

*И.С. Козулина, Г.А. Самсыгина, Е.И. Исаева, Т.П. Легкова, Н.Н. Шевченко,
И.М. Донин, С.А. Павлов*

МЕТАПНЕВМОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней №1 педиатрического факультета ГОУ ВПО
«Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Росздрава»,
ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Морозовская ДГКБ, Москва

Метапневмовирус человека (МПВ), открытый в 2001 г., – парамиксовирус, ассоциированный с инфекциями верхних и нижних отделов респираторного тракта у детей младшего возраста. Цель нашего исследования заключалась в определении роли МПВ в структуре ОРЗ у детей, госпитализированных в Морозовскую ДГКБ г. Москвы. Вирусологическое исследование назальных смывов осуществляли методом ОТ-ПЦР. Обследовано 169 пациентов в возрасте от 1 мес до 7 лет с диагнозом ОРЗ. МПВ зарегистрирован в 13,02% случаев. 41,18% всех острых обструктивных бронхитов в грудном возрасте ассоциированы с МПВ-инфекцией. По мере взросления частота выявления данного вируса снижается, однако в дошкольном возрасте все же остается существенной (7,58%). Клинические проявления МПВ-инфекции подобны респираторно-синцитиальной. Сочетание МПВ с другими респираторными вирусами, в частности с вирусом гриппа, утяжеляет течение заболевания. Таким образом, наше исследование подтверждает высокую значимость МПВ-инфекции в структуре ОРЗ у детей до 7 лет и особенно до года.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, острые респираторные инфекции, метапневмовирус человека.

Контактная информация

Козулина Ирина Сергеевна – аспирант каф. детских болезней №1 ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островиная, 1

Тел.: (495) 236-47-17, E-mail: irina.kozulina@gmail.ru

Статья поступила 11.03.09, принята к печати 10.06.09

Human metapneumovirus (MPV), discovered in 2001 is paramyxovirus associated with infections of upper and lower respiratory tract in infancy. The aim of present study was to determine MPV role in structure of acute respiratory infections (ARI) in children admitted to Morozov children hospital (Moscow). Virusological examination of throat swabs was performed with usage of PCR-OT method in 169 patients aged 1 month–7 years with diagnosed ARI. MPV was detected in 13,02% of cases. 41,18% of all the cases of acute obstructive bronchitis in infancy were associated with MPV-infection. MPV rate was decreased in elder age groups, but it remained significant even in preschool age (7,58%). Clinical presentations of MPV-infection were similar with respiratory syncytial infection. Association of MPV with other respiratory viruses, particularly, with influenza virus, can deteriorate presentations of disease. So, present study proves important role of MPV-infection in ARI structure in children aged before 7 years and especially at the first year of life.

Key words: children, infancy, acute respiratory infections, human metapneumovirus.

Острые вирусные инфекции дыхательных путей являются важной причиной заболеваемости и смертности людей во всем мире [1]. Развитие современных методических подходов в вирусологии в последние годы привело к идентификации новых, ранее неизвестных респираторных возбудителей, к числу которых относится метапневмовирус человека (МПВ) [1–3].

Впервые выявленный в Нидерландах в 2001 г., МПВ впоследствии был обнаружен на большей части земного шара [4]. Детекция антител к этому вирусу в сыворотках крови, полученных от больных острой респираторной инфекцией (ОРИ), в прошедшие десятилетия в разных странах мира свидетельствует о том, что МПВ не является новым инфекционным агентом и циркулирует среди людей по меньшей мере в течение последних 50 лет [1, 4].

В последнее время многие зарубежные исследователи определяют МПВ-инфекцию как одну из лидирующих причин возникновения заболеваний нижнего отдела респираторного тракта у детей [5–8]. Изучение иммунного ответа показало, что к 5-му году жизни почти все дети имеют антитела к МПВ [1]. Данные, полученные из многих регионов земного шара, свидетельствуют о том, что этот вирус вызывает тяжелые заболевания респираторного тракта преимущественно у детей первого года жизни, стариков и взрослых с ослабленной иммунной системой.

Эпидемиология и клинические проявления при МПВ-инфекции сходны с таковыми при инфекции, вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом человека (РСВ) [1]. Установлено, что МПВ имеет выраженное сезонное распространение с пиком зимой и ранней весной [1]. Среди маленьких детей, госпитализированных с ОРИ, указанный возбудитель обычно обнаруживается в 5–10% случаев [2].

МПВ человека – РНК-содержащий вирус, относящийся совместно с РСВ к семейству *Paramyxoviridae*, роду *Metapneumovirus* [9]. Вирионы имеют плейоморфные, сферические и нитевидные формы [1]. Сферические частицы различаются по размеру и имеют средний диаметр 209 нм. Подобно всем членам семейства парамиксовирусов, МПВ является вирусом с липидсодержащей оболочкой [10]. Вирионная РНК кодирует 8 структурных и нес-

структурных белков. Сходство аминокислотных последовательностей между МПВ и РСВ – от 23 до 43% [11]. По предварительным данным, основными протективными антигенами для МПВ, как и для РСВ, являются поверхностные белки G и F [10, 12].

В настоящее время идентифицированы 2 основных генотипа МПВ (А и В), первый из которых включает 3, а второй – 2 генетических субтипа [1, 4, 13]. Филогенетический анализ подтвердил существование и одновременную циркуляцию в пределах одного эпидемического сезона изолятов МПВ, принадлежащих к двум генотипам [14]. Сходство нуклеотидных и аминокислотных последовательностей изолятов двух основных типов МПВ составляет 80 и 90% соответственно, что напоминает сходство генотипов А и В РСВ [1]. В настоящий момент превалирует точка зрения, согласно которой изоляты, относящиеся к двум основным типам МПВ, представляют собой один серотип. Недавние данные по обнаружению нового варианта вируса, который не имеет близкого родства ни с одной из двух известных до настоящего времени линий МПВ (А или В) [15], расширяют представления о генетической гетерогенности этой группы вирусов.

Вследствие отсутствия данных о циркуляции МПВ на территории Российской Федерации целью нашей работы стало изучение эпидемиологии, особенностей клинической картины, лабораторных феноменов и исходов МПВ-инфекции у детей, госпитализированных с диагнозом ОРИ.

Материалы и методы исследования

С февраля по апрель 2008 г. на базе Морозовской ДГКБ обследованы 169 пациентов в возрасте от 1 мес до 7 лет. Основным диагнозом была ОРИ с острым обструктивным ларингитом – 22 ребенка (13,02%), обструктивным ларинготрахеитом – 123 (72,78%), бронхитом – 24 (14,2%).

Критериями включения в исследование являлись период от начала заболевания не более 7 дней; отсутствие затрудняющих оценку результатов обследования больных таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, туберкулез, хронические заболевания печени и почек, онкологические заболевания в любой стадии, ВИЧ-инфицирование.

Критериями постановки диагноза служили такие симптомы заболевания, как температура тела, гипер-

мия слизистой оболочки мягкого нёба и задней стенки глотки, гиперемия конъюнктив, заложенность носа, ринит, кашель, одышка, перкуторные и аускультативные изменения органов дыхания.

Контроль состояния больных проводили ежедневно в течение 7–14 дней в зависимости от длительности пребывания в стационаре. Данные по каждому конкретному симптому протоколировали. Большинство обследованных больных детей было осмотрено отоларингологом. При необходимости проводили рентгенографию органов грудной клетки, исследовали кровь на наличие оппортунистических инфекций.

Наряду со сбором данных анамнеза, клиническим наблюдением в динамике и общепринятыми лабораторно-инструментальными методами контроля имело место вирусологическое исследование назальных смывов. Забор материала производили в течение первых суток пребывания больного в стационаре путем взятия мазка из обоих носовых ходов сухим ватным тампоном с последующим помещением его в пробирку с 0,5–1 мл среды. Далее полученный материал замораживали до -18°C , хранили и транспортировали в замороженном виде до момента исследования.

Для детекции возбудителей ОРИ использовали метод обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). Помимо МПВ все образцы были тестированы на другие респираторные вирусы (РСВ, вирусы гриппа А (подтипы H_1N_1 , H_3N_2), гриппа В, парагриппа, адено- и бокавируса). Для ОТ-ПЦР диагностики МПВ применяли ПЦР–тест–системы производства Biokom.

Все наблюдаемые пациенты получали комплексное лечение, включающее симптоматическую (жаропонижающие, противовоспалительные, сосудосуживающие, отхаркивающие, бронхолитические средства); по показаниям антибактериальную (местную или системную) терапию с целью предупреждения и/или лечения бактериальных осложнений. Некоторые дети, находящиеся в тяжелом состоянии, получали инфузионную терапию, глюкокортикоидные препараты ингаляционно через небулайзер.

Все вошедшие в исследование дети были разделены на 3 возрастные группы: 1-я – от 1 до 12 месяцев жизни (40 человек); 2-я – от 1 года до 3 лет (63 ребенка); 3-я группа – 3–7 лет (66 детей).

Результаты и их обсуждение

Анализ данных, полученных в результате проведенного исследования, позволил выявить следующее. Острые обструктивные ларингиты, ларин-

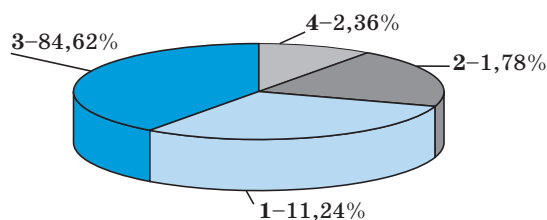


Рис. 1. Структура этиологии ОРИ у обследованных детей. 1 – МПВ, 2 – микст с МПВ, 3 – другие респираторные вирусы (грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцициальный вирус, бокавирус), 4 – неустановленная этиология.

готрахеиты и бронхиты практически у всех обследованных имели вирусную природу: ОТ-ПЦР оказалась положительной в 165 случаях из 169 (97,63%). Удельный вес вирусных инфекций в этиологии каждого из вышеуказанного ОРИ был приблизительно одинаковым: 95,45% – ларингиты, 98,37% – ларинготрахеиты, 95,83% – бронхиты.

МПВ-инфекция зарегистрирована в 13,02% случаев (у 22 из 169 детей) среди всех причин острых обструктивных ларингитов, ларинготрахеитов и бронхитов у детей до 7 лет (рис. 1).

Указанная частота включает ассоциированные с МПВ как моно- (11,24%), так и микст-инфекции (1,78%). Эти данные показывают, что изучаемый вирусный агент приводит к развитию заболеваний преимущественно вне связи с другими респираторными вирусами.

Частота выявления МПВ в структуре ОРИ пропорциональна возрасту пациента: чем младше ребенок, тем выше данный показатель (рис. 2).

Более $\frac{1}{4}$ исследуемых респираторных заболеваний (27,5%) в грудном возрасте вызваны недавно идентифицированным парамиксовирусом. Комбинация МПВ с другими респираторными возбудителями инфекций (грипп В, парагрипп) зарегистрирована только у пациентов дошкольного возраста. У одного ребенка до года выявлено сочетание МПВ с вирусом герпеса 6-го типа (табл. 1). Последний был идентифицирован в крови методом ИФА (определены IgM) и ОТ-ПЦР.

В табл. 2 представлены данные, свидетельствующие о том, что МПВ-инфекция играет важную роль в возникновении респираторных заболеваний у детей. Данный вирусный агент вызывает

Таблица 1

МПВ и ассоциированные с ним микст-инфекции у детей

Вирусы	Возраст, годы			Всего
	до 1	от 1 до 3	от 3 до 7	
МПВ	10 (25%)	6 (9,52%)	3 (4,55%)	19 (11,24%)
МПВ+парагрипп			1 (1,52%)	1 (0,59%)
МПВ+грипп В			1 (1,52%)	1 (0,59%)
МПВ+герпес 6-го типа	1 (2,5%)			1 (0,59%)

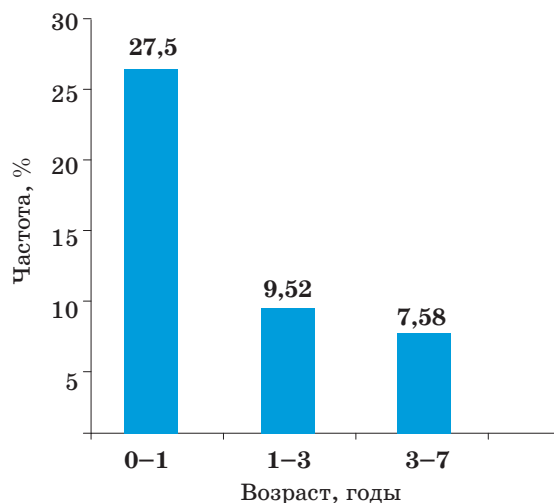


Рис. 2. Детекция МПВ-инфекции в разных возрастных группах.

Таблица 2

МПВ в структуре этиологии разных ОРВИ

Возраст, годы	Частота позитивности по МПВ (моно- и микст-), %		
	ларингит	ларинготрахеит	бронхит
До 1	50	10,53	41,18
От 1 до 3	0	10,91	0
От 3 до 7	8,33	6,12	20
Итого	13,64	8,94	33,3

$\frac{1}{3}$ острых бронхитов у пациентов до 7 лет. В грудном возрасте частота детекции МПВ в структуре указанной нозологии достигает 41,2%, и хотя к дошкольному возрасту снижается, тем не менее, остается существенной – 20%. Среди острых ларингитов и ларинготрахеитов МПВ регистрируется приблизительно в одном случае из 10.

Многие зарубежные авторы указывают на сходство МПВ-инфекции с РСВ [6, 7, 16, 17], и мы попытались наиболее полно описать клиническое течение и лабораторные особенности указанной респираторной инфекции.

Начало заболевания при *моно-МПВ-инфекции* преимущественно постепенное. У большинства пациентов температура тела не превышала 38 °С. Катаральные явления были выражены умеренно. Ринит характеризовался отечностью слизистой оболочки носовых ходов, скудным серозным отделяемым. Задняя стенка глотки умеренно гиперемирована, рыхлая, у некоторых детей были несколько отечными миндалины. Наблюдался редкий сухой кашель, инъектированность сосудов склер. Симптомы интоксикации также были умеренными и, в основном, проявлялись снижением аппетита.

Ко 2–3-м суткам присоединялись признаки дыхательной недостаточности I–II степени, развива-

лись обструктивные ларинготрахеиты и/или бронхиты. Так, в 84% случаев отмечалась осиплость голоса. Кашель усиливался, становился частым, надсадным, «лающим». Аускультативные изменения в легких характеризовались удлинением фазы вдоха, наличием влажных разнокалиберных, реже крепитирующих и сухих свистящих хрипов. Рентгенография органов грудной клетки выявляла повышение легочной прозрачности без очагов и инфильтративных теней, сгущение легочного рисунка в нижне-медиальных отделах легких.

Температурная реакция, также как и при РСВ-инфекции, не соответствовала тяжести течения заболевания, лишь у $\frac{1}{5}$ больных отмечалась лихорадка до 39,5–40 °С. А у детей в возрасте до 6 месяцев МПВ-инфекция протекала без повышения температуры тела. Длительность лихорадочного периода в среднем не превышала 4 суток.

Признаки дыхательной недостаточности регрессировали спустя 2–3 дня. Катаральный синдром сохранялся в течение 3–12 суток.

В 2 случаях из 19 (10,53%) МПВ-инфекция привела к развитию острого среднего катарального отита. Кроме того, у 10 больных (45,5%), позитивных по этому вирусу, имелись диспептические явления в виде срыгиваний, рвоты, разжиженного стула, однако все дети получали лекарственные препараты, способные вызвать данные явления как побочные эффекты, вследствие чего связь МПВ с диспепсией недостоверна.

Общая продолжительность МПВ-инфекции составляла от 4 до 13 дней.

При лабораторном обследовании в общем клиническом анализе крови выявлялся умеренный лимфо- и моноцитоз при физиологическом или чуть повышенном уровне общих лейкоцитов.

Смешанные МПВ-инфекции. Сочетание МПВ с вирусом гриппа типа В отмечалось у 3,5-летней девочки с диагнозом рецидивирующего острого обструктивного бронхита, сегментарного ателектаза легкого. Указанная инфекция протекала с превалированием клинических особенностей, характерных для МПВ. В анализе крови небольшой лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, лимфопения, увеличение СОЭ. Учитывая появление осложнения основного заболевания (ателектаз легочного сегмента), можно предположить, что одновременное присутствие двух указанных вирусных агентов утяжеляет течение инфекции. Следует отметить, что проведенные в Израиле исследования, показали, что респираторные заболевания, осложненные легочными ателектазами, в 40% случаев ассоциированы с МПВ [16].

Микст-инфекция МПВ с вирусом парагриппа привела к развитию обструктивного стенозирующего ларингита II степени у ребенка 5 лет, однако симптоматика заболевания довольно быстро регрессировала. Общая длительность заболевания составила 5 дней. В общем анализе крови отмечались лимфопения, склонность к моноцитозу.

Комбинация МПВ с вирусом герпеса 6-го типа зафиксирована у ребенка 7-месячного возраста с диагнозом ОРИ, острый обструктивный бронхит, односторонний острый средний катаральный отит. Начало этой микст-инфекции не отличалось от такового при моно-МПВ-инфекции, однако, с конца 1-й недели от начала заболевания отмечалось нарастание размеров печени, незначительно – селезенки, появились субфебрилитет. Указанные симптомы сохранялись около 2 недель. Общая продолжительность заболевания составила 2,5 недели. Периферический анализ крови показывал характерные для МПВ-инфекции отклонения, в биохимическом анализе крови с 4-го дня заболевания отмечалось нарастание уровня трансаминаз (АЛТ до 389 Ед/л, АСТ до 300 Ед/л), триглицеридов, β -липопротеидов, тимоловой пробы. Следует отметить, что с 3-го по 6-й дни заболевания ребенок получал терапию цефтриаксоном, способным оказывать гепатотоксическое действие, что, вполне возможно, и наблюдалось в данном случае.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что МПВ занимает важное место в структуре этиологии ОРИ у детей до 7 лет и особенно до года. С этим вирусом связано 41,18% случаев всех острых бронхитов среди госпитализированных пациентов грудного возраста. По мере взросления детей частота выявления МПВ снижается, однако в дошкольном возрасте все же остается существенной – 7,58%.

Клинические проявления МПВ-инфекции подобны РСВ. Сочетание МПВ с другими респираторными вирусами, в частности с вирусом гриппа, возможно, утяжеляет течение заболевания.

Для лучшего понимания патогенеза, иммунных механизмов, длительности вирусной персистенции, частоты реинфекции и принципов терапии МПВ-инфекции необходимо проведение дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hamelin ME, Abed Y, Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. Clin. Infect. Dis. 2004; 38: 983–990.
2. Crow JE. Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease. Pediatr. Infect. Dis. J. 2004; 23: 215–221.
3. Van den Hoogen BG, Osterhaus DME, Gouchier RA. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. Pediatr. Infect. Dis. J. 2004; 23: 25–32.
4. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J et al. A newly discovered human metapneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nat. Med. 2001; 7: 719–724.
5. Hara M, Takao S, Fukuda S et al. Human metapneumovirus infection in febrile children with lower respiratory diseases in primary care settings in Hiroshima, Japan. Jpn. J. Infect. Dis. 2008; 61: 500–502.
6. Sun H, Zhi M, Zhu RN et al. Human metapneumovirus infection in children with acute respiratory tract inflammation in Urumqi. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2008; 29: 374–377.
7. <http://www.springerlink.com/content/48qnmk8163523077/>
8. Cilla G, Onate E, Perez-Yarza EG et al. Hospitalization rates for human metapneumovirus infection among 0 to 3-year-olds in Gipuzkoa (Basque Country). Spain Epidemiol. Infect. 2009; 137 (1): 66–72.
9. Olszewska W, Helson R, Openshaw PJM. Vaccines for the prevention of respiratory viral infections: problems and current status. Expert. Opin. Invest. Drugs. 2004; 13: 681–689.
10. Skiadopoulos MH, Biacchesi S, Buchholz UJ et al. The two major human metapneumovirus genetic lineages are highly related antigenically and the fission (F) protein is a major contributor to this antigenic relatedness. J. Virol. 2004; 78: 6927–6937.
11. 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.
12. Tang RS, Schickli JH, Macphail M et al. Effects of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus antigen insertion in two 3' proximal genome positions of bovine/human parainfluenza virus type 3 on virus replication and immunogenicity. J. Virol. 2003; 77: 10819–10828.
13. Escobar C, Luchsinger V, de Oliveira DB et al. Genetic variability of human metapneumovirus isolated from Chilean children, 2003–2004. J. Med. Virol. 2009; 81: 340–344.
14. Viazov S, Ratjen F, Scheidhauer R et al. High prevalence human metapneumovirus infection in young children and genetic heterogeneity of the viral isolates. J. Clin. Microbiol. 2003; 41: 3043–3045.
15. Schildgen O, Geikowski T, Glatzel T et al. New variant of the human metapneumovirus (HMPV) associated with an acute and severe exacerbation of asthma bronchiale. J. Clin. Virol. 2004; 31: 283–288.
16. Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D et al. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. Pediatr. Infect. Dis. J. 2006; 25: 320–324.
17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19190535?dopt=Abstract>