

© Коллектив авторов, 2009

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

БОКАВИРУС – НОВЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ АГЕНТ В ЭТИОЛОГИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

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

Бокавирус человека (НВов) – открытый в 2005 г. парвовирус, вызывающий заболевания дыхательной системы преимущественно в детском возрасте. Цель исследования заключалась в определении роли НВов в структуре ОРЗ у детей. Обследовано 169 пациентов в возрасте до 7 лет. Вирусологическое исследование назальных мазков осуществляли методом ПЦР. НВов зарегистрирован в 20,1% случаев всех респираторных вирусных инфекций. Клинически НВов-инфекция в большинстве случаев приводит к развитию обструктивного синдрома и нередко характеризуется явлениями диспепсии. НВов в 32,4% случаев формирует вирусные ассоциации с другими респираторными вирусами.

Ключевые слова: бокавирус человека, респираторные инфекции, дети.

Human bocavirus (HBoV), discovered in 2005, is parvovirus causing respiratory tract diseases mainly in children. The aim of present study was to determine HBoV role in structure of pediatric acute respiratory infections (ARI). Virusological examination of nasal swabs by OT-PCR method was performed in 169 patients aged <7 years. HBoV was detected in 20,1% of patients with ARI. As for clinical presentations, HBoV leads to obstructive syndrome in majority of cases and it is characterized by signs of dyspepsia. HBoV formed associations with other respiratory viruses in 32,4% of cases.

Key words: human bocavirus, respiratory infections, children.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) составляют основную часть всей инфекционной заболеваемости. Особенно они характерны для детского возраста, а среди детей – для раннего детского возраста, что в значительной степени объясняется переключением Th2-пути иммунного ответа на Th1-противоинфекционный ответ и формированием лимфоэпителиальной глоточной системы – региональной иммунной защитной системы для дыхательных путей (ДП).

За последние годы этиологический спектр ОРВИ значительно расширился за счет открытия новых вирусов, к ряду которых относятся метапневмовирус человека (HMPV), коронавирусы, в т.ч. возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или SARS) и др. Объектом нашего исследо-

вания явился идентифицированный в 2005 г. Т. Allander и соавт. бокавирус человека (НВов) [1].

Значительный интерес к этому вирусному патогену вызван тем, что НВов-инфекция составляет, по данным авторов разных стран мира, до 19–20% среди всех причин острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у детей [2–5] и может приводить к тяжелым заболеваниям верхних и нижних ДП, преимущественно в раннем детском возрасте [4–8].

Возбудитель НВов-инфекции – ДНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству *Parvoviridae*, роду *Bocavirus* [1, 5, 9]. Вирионы НВов имеют те же структурные характеристики, что и все члены семейства *Parvoviridae*. Полиэдрические частицы НВов чрезвычайно малы, не имеют оболочки и не содержат ни липидов, ни гликопротеидов [7, 9].

Контактная информация:

Козулина Ирина Сергеевна – аспирант кафедры детских болезней № 1 РГМУ

Адрес: 117988 г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (495) 236-62-87, E-mail: irina.kozulina@gmail.com

Статья поступила 18.05.09, принята к печати 10.06.09

Известно два циркулирующих генотипа бокавируса – ST₁ и ST₂, отличающихся друг от друга 26 синонимическими заменами в нуклеотидных последовательностях [6]. Указанная изменчивость HBoV не соотносится ни с сезоном, ни с географическими регионами обнаружения бокавируса, ни с клиническими проявлениями инфекции [8, 10].

В настоящее время накоплены сведения о циркуляции бокавируса в ряде стран мира, описана сезонность с пиком заболеваемости зимой и ранней весной [1, 10]. Трансмиссия (заражение) HBoV, как полагают, осуществляется преимущественно воздушно-капельным путем, но не исключается и алиментарный путь распространения вируса [11].

Целью нашего исследования было определение частоты HBoV-инфекции в структуре ОРЗ среди госпитализированных по поводу ОРЗ детей первых 7 лет жизни и описание клинических особенностей HBoV-инфекции.

Материалы и методы исследования

С февраля по апрель 2008 г. на базе боксированных инфекционных отделений Морозовской ДГКБ обследовано 169 детей в возрасте от 1 мес до 7 лет. Основным клиническим диагнозом была ОРВИ, которая протекала с явлениями острого ларингита – 22 ребенка (13%), ларинготрахеита – 123 (72,8%) и бронхита – 24 (14,2%).

Критериями включения в исследование являлись следующие: возраст от 1 мес до 7 лет; период от начала заболевания не более 7 дней; отсутствие затрудняющих оценку результатов обследования больного таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, туберкулез, хронические заболевания печени и почек, онкологические заболевания в любой стадии, ВИЧ-инфицирование.

Наряду со сбором анамнестических данных, клиническим наблюдением в динамике и общепринятыми лабораторно-инструментальными методами обследования проводили вирусологическую диагностику назальных смывов. Забор материала производили в течение первых суток пребывания больного в стационаре путем взятия смывов из обоих носовых ходов сухим ватным тампоном с последующим помещением его в пробирку со средой. Далее полученный материал замораживали до –18 °С, хранили и транспортировали в замороженном виде до момента исследования.

Все образцы были тестированы методом обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие HBoV и других респираторных возбудителей – вирусов гриппа А (подтипы H₁N₁, H₃N₂) и гриппа В, парагриппа, респираторно-синцитиального (РСВ), метапневмовируса (МПВ) и аденовирусов. ПЦР для детекции HBoV ставили с праймерами, полученными из Gen-bank.

Все дети были разделены на 3 возрастные группы: 1-я – от 1 до 12 мес (40 человек); 2-я – от 1 года до 3 лет (63 ребенка); 3-я группа – дети 3 – 7 лет (66 пациентов).

Статистический анализ результатов проведен с применением ПО Microsoft Excel. Для оценки зависи-

мости распределения HBoV-инфекции от возраста, пола и форм ОРЗ использовали непараметрический критерий Фишера, сравнивая группы детей, позитивных и негативных по HBoV; различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. Кроме того, для определения зависимости частоты HBoV-инфекции от возрастной категории применяли непараметрический метод χ^2 (для данного исследования число степеней свободы равно 2, в соответствии с чем различия определяли достоверными при $\chi^2 \geq 5,99$).

Результаты и их обсуждение

Анализ данных, полученных в результате проведенного нами исследования, позволил выявить следующие особенности.

Во-первых, острые ларингиты, ларинготрахеиты и бронхиты практически у всех обследованных нами детей имели вирусную природу: ОТ-ПЦР оказалась позитивной в 165 из 169 случаев, т.е. в 97,6% среди всех обследованных детей. Процент вирусных инфекций в этиологии каждой из вышеуказанных ОРВИ был приблизительно одинаковым: 95,5% при ларингитах, 98,4% при ларинготрахеитах, 95,8% при бронхитах.

Во-вторых, ОТ-ПЦР показала присутствие HBoV в респираторных образцах назальных смывов у $1/5$ части всех обследованных детей – 20,1%. Из них в 13,6% случаев HBoV обнаруживался изолированно и в 6,5% случаев – в сочетании с другими респираторными вирусами (рис. 1).

Минимальный возраст позитивных по бокавирусу больных среди всех обследованных детей составил 5 месяцев, при этом частота выявления данного парвовируса оказалась наиболее низкой у детей до года. Затем она возрастала и достигала пика в возрасте от 1 до 3 лет (30,2%), после чего к 5 годам жизни вновь снижалась (рис. 2). Важно отметить, что событийная вероятность описанного возрастного распределения HBoV-инфекции невысока ($p=0,001$; $\chi^2=6,99$), что свидетельствует о достоверности полученных результатов. Подобное возрастное распределение HBoV-инфекции описано и в зарубежной литературе [12].

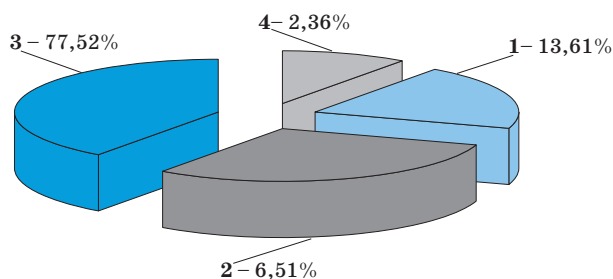


Рис. 1. Этиологическая структура ОРВИ у обследованных пациентов.

1 – HBoV, 2 – микст с HBoV, 3 – другие респираторные вирусы (грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус), 4 – неустановленная этиология.

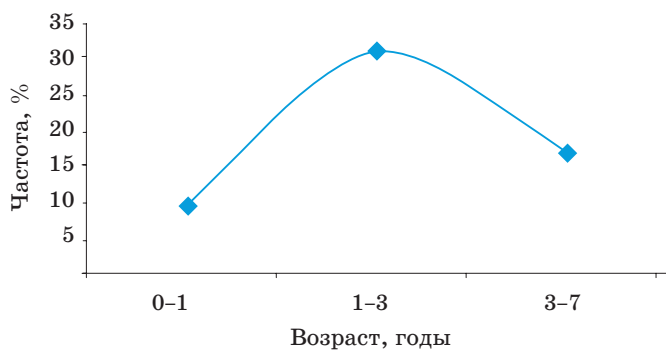


Рис. 2. Распределение обследованных детей с бокавирусной инфекцией по возрасту.

Частота выявления бокавируса в составе микст-инфекций ОРВИ, по данным исследователей из разных стран мира, варьирует от 10 до 90% случаев [1, 4, 8, 10]. В нашем исследовании этот показатель оказался умеренно высоким и составил 32,4%.

Наблюдение пациентов с сочетанной с другими вирусами бокавирусной инфекцией в период реконвалесценции, проведенное на базе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, показало длительную, до 3 месяцев, персистенцию вируса в респираторном тракте больных, как при наличии остаточных катаральных явлений, так и при отсутствии таковых [4]. По мнению авторов, высокая частота встречаемости НВов в составе сочетанных инфекций может быть обусловлена сохранением вируса в респираторном тракте после недавно перенесенной острой НВов-инфекции. Также существует предположение, что большой процент микст-инфекций может свидетельствовать о реактивации изучаемого парвовируса или усилении его детекции другими респираторными вирусами [5].

Интересными оказались данные по распределению изолированной и сочетанной НВов-инфекции в разных возрастных группах детей. Так, у детей до года бокавирус зарегистрирован преимущественно в сочетании с другими респираторными вирусами, а в возрасте 2–3 лет и в дошкольном

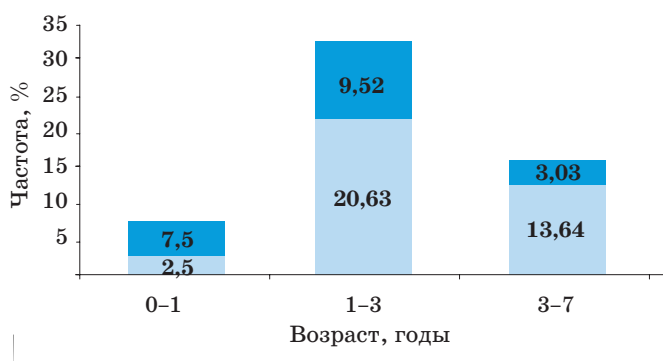


Рис. 3. Соотношение изолированной и сочетанной НВов-инфекции у детей разных возрастных групп. ■ — микст-инфекция, ■ — моноинфекция.

возрасте выявлено обратное соотношение, при котором на первый план выступила изолированная НВов-инфекция (рис. 3).

Ассоциации с изучаемым парвовирусом образовали вирусы парагриппа, гриппа В, аденовирусы (частота детекции указана в порядке убывания ассоциаций). Сочетание бокавируса с РСВ зафиксировано нами лишь у одного ребенка. Эти данные находятся в противоположности с данными других авторов, согласно исследованиям которых такая комбинация была доминирующей [4, 10].

Говоря о клинических особенностях НВов-инфекции, надо отметить, что бокавирус идентифицирован у $\frac{1}{3}$ (32,7%) детей раннего детского возраста, исключая детей грудного возраста, и $\frac{1}{5}$ детей дошкольного возраста (22,5%) с острым обструктивным ларинготрахеитом и стенозом гортани I–II степени. Тогда как среди больных острым ларингитом и бронхитом во всех исследуемых возрастных группах частота обнаружения бокавируса была ниже и составляла 9,1% и 12,5% соответственно (табл. 1). Таким образом, НВов-инфекция достоверно чаще ($p=0,006$) приводит к развитию острого обструктивного ларинготрахеита, чем других вошедших в исследование нозологий ОРВИ.

Таблица 1

НВов-инфекция (моно и микст) в структуре этиологии разных ОРВИ

Возраст, годы	Позитивные по НВов (моно и микст)		
	ларингит	ларинготрахеит	бронхит
	n (%)	n (%)	n (%)
0-1	1 (25)	2 (10,53)	1 (5,89)
1-3	1 (16,67)	18 (32,73)	1 (50)
3-7	–	11 (22,45)	1 (20)
0-7	2 (9,09)	31 (25,20)	3 (12,5)

Основные клинические симптомы ОРВИ бокавирусной этиологии, наблюдаемые у обследованных детей, представлены в табл. 2. Учитывая наличие моно-НВов-инфекции в грудном возрасте лишь у одного ребенка, мы посчитали целесообразным объединить 1-ю и 2-ю возрастные группы и рассматривать их как группу младшего детского возраста.

Клиническая картина моно-НВов-инфекции в целом сходна с таковой при другой этиологии ОРВИ. Характерны лихорадка, ринит, особенно у детей младшего возраста, фарингит и кашель. У детей всех возрастных групп отмечалась осиплость голоса, свидетельствующая о явлениях ларингита.

Но помимо основных респираторных симптомов в 17,4% случаев одновременно отмечались явления диспепсии разной степени выраженности (тошнота, срыгивания, рвота и/или диарея). В основном диспепсия регистрировалась у детей первых 3 лет жизни. Надо сказать, что в зарубежной литературе описаны случаи выделения НВов да-

Таблица 2

**Клинические симптомы изолированной
НВоV-инфекции**

Симптомы	Возраст, годы		
	0–3	3–7	всего
	n (%)	n (%)	n (%)
Лихорадка	14 (100)	8 (88,89)	22 (95,65)
Ринит	11 (78,57)	6 (66,67)	17 (73,91)
Фарингит	14 (100)	9 (100)	23 (100)
Конъюнктивит катаральный	1 (7,14)	–	1 (4,35)
Кашель	14 (100)	9 (100)	23 (100)
Осиплость голоса	14 (100)	9 (100)	23 (100)
Хрипы в легких при аускультации	6 (42,86)	2 (22,22)	8 (34,78)
Дыхательная недостаточность I–II степени	14 (100)	8 (88,89)	22 (95,65)
Диспепсия	5 (35,71)	–	5 (17,39)

же у больных с гастроэнтеритами при отсутствии респираторной симптоматики [11].

Необходимо отметить, что ОРЗ, ассоциированные с НВоV, практически у всех обследованных нами детей (у 95,7%) протекали с обструктивным синдромом. Можно было бы допустить, что эта особенность в нашем случае обоснована спектром клинических диагнозов детей, вошедших в исследование, однако в зарубежной литературе имеются сообщения о том, что НВоV приводит преимущественно к развитию обструктивных заболеваний ДП [5, 13], клинически сходных с РСВ-инфекцией.

По данным зарубежной литературы, мальчики болеют НВоV-инфекцией чаще девочек [9], в нашем исследовании соотношение мальчиков и девочек составило 3:1 ($p=0,034$).

Рассматривая симптомы НВоV-инфекции в разных возрастных группах, нами выявлено, что у детей до 3 лет заболевание протекало тяжелее, нежели в дошкольном возрасте (табл. 2). В пользу этого говорит более высокая частота в младшей

возрастной группе лихорадки, ринита, хрипов в легких при аускультации, дыхательной недостаточности и диспепсических явлений, а также присоединение в 2 случаях острого среднего отита. Кроме того, у 2 детей 2 и 3 лет НВоV-инфекция протекала с одновременным поражением верхних и нижних ДП (клинический диагноз – острый обструктивный ларинготрахеит и бронхит).

У 40,9% больных при ОРВИ бокавирусной этиологии в общем анализе крови определялась умеренная лимфопения, в 13,6% случаев – повышение СОЭ до 18–24 мм/ч. Остальные показатели оставались в пределах возрастной нормы. По данным зарубежной литературы, иногда может иметь место повышение уровня лейкоцитов (до $16 \cdot 10^9$ /л) и С-реактивного белка, но не стойкое [5].

Заключение

Проведенное исследование показало, что НВоV играет немаловажную роль в этиологии ОРВИ у детей, особенно в раннем детском возрасте, т.к. данный парвовирус идентифицирован в 20,1% случаев у детей, госпитализированных с диагнозом ОРВИ в эпидемический сезон года. Треть обструктивных ларинготрахеитов в раннем детском возрасте (32,73%) имеет в основе бокавирусную этиологию.

Наиболее восприимчивы к изучаемому парвовирусу дети в возрасте от 1 до 3 лет. Мальчики чаще болеют данной инфекцией, чем девочки.

Клинически НВоV-инфекция во многом сходна с типичными ОРВИ, однако в большинстве случаев приводит к развитию обструктивного синдрома и нередко характеризуется явлениями диспепсии. Наиболее тяжелое течение ОРВИ бокавирусной этиологии отмечается у детей до 3 лет.

НВоV часто формирует вирусные ассоциации с другими респираторными вирусами – в 32,4% случаев от общего числа больных, позитивных по НВоV, при этом чем младше ребенок, тем выше вероятность сочетанной инфекции.

Для лучшего понимания патогенеза, иммунных механизмов, длительности вирусной персистенции, частоты реинфекции и роли НВоV в составе микст-инфекций необходимо проведение дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allander T et al. Cloning of a human bocavirus by molecular screening of respiratory tract samples. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005; 102: 1289–1296.
2. Dina J et al. Detection of human bocavirus in hospitalized children. J. of Paediatrics and Child Health. 2009; 45 (3): 149–153.
3. Allander T et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. Clin. Infect. Dis. 2007; 44: 904–910.
4. Кондратьева Т.Ю. и др. Эпидемиологические аспекты бокавирусной инфекции у детей. Инфекционные болезни. 2008; 6 (2): 10–16.
5. <http://emedicine.medscape.com/article/1355393-overview>
6. Arnold JC et al. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. Clin. Infect. Dis. 2006; 43: 283–288.
7. Voelz S et al. Prospective study of human bocavirus (HboV) infection in a Pediatric University Hospital in Germany 2005/2006. J. Clin. Virol. 2007; 40 (3): 229–235.
8. Longtin J et al. Human Bocavirus Infections in Hospitalized Children and Adults. Emerg. Infect. Dis. 2008; 14 (2): 217–221.
9. Львов Д.К. Медицинская вирусология. М.: МИА, 2008: 276–284.
10. Manning A et al. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. J. Infect. Dis. 2006; 194 (9): 1283–1290.
11. Vicente D et al. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. Emerg Infect Dis. 2007; 13 (10): 1620–1621.
12. Endo R et al. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture. Japan. J. Clin. Microbiol. 2007; 45 (10): 3218–3223.
13. Schenk T et al. Human bocavirus DNA detected by quantitative real-time PCA in two children hospitalized for lower respiratory tract infection. J. Eur. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2007; 26: 147–149.