3,1. НВов циркулирует круглогодично и имеет сезонную активность. Пики активной

циркуляции НВов выявляют с сентября по декабрь и с марта по июнь. Частота НВов-инфекции нарастала к апрелю и сохранялась на достигнутом уровне до начала лета. В 72,2% случаев новый вирус формирует ассоциации с другими респираторными вирусами, наиболее часто — с вирусами гриппа и HRSV [9, 14].

НВов-инфекция, как и HMPV-инфекция, была диагностирована у детей с заболеваниями как верхних, так и нижних дыхательных путей. Чаще всего НВов ассоциировался с обструктивным стенозирующим ларинготрахеитом и стенозом гортани I—II степени. Более ¼ (28,4%) детей с этой нозологией имели в основе либо моноинфекцию (13,6%), либо коинфекции НВов с различными респираторными вирусами (14,8%) [14].

Минимальный возраст позитивных по НВов больных среди обследованных детей составил 5 мес, при этом частота выявления вируса оказалась наиболее низкой среди детей до 1 года. Затем она возрастала и достигала пика в возрасте от 1 до 3 лет (30,2%), после чего к 5 годам жизни вновь снижалась [9, 14].

Данные об эпидемиологии и клинических проявлениях новых респираторных инфекций в нашей стране весьма ограничены [9, 13, 14]. Однако они свидетельствуют о необходимости дальнейшего проведения специфической и клинической диагностики среди российских граждан. Полученные в результате исследований в последние годы данные [14] открывают перспективу для скрининга противовирусных соединений, активных в отношении новых инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Львов Д.К. *Медицинская вирусология*. М.: ООО "Медицинское информационное агентство". 2008.
2. Мажуль Л.А., Шилдген О., Исаева Е.И., Вязов С.О. Метапневмовирус как частая причина болезней дыхательных путей. *Вопросы вирусологии*. 2007; 3: 4—8.
3. Мажуль Л.А., Исаева Е.И., Злобин В.И., Вязов С.О. Бокавирус человека. *Вопросы вирусологии*. 2009; 54: 4—7.
4. Boivin G., Abed Y., Pelletier G., Ruel L., Moisan D., Cote S., Peret T.C., Erdman D.D. and Anderson L.J. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J. Infect. Dis.* 2002; 186: 1330—4.
5. Boivin G., De Serres G., Cote S., Gilca R., Abed Y., Rochette L., Bergeron L.G., Dery P. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: 634—40.
6. Lindner J., Modrow S. Human bocavirus — a novel parvovirus to infect humans. *Intervirology*. 2008; 51(2): 116—22.
7. Williams J.V., Wang C.K., Yang C.F., Tollefson S.J., House F.S., Heck J.M. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J. Infect. Dis.* 2006; 193(3): 387—95.
8. Schildgen O., Glatzel T., Geikowski T., Scheibner B., Matz B., Bindl L., Born M., Viazov S., Wilkesmann A., Knöpfle G., Roggendorf M., Simon A. Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11(3): 467—70.
9. Швеиц Е.Ю. *Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
10. Bastien N., Normand S., Taylor T. et al. Sequence analysis of the N, P, M and F genes of Canadian human metapneumovirus strains. *Virus Res.* 2003; 93: 51—62.
11. Sun Y., Chen A.Y., Cheng F., Guan W., Johnson F.B., Qiu J. Molecular characterization of infectious clones of the minute virus of canines reveals unique features of Bocaviruses. *J. Virol.* 2009; 83(8): 3956—67.
12. Hamelin M.E., Abed Y., Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 983—90.
13. Евсеева Е.Л. *Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика метапневмовирусной инфекции у детей*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
14. Козулина И.С. *Новые инфекционные агенты — метапневмовирус и бокавирус человека*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
15. Viazov S., Ratjen F., Scheidhauer R., Fiedler M., Roggendorf M. High prevalence of human metapneumovirus infection in young children and genetic heterogeneity of the viral isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41(7): 3043—5.
16. Boivin G., De Serres G., Cote S., Gilca R., Abed Y., Rochette L., Bergeron L.G., Dery P. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: 63.
17. Van den Hoogen B.G., Osterhaus D.M.E., Fouchier R.A.M. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23: 25—32.

18. Schildgen O., Geikowski T., Glatzel T. et al. New variation of the human metapneumovirus (HMPV) associated with an acute and severe exacerbation of asthma bronchiale. *J. Clin. Virol.* 2004; 31: 283—8.
19. Allander T., Jartti T., Gupta S., Niesters H.G., Lehtinen P., Osterback R., Vuorinen T., Waris M., Bjerkner A., Tiveljung-Lindell A., van den Hoogen B.G., Hyypia T., Ruuskanen O. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 904—10.
20. Bastien N., Chui N., Robinson J.L. et al. Detection of human bocavirus in Canadian children in a 1-year study. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45: 610—3.

REFERENCES

1. Lvov D.K. *Medical Virology [Meditsinskaya virusologiya]*. Moscow: OOO "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo"; 2008. (in Russian)
2. Mazhul' L.A., Isaeva E.I., Zlobin V.I., Viazov S.O. Human bocavirus. *Voprosy Virusologii*. 2009; 54: 4—7. (in Russian)
3. Mazhul' L.A., Schildgen O., Isaeva E.I., Viazov S.O. Human metapneumovirus as a common cause of respiratory tract disease. *Voprosy Virusologii*. 2007; 52: 4—8. (in Russian)
4. Boivin G., Abed Y., Pelletier G., Ruel L., Moisan D., Cote S., Peret T.C., Erdman D.D. and Anderson L.J. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J. Infect. Dis.* 2002; 186: 1330—4.
5. Boivin G., De Serres G., Cote S., Gilca R., Abed Y., Rochette L., Bergeron L.G., Dery P. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: 634—40.
6. Lindner J., Modrow S. Human bocavirus — a novel parvovirus to infect humans. *Intervirology*. 2008; 51(2): 116—22.
7. Williams J.V., Wang C.K., Yang C.F., Tollefson S.J., House F.S., Heck J.M. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J. Infect. Dis.* 2006; 193(3): 387—95.
8. Schildgen O., Glatzel T., Geikowski T., Scheibner B., Matz B., Bindl L., Born M., Viazov S., Wilkesmann A., Knöpfle G., Roggendorf M., Simon A. Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11(3): 467—70.
9. Shvec E.Ju. *Clinical and epidemiological features and diagnostics of bocavirus infections among children*. Dis. Moscow; 2009. (in Russian)
10. Bastien N., Normand S., Taylor T. et al. Sequence analysis of the N, P, M and F genes of Canadian human metapneumovirus strains. *Virus Res.* 2003; 93: 51—62.
11. Sun Y., Chen A.Y., Cheng F., Guan W., Johnson F.B., Qiu J. Molecular characterization of infectious clones of the minute virus of canines reveals unique features of Bocaviruses. *J. Virol.* 2009; 83(8): 3956—67.
12. Hamelin M.E., Abed Y., Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 983—90.
13. Evseeva E.L. *Clinical and epidemiological features and diagnostics of metapneumovirus infection of children*. Diss. Moscow; 2009. (in Russian)
14. Kozulina I.S. *New infection agents — human metapneumovirus and bocavirus*. Diss. Moscow; 2010. (in Russian)
15. Viazov S., Ratjen F., Scheidhauer R., Fiedler M., Roggendorf M. High prevalence of human metapneumovirus infection in young children and genetic heterogeneity of the viral isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41(7): 3043—5.
16. Boivin G., De Serres G., Cote S., Gilca R., Abed Y., Rochette L., Bergeron L.G., Dery P. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: 63.
17. Van den Hoogen B.G., Osterhaus D.M.E., Fouchier R.A.M. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23: 25—32.
18. Schildgen O., Geikowski T., Glatzel T. et al. New variation of the human metapneumovirus (HMPV) associated with an acute and severe exacerbation of asthma bronchiale. *J. Clin. Virol.* 2004; 31: 283—8.
19. Allander T., Jartti T., Gupta S., Niesters H.G., Lehtinen P., Osterback R., Vuorinen T., Waris M., Bjerkner A., Tiveljung-Lindell A., van den Hoogen B.G., Hyypia T., Ruuskanen O. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 904—10.
20. Bastien N., Chui N., Robinson J.L. et al. Detection of human bocavirus in Canadian children in a 1-year study. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45: 610—3.