

© Коллектив авторов, 2009

И.С. Козулина¹, Г.А. Самсыгина¹, Е.И. Исаева²

МЕТАПНЕВМОВИРУС – ОДИН ИЗ ЛИДИРУЮЩИХ ВИРУСОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

¹Кафедра детских болезней № 1 ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Росздрава», ²НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Москва

Метапневмовирусная (HMPV) инфекция, впервые описанная в 2001 г., в настоящее время считается одной из лидирующих в этиологии заболеваний нижних отделов респираторного тракта у детей. В обзоре представлены основные данные, касающиеся эпидемиологии, патогенеза, факторов риска, клинических проявлений и диагностики HMPV-инфекции, а также новые тенденции в профилактике и лечении заболеваний, ассоциированных с HMPV.

Ключевые слова: метапневмовирус человека, метапневмовирусная инфекция, респираторные инфекции, эпидемиология, патогенез, клиника, лечение, дети.

Metapneumoviral infection (HMPV) discovered and described in 2001 is today one of most origins of low respiratory tract pathology in children. Author present review of data about HMPV-infection epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical presentations and diagnosis and discusses current approaches to prophylaxis and treatment of HMPV-associated diseases.

Key words: human metapneumovirus, metapneumoviral infection, respiratory tract infections, epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, treatment, children.

Сообщение о новом инфекционном агенте, вызывавшем острые респираторные заболевания (ОРЗ) у 28 детей, поступило из Нидерландов в конце 2001 г. [1]. В 2002–2003 гг. в нескольких лабораториях Западной Европы, Северной Америки и Австралии были получены подтверждения существования нового вируса и продемонстрирована возможность его ассоциации с тяжелыми формами респираторных заболеваний у детей и взрослых. Вирус был идентифицирован как новый тип метапневмовируса (MPV) подсемейства *Pneumovirinae* семейства *Paramyxoviridae* [1].

Характеристика вируса. Подобно всем представителям парамиксовирусов, к числу которых, как известно, относится и респираторно-синцитиальный вирус (HRSV), HMPV является РНК-содержащим вирусом. Вирионы HMPV имеют плейоморфные, сферические и нитевидные формы [2]. Сферические частицы различаются по размеру и имеют средний диаметр 209 нм. Вирионная РНК кодирует 9 структурных и неструктурных белков. Сходство аминокислотных последо-

вательностей между HMPV и HRSV составляет от 23 до 43% [3]. В настоящее время идентифицированы две эволюционные линии (генотипы А и В) и два генетических кластера (субтипа) в пределах каждой линии [4]. Сходство нуклеотидных и аминокислотных последовательностей изолятов двух основных типов HMPV составляет 80 и 90% соответственно, что напоминает сходство генотипов А и В HRSV [2].

Эпидемиология. С момента открытия в 2001 г. HMPV был обнаружен на большей части земного шара [5]. Выявление антител к этому вирусу в сыворотках крови, полученных от больных ОРЗ с 1958 г. в разных странах мира, свидетельствует о том, что HMPV не является таким уж новым инфекционным агентом и циркулирует среди людей по меньшей мере в течение последних 50 лет [5].

Изучение иммунного ответа при HMPV-инфекции обнаружило, что к 5–6 годам жизни почти все, а к 10 годам все дети приобретают антитела к этому вирусу [5–7] и, согласно данным тестирования сывороток крови

Контактная информация:

Козулина Ирина Сергеевна – к.м.н., зав. педиатрическим отделением ООО «Медицина Альфа Страхования»

Адрес: 115162 г. Москва, ул. Хавская, 1, корп. 1

Тел.: (8964) 783-45-21, E-mail: kozulinais@alfastrah.ru

Статья поступила 7.09.09, принята к печати 20.01.10.

взрослых людей, сохраняют их на протяжении всей последующей жизни [6, 7]. Кроме того, в одном из исследований НМРV-специфические антитела были выявлены более чем у 90% младенцев первых 2 месяцев жизни, демонстрируя трансплацентарную передачу антител от матери к ребенку [6]. Случаи НМРV-ассоциированных заболеваний у взрослых позволяют предположить, что, несмотря на широкое распространение НМРV-инфекции в детстве, реинфекции могут случаться в течение последующей жизни вследствие ослабления общего иммунитета, снижения специфического иммунитета и/или заражения новыми вариантами вируса.

Установлено, что НМРV циркулирует на протяжении всех календарных месяцев и имеет выраженное сезонное распределение, перекрывающее циркуляцию HRSV [5]. Пики активности зависят от климатических условий географических регионов. Исследование, проведенное на базе НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова за период с 2003 по 2009 гг., выявило, что наиболее высокий уровень заболеваемости НМРV-инфекцией среди детей на территории г. Москвы регистрируется весной – в начале лета и осенью [8].

Данные из различных географических зон свидетельствуют о том, что в течение одного и того же эпидемического сезона могут одновременно циркулировать несколько различных подтипов НМРV [5].

Хотя официально исследования механизмов передачи НМРV выполнены не были, предполагается, что трансмиссия осуществляется преимущественно воздушно-капельным и, вероятно, контактно-бытовым путем [9].

Клинические особенности. Ряд исследований, 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, продемонстрировали, что частота НМРV-инфицированных составляет 2,4–7,5% [10–14], причем до 59% больных детей с НМРV нуждаются в госпитализации [10].

В структуре заболеваний нижних дыхательных путей (НДП) уровень детекции НМРV выше и составляет, по данным разных авторов, от 10,2 до 36% [11, 15–21], в то время как среди заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) – от 1 до 5% с вариациями в разные годы [12]. Кроме того, Williams J.V. и его коллеги идентифицировали НМРV у 1% детей, не имеющих симптомов респираторного заболевания в момент обследования, но впоследствии заболевших [11]. Эти и многие другие исследования определяют НМРV вторым по важности патогеном после HRSV в структуре детской заболеваемости респираторными инфекциями.

Сравнительные исследования патогенности разных генотипов НМРV показали противоречивые результаты. По данным Vicente и его коллег [22], генотип А является более патогенным и вызывает более тяжелую клинику у детей, чем генотип В, тогда как Agarov и соавт. [23] отмечают отсутствие корреляции между тяжестью инфекции и генетической линией НМРV.

У детей младшего возраста, госпитализированных

с респираторными заболеваниями, новый парамиксовирус обычно выявляется в 5–10% случаев [5]. Однако в исследовании, проведенном в Италии, уровень госпитализации по поводу НМРV-инфекции у детей раннего возраста варьировал от 7 до 43% [24].

Большинство респираторных заболеваний, ассоциированных с НМРV, встречается у детей первых 2 лет жизни [10, 13, 17, 20, 21, 25–27]. Данная возрастная категория представляет группу риска по развитию тяжелой инфекции, ассоциированной с этим вирусом.

Заболевания НМРV-этиологии характеризуются широким диапазоном клинических проявлений – от инанпаратных 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 [11, 13, 28–32].

НМРV, по-видимому, может быть ассоциирован и с заболеваниями ЦНС. По данным исследователей из Японии, у 6 из 47 больных детей в процессе НМРV-инфекции развились судороги [33]. Описан случай тяжелого энцефалита, приведшего к гибели ребенка, в тканях головного мозга и легких которого был идентифицирован НМРV методом ОТ-ПЦР [34].

Тем не менее основными клиническими симптомами НМРV, подобно HRSV, являются фебрильная лихорадка, кашель, диспноэ, одышка, реже – ринорея, миалгия. При этом лихорадка более 39 °С, сильный кашель и осиплость голоса у детей с НМРV-инфекцией наблюдаются чаще [20, 28], но тяжесть заболевания более выражена при HRSV-инфекции [21, 25–27].

Имеются предположения о том, что НМРV-инфекция, перенесенная в младенчестве, может быть ответственной за формирование бронхиальной астмы и рецидивирующих крупов у детей более старшего возраста [32, 35], однако не все авторы придерживаются этой точки зрения [36].

Несмотря на это, несомненной является способность НМРV провоцировать обострения бронхиальной астмы, как у взрослых, так и у детей (в 5–12% случаев) [11, 37, 38]. В некоторых исследованиях у детей с астмой данный парамиксовирус обнаруживался чаще, чем HRSV [21, 26]. Необходимо отметить, что бронхиальная астма, недоношенность и заболевания сердца являются факторами риска тяжелого и/или осложненного течения НМРV-инфекции в детском возрасте [39, 40].

Также важен для прогнозирования тяжести заболевания иммунный статус. Описан случай смерти ребенка с острым лимфобластным лейкозом вследствие тяжелого заболевания НДП НМРV-этиологии [41]. Имеются сообщения о респираторных инфекциях, ассоциированных с данным вирусом, у ВИЧ-инфицированных детей, однако остается не выясненным, является ли течение заболевания более тяжелым в этой категории больных [42].

Среди осложнений НМРV-инфекции описаны острые средние отиты, легочные ателектазы и перикардиты [11, 43, 44]. Так, проведенное в Израиле исследование показало, что респираторные заболевания, осложненные легочными ателектазами, в 40% случаев

ассоциированы с HMPV [43]. Опубликована история болезни, описывающая развитие острого перикардита вследствие перенесенной острой HMPV-инфекции у женщины безотягощенного анамнеза [44].

Случаи тяжелой HMPV-инфекции у взрослых [31] и реинфекции у иммунокомпромитированных лиц [41] 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.

Факт, что тяжелые заболевания наблюдаются главным образом среди младенцев, наводит на мысль, что естественно приобретенная инфекция индуцирует частичную защиту против заболевания. Однако следует подчеркнуть, что среди разных штаммов вируса не имеется перекрестной защиты. В литературе описан случай инфицирования ребенка разными штаммами в течение одного месяца [45].

Интересными представляются данные относительно клиники ко-инфекций HMPV с другими респираторными вирусами, на долю которых среди HMPV-положительных больных приходится 18,8–50% [8, 13, 46]. Greensill и соавт. [47] в проведенном исследовании обнаружили, что 70% HRSV-инфицированных детей, нуждающихся в интенсивной терапии, были ко-инфицированы HMPV. Так же и в других исследованиях идентичная ко-инфекция обуславливала повышенный риск госпитализации в педиатрические отделения интенсивной терапии [37, 48]. Эти данные позволили предположить, что комбинация двух указанных вирусов может predisполагать к чрезвычайно тяжелому течению инфекции у детей, даже безотягощенного анамнеза. Однако в других исследованиях такая синергетическая связь не была подтверждена [24, 25, 46].

Возможный эффект «интерференции» HMPV и короновируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS), был предположен во время вспышки SARS в 2003 г. в Канаде и Гонконге, т.к. многие пациенты были ко-инфицированы HMPV [49, 50]. В одном из исследований в Бразилии 2 детей имели в этиологии ОРЗ комбинацию HMPV с полиовирусом КРyV и множественную инфекцию HMPV с HCoV-OC43, адено- и риновирусом. Оба ребенка по тяжести состояния были госпитализированы в отделения реанимации [14].

Таким образом, данные относительно синергизма HMPV с другими респираторными вирусами противоречивы, что диктует необходимость продолжения исследований в данной области.

Патоморфология. Гистологическое исследование бронхоальвеолярной жидкости у детей в первые 4 дня от начала HMPV-инфекции [45] выявило дегенеративные изменения эпителиоцитов, внутри которых определялись эозинофильные цитоплазматические включения, а также обнаружило многоядерные гигантские клетки и гистиоциты. У детей, обследованных этим же методом спустя месяц от получения положительного результата ПЦР, включения в эпителии не определялись, однако электронная микроскопия легочных биоптатов показа-

ла интраальвеолярное накопление гемосидерин-содержащих макрофагов и фибрина, гиперплазию пневмоцитов 2-го типа с накоплением в них холестерина. Авторы данного исследования сделали предположение, что патогенез HMPV-инфекции состоит в прямом инфицировании эпителиоцитов дыхательных путей, выражающемся в дегенерации, некрозе, нейтрофильном ответе и повышенной продукции слизи. Появляются локальные геморагии, а на поздних стадиях происходят экспансия перибронхиальной лимфоидной ткани и внутриальвеолярное накопление макрофагов, что свидетельствует о хроническом воспалении дыхательных путей.

На моделях животных было показано, что 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 [51]. Эти результаты доказывают, что HMPV способен вызывать хроническое течение инфекции, а также, возможно, объясняют механизм формирования у людей бронхиальной астмы после перенесенной острой HMPV-инфекции.

Лабораторная диагностика. Лучшим методом идентификации HMPV в клинических образцах (обычно используются назальные или назофарингеальные смывы) и потому широко применяемым является полимеразная цепная реакция (ПЦР) [5]. В зарубежной литературе описаны количественные методы ПЦР, позволяющие провести амплификацию и детекцию этого патогена (в режиме реального времени) менее чем за 2 ч [5]. Благодаря такой технологии можно быстро и точно определить вирусную нагрузку в исследуемых образцах, которая, как было показано в двух недавних работах, имеет большое значение в прогнозировании течения инфекции. Так, в одном исследовании повышенная вирусная нагрузка HMPV коррелировала с поражением НДП и госпитализацией [52], в другом – с высокой лихорадкой, повышенным использованием бронходилататоров и длительностью пребывания в стационаре [53]. Также было установлено, что величина вирусной нагрузки HMPV не зависит от возраста пациента и наличия хронических заболеваний.

Одним из приоритетных направлений в молекулярной диагностике является тест NASBA. В отличие от ПЦР данная технология позволяет определить в клинических образцах жизнеспособные HMPV, относящиеся к разным генетическим подтипам. В настоящее время также применяется NASBA в режиме реального времени [54]. Основными недостатками являются высокая стоимость и сложность исследования, ограничивающие распространение этого метода в практическом здравоохранении. Ввиду этого, метод рекомендован для подтверждения (или исключения) наличия HMPV в спорных случаях при расхождении результатов между исследованиями.

Серологическое тестирование позволяет установить ретроспективный диагноз [5]. Поскольку HMPV-инфекция широко распространена в раннем детском возрасте, подтверждением недавней инфекции служат данные

о повышении титров антивирусных антител в 4 раза и более. Выявление таких иммуноглобулинов основано на непрямом иммунофлюоресцентном анализе.

Профилактика и лечение. Несмотря на сравнительно недавнее открытие HMPV, разработан целый ряд специфических вакцин, продемонстрировавших высокую протективную активность на моделях *in vitro* и *in vivo* [5]. Однако для успешного внедрения их в клиническую педиатрическую практику имеется множество препятствий, включая проблему безопасности, сложности в достижении соответствующего баланса между аттенуацией и иммуногенностью и слабым иммунным ответом вследствие иммунологической незрелости новорожденных.

В настоящее время интенсивно развиваются исследования по разработке специфических противовирусных препаратов. В качестве терапевтической стратегии рассматривается применение рибавирина, сульфатидсиалила липида (NMSO₂) и специфических ингибиторов слияния вируса, продемонстрировавших потенциальную активность против HMPV на моделях *in vivo* и *in vitro* [9]. В литературе уже имеется одно сообщение об успешном применении рибавирина у 59-летней женщины-реципиента трансплантатов легких для лечения пневмонии, вызванной HMPV [55].

Имеются достижения в работах по созданию моноклональных нейтрализующих антител [56]. Некоторые из этих антител показали нейтрализующую активность *in vitro*, и клон с самой высокой активностью *in vitro* оказался терапевтически эффективным на модели животных. Результаты таких исследований многообещающие и, возможно, вскоре моноклональные антитела будут доступны для профилактики тяжелых и осложненных форм

HMPV-инфекции у людей из групп высокого риска.

Однако самый инновационный подход, который открывает новую терапевтическую концепцию, — использование *siRNAs*-наномолекул, обладающих специфической анти-HMPV активностью. Deffrasnes C. и его коллеги [57] уже благополучно продемонстрировали высокую эффективность двух *siRNAs in vitro*, заключающуюся в подавлении репликации РНК HMPV.

Тем не менее в настоящее время в клинической практике врача лечение заболеваний, ассоциированных с HMPV, остается симптоматическим. В условиях стационаров требуется строгий контроль инфекции, т.к. в нескольких странах были зарегистрированы вспышки HMPV-инфекции в детских и взрослых больницах и домах престарелых, свидетельствующие о нозокомальной трансмиссии HMPV [58–60].

Таким образом, HMPV занимает одно из лидирующих мест в этиологии ОРЗ, особенно у детей раннего возраста. В настоящее время в основном в зарубежной литературе накоплен значительный объем информации о биологии этого вируса, эпидемиологии, лабораторной диагностике и клинических проявлениях вызываемой им инфекции. В то же время о патогенезе, механизмах иммунного ответа, возрастных особенностях клинического течения и о клинике ко-инфекций с другими вирусами известно очень мало. Особенно мало работ выполнено по этой инфекции в нашей стране. Кроме того, несмотря на значительные достижения в терапии на моделях *in vitro* и *in vivo*, испытания методов и способов профилактики и лечения HMPV-инфекции у людей единичны. Все это однозначно указывает на необходимость расширения и углубления исследований по изучению инфекции, ассоциированной с HMPV.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J. et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat. Med.* 2001; 7: 719–724.
2. Hamelin ME, Abed Y, Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 983–990.
3. 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.
4. Медицинская вирусология: Руководство. Под ред. Д.К. Львова М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008.
5. Мажуль Л.А., Шилдген О., Исаева Е.И., Вязов С.О. Метапневмовирус — как частая причина болезней дыхательных путей. *Вопр. вирусологии.* 2007; 3: 4–8.
6. Leung J, Esper F, Weibel C, Kahn JS. Seroepidemiology of human metapneumovirus (hMPV) on the basis of a novel enzymelinked immunosorbent assay utilizing hMPV fusion protein expressed in recombinant vesicular stomatic virus. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 1213–1219.
7. Ebihara T, Endo R, Kikuta H. et al. Seroprevalence of human metapneumovirus in Japan. *J. Med. Virol.* 2003; 70 (2): 281–283.
8. Kozulina IS, Isaeva EI, Samsyгина GA. Human Metapneumovirus and Human Bocavirus in hospitalized Russian children with acute respiratory infection. 4th Europaediatrics. Moscow, 2009: Abstract: 279.
9. Broor S, Bharaj P, Chahar HS. Human metapneumovirus: a new respiratory pathogen. *J. Biosci.* 2008; 33 (4): 483–493.
10. Heininger U, Kruker AT, Bonhoeffer J, Schaad UB. Human metapneumovirus infections—biannual epidemics and clinical findings in children in the region of Basel, Switzerland. *Eur. J. Pediatr.* 2009; 168: 98–102.
11. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ. et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 443–450.
12. Williams JV, Wang CK, Yang CF. et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-years experience. *J. Infect. Dis.* 2006; 193 (3): 387–395.
13. Zou LR, Mo YL, Wu D. et al. Investigation of human metapneumovirus in children with acute respiratory tract infections in Guangzhou areas. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2009; 43 (4): 314–318.
14. Albuquerque MC, Pena GP, Varella RB. et al. Novel respiratory virus infections in children, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15 (5): 806–808.
15. 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 (2): 340–344.
16. Oliveira DB, Durigon EL, Carvalho AC. et al. Epidemiology and genetic variability of human metapneumovirus during a 4-year-long study in Southeastern Brazil. *J. Med. Virol.* 2009; 81 (5): 915–921.
17. Xing JM, Weng XJ, Zhang S. et al. Detection and identification of human metapneumovirus by real time reverse transcription PCR. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2008; 22 (6): 510–512.
18. Chun JK, Lee JH, Kim HS. et al. Establishing a surveillance network for severe lower respiratory tract infections in Korean infants and young children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009; 28 (7): 841–844.
19. Calico I, Lowak M, Bas A. et al. A comparative study of direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, and culture

for diagnosing *metapneumovirus* infection. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2009; 27 (6): 322–325.

20. 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 (6): 500–502.

21. Peiris JS, Tang WH, Chan KH. *et al.* Children with respiratory disease associated with *metapneumovirus* in Hong Kong. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9 (6): 628–633.

22. Vicente D, Montes M, Cilla G. *et al.* Differences in clinical severity between genotype A and genotype B human *metapneumovirus* infection in children. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 15: 111–113.

23. Agapov E, Sumino KC, Gaudreault-Keener M. *et al.* Genetic variability of human *metapneumovirus* infection: evidence of a shift in viral genotype without a change in illness. *J. Infect. Dis.* 2006; 193: 396–403.

24. Maggi F, Pifferi M, Vatteroni M. *et al.* Human *metapneumovirus* associated with respiratory tract infections in a 3 year study of nasal swabs from infants in Italy. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 2987–2991.

25. Boivin G, De Serres G, Cote S. *et al.* Human *metapneumovirus* infections in hospitalized children. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: 634–640.

26. Van den Hoogen BG, van Doornum GJ, Fockens JC. *et al.* Prevalence and clinical symptoms of human *metapneumovirus* infection in hospitalized patients. *J. Infect. Dis.* 2003; 188: 1571–1577.

27. Viazov S, Ratjen F, Scheidhauer R. *et al.* High prevalence of human *metapneumovirus* infection in young children and genetic heterogeneity of the viral isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 3043–3045.

28. Falsey AR, Erdman DD, Anderson LJ, Walsh EE. Human *metapneumovirus* infections in young and elderly adults. *J. Infect. Dis.* 2003; 187: 785–790.

29. Rohde G, Borg I, Arinir U. *et al.* Relevance of human *metapneumovirus* in exacerbations of COPD. *Respir. Res.* 2005; 6: 150.

30. McManus TE, Marley AM, Baxter N. *et al.* Respiratory viral infection in exacerbations of COPD. *Respir. Med.* 2008; 102 (11): 1575–1580.

31. Boivin G, Abed Y, Pelletier G. *et al.* 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: 1330–1334.

32. Jaratti T, van den Hoogen BG, Garofalo RP. *et al.* *Metapneumovirus* and acute wheezing in children. *Lancet.* 2002; 360: 1393–1394.

33. Kashiwa H, Shimozono H, Takao S. Clinical pictures of children with human *metapneumovirus* infection: comparison with respiratory syncytial virus infection. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2004; 57 (2): 80–82.

34. Schildgen O, Glatzel T, Geikowski T. *et al.* Human *metapneumovirus* RNA in encephalitis patient. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11 (3): 467–470.

35. Newcomb DC, Peebles RS. Bugs and asthma: a different disease? *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6 (3): 266–271.

36. Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW. *et al.* Asthma exacerbations in children associated with *rhinovirus* but not human *metapneumovirus* infection. *J. Infect. Dis.* 2003; 187: 1314–1318.

37. Foulongne V, Guyon G, Rodiere M, Segondy M. Human *metapneumovirus* infection in young children hospitalized with respiratory tract disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006; 25: 354–359.

38. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD. *et al.* Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 314–321.

39. Deffrasnes C, Hamelin ME, Boivin G. Human *metapneumovirus*. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28 (2): 213–221.

40. Broughton S, Sylvester KP, Fox G. *et al.* Lung function in prematurely born infants after viral lower respiratory tract infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007; 26 (11): 1019–1024.

41. Pelletier G, Dery P, Abed Y, Boivin G. Respiratory tract reinfections by the new human *metapneumovirus* in an immunocompromised child. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8: 976–997.

42. Madhi SA, Ludewick H, Abed Y. *et al.* Human *metapneumovirus*-associated lower respiratory tract infections among hospitalized human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected and HIV-1-uninfected African infants. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 1705–1710.

43. 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.

44. David P, Hirschwerk D, Goldberg S, Ginocchio C. Acute Pericarditis Caused by Human *metapneumovirus*. *Infect. Dis. in Clin. Pract.* 2009; 17 (4): 283–285.

45. Vargas SO, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR, McAdam AJ. Pathology of human *metapneumovirus* infection: insights into the pathogenesis of a newly identified respiratory virus. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2004; 7: 478–486.

46. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M. *et al.* In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PLoS One.* 2009; 4 (2): 4596.

47. Greensill J, McNamara PS, Dove W. *et al.* Human *metapneumovirus* in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: 372–375.

48. Semple MG, Cowell A, Dove W. *et al.* Dual infection of infants by human *metapneumovirus* and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J. Infect. Dis.* 2005; 191: 382–386.

49. Chan E, Li Y. Human *metapneumovirus* infection in the Canadian population. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 4642–4646.

50. Poutanen SM, Low DE, Henry B. *et al.* Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1995–2005.

51. Liu Y, Haas DL, Poore S. *et al.* Human *metapneumovirus* establishes persistent infection in the lungs of mice and is reactivated by glucocorticoid treatment. *J. Virol.* 2009; 83 (13): 6837–6848.

52. Bosis S, Esposito S, Osterhaus AD. *et al.* Association between high nasopharyngeal viral load and disease severity in children with human *metapneumovirus* infection. *J. Clin. Virol.* 2008; 42 (3): 286–290.

53. Martin ET, Kuypers J, Heugel J, Englund JA. Clinical disease and viral load in children infected with respiratory syncytial virus or human *metapneumovirus*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2008; 62 (4): 382–388.

54. Dare R, Sanghavi S, Bullotta A. *et al.* Diagnosis of human *metapneumovirus* infection in immunosuppressed lung transplant recipients and children evaluated for pertussis. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45: 548–552.

55. Deffrasnes C, Hamelin ME, Prince GA, Boivin G. Identification and evaluation of a highly effective fusion inhibitor for human *metapneumovirus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52 (1): 279–287.

56. Williams JV, Chen Z, Cseke G. *et al.* A recombinant human monoclonal antibody to human *metapneumovirus* fusion protein that neutralizes virus in vitro and is effective therapeutically in vivo. *J. Virol.* 2007; 81: 8315–8324.

57. Deffrasnes C, Cavanagh MH, Goyette N. *et al.* Inhibition of human *metapneumovirus* replication by small interfering RNA. *Antivir. Ther.* 2008; 13 (6): 821–832.

58. Tu CC, Chen LK, Lee YS. *et al.* An outbreak of human *metapneumovirus* infection in hospitalized psychiatric adult patients in Taiwan. *Scand. J. Infect. Dis.* 2009; 41 (5): 363–367.

59. Boivin G, De Serres G, Hamelin ME. *et al.* An outbreak of severe respiratory tract infection due to human *metapneumovirus* in a long-term care facility. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 (9): 1152–1158.

60. Kim S, Sung H, Im HJ. *et al.* Molecular epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of human *metapneumovirus* infection in a pediatric hematocology patient population. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47 (4): 1221–1224.