

Литература

1. Горелов А.В., Усенко Д.В. Ротавирусная инфекция у детей. Вопросы современной педиатрии. 2008; 6 (7): 78–84.
2. Rotavirus Infections: Epidemiology, Clinical Characteristics and Treatment Options. Ed. C.D. Zeni. New York: Nova Science Publishers Inc, 2014.
3. Grech V, Calvagna V, Falzon A, Mifsud A. Fatal, rotavirus-associated myocarditis and pneumonitis in a 2-year-old boy. Ann. Trop. Paediatr. 2001; 21: 147–148.
4. Cioc AM, Nuovo GJ. Histologic and in situ viral findings in the myocardium in cases of sudden, unexpected death. Mod. Pathol. 2002; 15 (9): 914–922.
5. Dalgic N, Hasim O, Pullu M, Sancar M, Kafadar I, Yilmaz A. Is Rotavirus Diarrhea a Systemic Viral Infection? Cocuk. Enf. Derg. 2010; 4: 48–55.
6. Ramig RF. Systemic rotavirus infection. Expert Rev. Anti. Infect. Ther. 2007; 5 (4): 591–612.
7. Kobayashi S, Negishi Y, Ando N, Ito T, Nakano M, Togari H, Wakuda M, Taniguchi K. Two patients with acute rotavirus encephalitis associated with cerebellar signs and symptoms. Eur. J. Pediatr. 2010; 169: 1287–1291.
8. Yu TH, Tsai CN, Lai MW, Chen CC, Chao HC, Lin CW, Chiu CH, Chen SY. Antigenemia and cytokine expression in rotavirus gastroenteritis in children. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2012; 45: 265–270.
9. Тарасова А.А. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. Детская ультразвуковая диагностика. М.И. Пыков, К.В. Ватолин, ред. М.: ВИДАР, 2001: 114–274.
10. Атьков О.Ю., Балахонова О.Ю., Горохова С.Г. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. М.: Эксмо, 2009.
11. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. М.: Медпрактика-М, 2006.
12. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А. Острые кишечные инфекции в таблицах и схемах: сборник. М.: Архив внутренней медицины, 2014.
13. Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Горелов А.В., Усенко Д.В. Стартовая терапия острой диареи у детей. Русский медицинский журнал. 2015; 14: 830–833.

© Коллектив авторов, 2015

С.Б. Яцышина¹, Т.В. Спичак², С.С. Ким³, Д.А. Воробьева⁴, М.Р. Агеева¹,
А.В. Горелов¹, В.Ф. Учайкин⁴, В.И. Покровский¹

ВЫЯВЛЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСОВ И АТИПИЧНЫХ БАКТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ И ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ ЗА ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора,
²Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
³Детская городская поликлиника № 138, ⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, РФ

S.B. Yatsyshina¹, T.V. Spichak², S.S. Kim³, D.A. Vorobeva⁴, M.R. Ageeva¹,
A.V. Gorelov¹, V.F. Uchaykin⁴, V.I. Pokrovskiy¹

REVEALING OF RESPIRATORY VIRUSES AND ATYPICAL BACTERIA IN CHILDREN WITH PNEUMONIA AND HEALTHY CHILDREN FOR TEN YEARS OF OBSERVATION

¹Central Scientific Research Institute of Epidemiology; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;
³Children's City Polyclinic № 138; ⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель исследования – установить этиологическую значимость при внебольничной пневмонии (ВП) у детей разного возраста 16 респираторных вирусов, *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*

Контактная информация:

Яцышина Светлана Борисовна – к.б.н., старший научный сотрудник, руководитель научной группы по разработке новых методов диагностики ОРЗ Отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, руководитель Референс-центра по мониторингу за возбудителями инфекций верхних и нижних дыхательных путей Роспотребнадзора
Адрес: Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А
Тел.: (495) 974-96-46, **E-mail:** syatsyshina@yandex.ru
Статья поступила 23.09.15, принята к печати 7.10.15.

Contact Information:

Yatsyshina Svetlana Borisovna – Ph.D., senior researcher, Head of the research group on the development of new methods of ARI diagnosis, Molecular Diagnostics and Epidemiology Department, Central Scientific Research Institute of Epidemiology; Head of the Reference Centre for monitoring of infectious agents of the upper and lower respiratory tract infections, Rospotrebnadzor
Address: Russia, 111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A
Tel.: (495) 974-96-46, **E-mail:** syatsyshina@yandex.ru
Received on Sep. 23, 2015, submitted for publication on Oct. 7, 2015.

путем сопоставления частоты их обнаружения методом ПЦР у больных и здоровых детей за десятилетний период наблюдения. Обследованы 365 детей 1 мес–17 лет с ВП и 583 условно-здоровых ребенка, сопоставимых по полу и возрасту. Методом ПЦР в режиме реального времени 915 мазков из носоглотки, 41 трахеальный аспират и 33 образца мокроты исследованы на нуклеиновые кислоты 16 вирусов: *Inf* (A, B, C), *hPiv1-hPiv4*, *hRSv*, *hMpv*, *hBov*, *hAdv* (B, C, E), *hCov* (E229, OC43, NL63, HKUI), *hRv* и ДНК *M. pneumoniae*/C. pneumoniae (наборы реагентов ФБУН ЦНИИЭ). Результаты исследования указывают на распространенность вирусов (58,4%) у детей с ВП, особенно в возрасте до 2 лет (80%). Наиболее убедительно доказана роль *hRSv*, *hMpv*, *hBov*, *InfA*, *hAdv* и *M. pneumoniae* и возможное участие вирусов *InfB* и *hPiv3*, достоверно чаще обнаруженных у больных, чем в контроле. Опровергнута этиологическая роль *hRv*, чаще обнаруженных у здоровых, чем при ВП. *hRSv* (19,9%) и *hBov* (6,6%), наиболее частые при ВП, особо значимы для детей до 2 лет, а *hMpv* – для 2–6-летних. Ко-инфекции выявлены у 9% больных, с наибольшей частотой (16,9%) у детей до 2 лет. ДНК *M. pneumoniae* обнаружена во всех возрастных группах с максимальной частотой (28,6%) у школьников и крайне редко (0,2%) – у здоровых детей. *C. pneumoniae* (6,7%) менее значима при ВП, чем *M. pneumoniae*. Наибольшую роль при детской ВП играют *hRSv*, *hMpv*, *InfA*, *hAdv* и *M. pneumoniae*, а у детей до 2 лет – *hRSv* и *hBov*.

Ключевые слова: ПЦР, вирусы, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, пневмония, условно-здоровые дети.

Objective of the research – to determine etiological significance of 16 respiratory viruses in children of different age with pneumonia (VP), *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* by comparing their detection frequency by PCR method in patients and healthy children for ten years of observation. The study included 365 children aged 1 month–17 years with VP and 583 relatively healthy children, matched by sex and age. By PCR in real time 915 swabs from nasopharynx, 41 tracheal aspirate and 33 sputum samples were tested for 16 viruses nucleic acids: *Inf* (A, B, C), *hPiv1-hPiv4*, *hRSv*, *hMpv*, *hBov*, *hAdv* (B, C, E), *hCov* (E229, OC43, NL63, HKUI), *hRv* and DNA of *M. pneumoniae* / *C. pneumoniae* (Reagents of Central Scientific Research Institute of Epidemiology). Study results indicate the spread of the virus (58,4%) in children with VP, especially up to 2 years age (80%). The most convincing proof was found about a role of *hRSv*, *hMpv*, *hBov*, *InfA*, *hAdv* and *M. pneumoniae* and possible involvement of viruses *InfB* and *hPiv3*, found significantly more frequently in patients than in control group. The study disproved etiologic role of *hRv*, often found in healthy children than in patients with VP. *hRSv* (19,9%) and *hBov* (6,6%) are especially important for children up to 2 years, and *hMpv* – for 2–6 year olds. Co-infections were found in 9% of patients, with the highest rate (16,9%) in children up to 2 years. *M. pneumoniae* DNA was found in all age groups with the highest rate (28,6%) in schoolchildren and rarely (0,2%) – in healthy children. *C. pneumoniae* (6,7%) is less significant by VP than *M. pneumoniae*. The greatest role in childhood VP play *hRSv*, *hMpv*, *InfA*, *hAdv* and *M. pneumoniae*, in children up to 2 years – *hRSv* and *hBov*.

Keywords: PCR, viruses, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, pneumonia, relatively healthy children.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) вирусной этиологии традиционно занимают лидирующую позицию в ежегодных статистических отчетах о заболеваемости детского населения. Однако интерес к респираторным вирусам обусловлен не столько их широкой распространенностью, сколько их особой ролью при острых и хронических болезнях органов дыхания.

Вирусные инфекции часто предшествуют развитию бактериальных пневмоний, вызывая воспалительные и деструктивные изменения слизистой оболочки дыхательных путей и способствуя проникновению бактериальных патогенов в легочную паренхиму.

Респираторно-синцитиальный вирус в большинстве исследований признан наиболее частым этиологическим возбудителем при инфекциях нижних дыхательных путей, включая бронхолит и пневмонию [1, 2].

В последние годы активно обсуждается роль риновирусов при бронхолитах, пневмонии, а также при повторных эпизодах синдрома брон-

хиальной обструкции и бронхиальной астме у дошкольников [3]. Высказаны предположения об этиологической роли бокавирусов у детей с пневмонией, занимающих третье место по частоте выявления в ряде исследований [1].

Новые возможности в изучении роли вирусов в инфекционной патологии дыхательных путей связаны с внедрением методов молекулярно-генетической диагностики (ПЦР), благодаря которым обнаружены ранее неизвестные респираторные вирусы: метапневмовирус (*hMpv*), бокавирус (*hBov*) и коронавирусы (*hCov* HKUI и *hCov* NL-63 [4–8].

Исследования последних лет изменили взгляд на риновирусы (*hRv*), открытые еще в 1950 г. Одной из их особенностей по сравнению с другими респираторными вирусами являются способность к быстрой репликации и высокая частота мутаций, приводящая к генетическому разнообразию [9]. С помощью секвенирования риновирусов, помимо двух основных видов (*hRv-A* и *hRv-B*), идентифицирован *hRv-C*, который

находят у детей с бронхиолитом и пневмонией – наиболее тяжелыми формами респираторной инфекции [3, 10].

Однако обнаружение в клиническом материале вирусного агента или его генома не может служить неопровержимым доказательством его этиологической роли.

Риновирусы часто выявляют не только у детей с симптомами острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), но и без таковых [6, 11]. Одним из объяснений высокой частоты обнаружения риновирусов у практически здоровых детей является их длительная (3–6 недель) персистенция в слизистой оболочке носоглотки после острой инфекции [11, 12]. Крайне редкое обнаружение респираторно-синцитиального вируса (*hRSv*), метапневмовируса и вируса гриппа (0,5–1%) у детей без симптомов ОРВИ по сравнению с больными, имеющими инфекции дыхательных путей, позволяет признать их этиологически значимыми агентами [6, 11].

Высокая специфичность и чувствительность ПЦР-диагностики для выявления ДНК *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) и *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) с первых дней болезни привлекают особое внимание в связи с ограниченными возможностями серологического метода для ранней диагностики атипичных инфекций и принятия быстрых терапевтических решений [13]. Однако длительность персистенции возбудителей с обнаружением ДНК *M. pneumoniae* в течение 4–7 недель, а в единичных случаях – до 2–3 мес от начала болезни, а также немногочисленность исследований по изучению частоты носительства ДНК *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* у здоровых детей и возможность интраназального инфицирования оставляют открытым вопрос достоверности этиологической диагностики атипичных инфекций [14–16].

В этой связи для доказательства этиологической роли как вирусов, так и *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* необходимы дальнейшие сравнительные исследования частоты их обнаружения у больных и здоровых детей. Поскольку спектр респираторных патогенов тесно связан с возрастом и отличается у детей, получающих лечение в домашних условиях и в стационаре, а респираторные инфекции имеют достаточно выраженную сезонность и периодические эпидемические подъемы [2, 5], целью нашего исследования стало установление этиологической значимости при пневмонии у детей разного возраста 16 респираторных вирусов, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* путем сопоставления частоты их обнаружения методом ПЦР у больных и здоровых детей за десятилетний период наблюдения, позволяющий нивелировать эпидемические вспышки.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнялось в процессе мониторинга за возбудителями ОРЗ в 2004–2014 гг. в г. Москва, проводимого ФБУН ЦНИИ эпи-

демиологии Роспотребнадзора. Биологический материал для исследования был собран в ЛПУ г. Москвы: Детской инфекционной больнице № 5, Инфекционной клинической больнице № 1, Морозовской детской клинической больнице и детских городских поликлиниках № 138, № 120, № 44 и № 17.

В основную группу исследования путем сплошной выборки по выпискам из историй болезни и амбулаторных карт вошли 365 детей (57,7% мальчики) в возрасте от 1 мес до 17 лет (средний возраст $4,95 \pm 3,97$ лет, медиана 3 года 4 месяца) с диагнозом внебольничная пневмония (ВП), подтвержденным рентгенологически. В исследование не включались дети, имевшие синдром бронхиальной обструкции.

С целью мониторинга возбудителей ОРЗ в первые сутки госпитализации, что позволяло исключить внутрибольничное инфицирование, либо при первом амбулаторном обращении у пациентов были собраны мокрота (при ее наличии) или мазки из носо- и ротоглотки. У больных ДГП № 138, помимо мазков из носо- и ротоглотки, были получены аспираты из трахеи. Респираторные мазки были основным биологическим материалом для исследования, реже использовали аспираты из трахеи и мокрота: 79,8, 11,2 и 9% соответственно. Большинство (81%) из 365 детей с ВП были госпитализированы, остальные (19%) – получали лечение в амбулаторных условиях.

Группу сравнения составили 583 условно здоровых ребенка (52,3% мальчики) в возрасте от 1 мес до 17 лет (средний возраст $5,99 \pm 2,98$ лет, медиана 5 лет 8 месяцев) без признаков ОРЗ в момент взятия мазков из носо- и ротоглотки.

Исследования были одобрены Этическим комитетом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, а также главными врачами детских лечебных учреждений. Сбор материала для исследования осуществляли с письменного согласия родителей или опекунов детей. Перед обработкой данные были деперсонифицированы.

Мазки со слизистой оболочки носоглотки брали сухим стерильным назофарингеальным вельюр-тампоном на пластиковом аппликаторе (СОРАН, Италия). Зонд вводили по наружной стенке носа в нижний носовой ход под нижнюю носовую раковину, делали вращательное движение и удаляли вдоль наружной стенки носа. После забора материала конец зонда с тампоном помещали в стерильную одноразовую пробирку с «Транспортной средой для хранения и транспортировки респираторных мазков» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия).

Мазки из ротоглотки брали сухим стерильным зондом из полистирола с вязким тампоном (Deltalab, Испания) вращательными движениями с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки. После забора материала рабочую часть зонда с тампоном помещали в пробирку с транспортной средой и зондом с мазком из носоглотки.

Мокроту собирали стандартным образом в одноразовый стерильный пластиковый контейнер.

Трахеальный аспират получали с помощью стерильного катетера (Muco-Safe w. filter, Unomedica-A

ConvaTec, Birkerod Co, Германия), помещенного в глотку через рот, используя портативный электроотсос (Blue Cross A-750, Blue Cross Emergency Co., Ltd., Япония).

Образцы биологического материала замораживали и хранили до исследования при температуре -20°C .

Нуклеиновые кислоты (НК) вирусных возбудителей ОРЗ обнаруживали методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени с применением наборов реагентов «АмплиСенс® *Influenza virus A/B-FL*» для обнаружения РНК вирусов гриппа типов А и В и «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» для обнаружения НК *hRSv*, вирусов парагриппа (*hPiv*) с идентификацией 1–4 типов, *hCov* (229E, OC43, NL63, HKU), *hRv*, аденовирусов В, С, Е (*hAdv*), метапневмовирусов (*hMpv*) и бокавирусов (*hBov*) (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). РНК вируса гриппа С (*InfC*) определяли с использованием лабораторной методики ФБУН ЦНИИЭ методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени.

ДНК *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* определяли методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени с использованием набора реагентов «АмплиСенс® *Mycoplasma pneumoniae/Chlamyidophila pneumoniae-FRT*» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «IBM SPSS Statistics for Windows, PASW Statistics» версия 18.0.0 (IBM Corp, Armonk, NY). Для оценки статистической значимости различий качественных переменных использован точный критерий Фишера, для количественных параметров применяли дисперсионный анализ и t-критерий Стьюдента.

Результаты

Хотя бы один респираторный вирус был обнаружен у 213 (58,4%) больных ВП детей. При этом два и более вирусных возбудителя выявлены в 35 (9,6%) случаях. В контрольной группе вирусы обнаружены достоверно реже: у 204 (35%), два вируса – у 12 (2,1%) детей ($p < 0,0001$). Распределение частоты обнаружения респираторных вирусов в сравниваемых группах представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у больных ВП достоверно чаще, чем в группе контроля, превалировал респираторно-синцитиальный вирус (19,9% vs 2,2%, $p < 0,0001$). Второе место заняли риновирусы, хотя частота их обнаружения в группе контроля была значительно выше (15,9% vs 27,1%, $p < 0,0001$). Бокавирусы, оказавшиеся на третьем месте по частоте, у больных ВП находили достоверно чаще, чем в контроле (6,6% vs 1,2%, $p < 0,0001$). Вирусы гриппа А (*InfA*) и аденовирусы, обнаруженные у 5,1 и 5,9% больных ВП соответственно, крайне редко (0,5%) выявляли в контрольной группе ($p < 0,0001$). Метапневмовирус, вирусы гриппа В (*InfB*) и вирус парагриппа 3 (*hPiv 3*) были редкими у больных ВП. Тем не менее, их частота была достоверно выше, чем в группе контроля (4,6% vs 0,2%, 1,5% vs 0%, 2,3% vs 0,5%, $p < 0,0001$, $p = 0,0032$, $p = 0,014$ соответственно). Остальные редкие вирусы (*hPiv 1*, *hPiv 2*, *hPiv 4* и *hCov*) либо не имели значимых отличий в сравниваемых группах, либо чаще обнаруживались у условно-здоровых детей (*hPiv 2*).

ДНК *M. pneumoniae* выявлена у 40 (10,2%) из 365 больных ВП детей и всего у одного (0,2%) из 583 детей группы контроля ($p < 0,0001$). ДНК *S. pneumoniae* была редкой как при ВП, так и у условно-здоровых детей: 2% vs 0,9% ($p > 0,05$).

Для уточнения значимости вирусов и атипичных патогенов для детей разного возраста все больные основной и контрольной групп были разделены на три возрастные группы: 1 мес–2 года (ВП1 и К1), 2–6 лет (ВП2 и К2) и 6–17 лет (ВП3 и К3) (см. рисунок).

Частота обнаружения вирусов в указанных возрастных группах убывала с возрастом, превышая у больных в возрасте до 6 лет почти вдвое таковую в контроле: 80% vs 40,7%, 68% vs 38,6%, 11% vs 32% ($p = 0,0003$, $p < 0,0001$, $p > 0,05$) соответственно.

Распределение обнаруженных в разных возрастных группах возбудителей у больных ВП и условно здоровых детей представлено в табл. 2.

Таблица 1

Частота респираторных вирусов у больных ВП и условно-здоровых детей

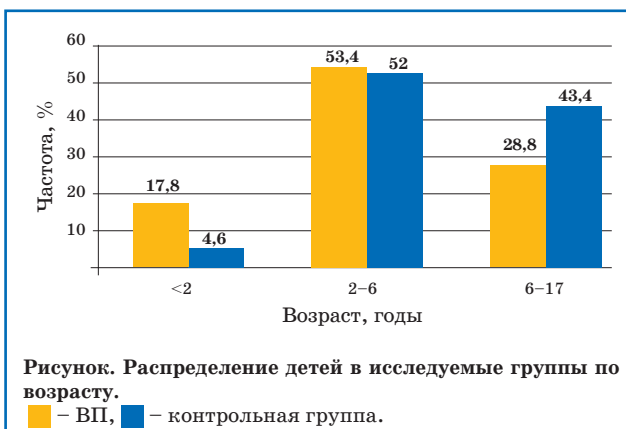
Вирусы	Больные ВП (n=365)	Условно-здоровые дети (n=583)	p
<i>hRSv</i>	78 (19,9%)	13 (2,2%)	<0,0001
<i>hRv</i>	58 (15,9%)	158 (27,1%)	<0,0001
<i>hBov</i>	26 (6,6%)	7 (1,2%)	<0,0001
<i>hAdv</i>	23 (5,9%)	3 (0,5%)	<0,0001
<i>InfA</i>	20 (5,1%)	3 (0,5%)	<0,0001
<i>hMpv</i>	18 (4,6%)	1 (0,2%)	<0,0001
<i>hPiv 3</i>	9 (2,3%)	3 (0,5%)	0,014
<i>hPiv 4</i>	7 (1,8%)	1 (0,2%)	0,007
<i>hCov</i>	7 (1,8%)	15 (2,6%)	>0,05
<i>InfB</i>	6 (1,5%)	0	0,0032
<i>infC</i>	2 (0,5%)	0	>0,05
<i>hPiv 1</i>	2 (0,5%)	4 (0,7%)	>0,05
<i>hPiv 2</i>	2 (0,5%)	14 (2,4%)	0,036

*Сумма больше 100%, поскольку у ряда детей обнаруживались сочетания нескольких вирусов.

**Частота обнаружения вирусов у больных ВП и условно-здоровых детей
различных возрастных групп**

Ви- русы	Возраст									P
	1 мес–2 года		2–6 лет				6–17 лет			
	ВП1 (65)		К1 (27)	ВП2 (195)		К2 (303)	ВП3 (105)		К3 (253)	
	n	n*	n	n	n*	n	n	n*	n	
<i>hRSv</i>	23 (35,4%)	4 (17,4%)	2 (7,4%)	47 (24,1%)	13 (27,7%)	4 (1,3%)	8 (7,6%)	3 (3/8)	7 (2,8%)	$R_{ВП1/К1}=0,0051$ $R_{ВП2/К2}<0,0001$ $R_{ВП3/К3}=0,046$ $R_{ВП1/ВП3}<0,0001$ $R_{ВП2/ВП3}<0,0003$
<i>hBov</i>	10 (15,4%)	2 (20%)	0	16 (8,2%)	8 (50%)	4 (1,3%)	0	0	3 (1,2%)	$R_{ВП1/К1}=0,031$ $R_{ВП2/К2}=0,0003$ $R_{ВП1/ВП2}=0,004$ $R_{ВП1/ВП3}<0,0001$
<i>hRv</i>	12 (18,5%)	4 (33,3%)	5 (18,5%)	33 (16,9%)	14 (42,4%)	96 (31,7%)	13 (12,4%)	5 (38,5%)	57 (22,5%)	$R_{ВП2/К2}=0,0002$ $R_{ВП1/ВП3}=0,025$
<i>hMpv</i>	2 (3,1%)	2 (1)	1 (3,7%)	13 (6,2%)	0	0	3 (2,9%)	1 (1/3)	0	$R_{ВП2/К2}<0,0001$ $R_{ВП3/К3}=0,025$
<i>InfA</i>	3 (4,6%)	1 (1/3)	1 (3,7%)	11 (5,6%)	0	2 (0,7%)	6 (5,7%)	1 (1/6)	0	$R_{ВП2/К2}=0,0009$ $R_{ВП3/К3}=0,0006$
<i>hAdv</i>	4 (6,2%)	3 (3/4)	0	18 (9,2%)	8 (44,4%)	3 (1%)	1 (1%)	1 (1)	0	$R_{ВП2/К2}<0,0001$ $R_{ВП2/ВП3}=0,0048$
<i>hPiv 2</i>	0	0	0	1 (0,5%)	0	8 (2,6%)	1 (1%)	0	5 (2%)	$p>0,05$
<i>hPiv 4</i>	3 (4,6%)	3 (1)	0	3 (1,5%)	2 (2/3)	1 (0,3%)	1 (1%)	1 (1)	0	$p>0,05$
<i>hCov</i>	2 (3,1%)	1 (1/2)	2 (7,4%)	4 (2,1%)	1 (1/4)	2 (0,7%)	1 (1%)	0	11 (4,3%)	$p>0,05$
<i>infC</i>	0	0	0	2 (1%)	0	0	0	0	0	$p>0,05$
<i>hPiv 1</i>	5 (7,8%)	4 (4/5)	1 (3,7%)	0	0	3 (1%)	0	0	1 (0,4%)	$R_{ВП1/ВП2}=0,0009$ $R_{ВП1/ВП3}=0,0074$
<i>hPiv 3</i>	3 (4,6%)	2 (2/3)	0	5 (2,6%)	0	1 (0,3%)	1 (1%)	0	2 (0,8%)	$R_{ВП2/К2}=0,036$
<i>InfB</i>	0	0	0	3 (1,5%)	1 (1/3)	0	3 (2,9%)	0	0	$R_{ВП3/К3}=0,025$
<i>Mixt</i>	11 (16,9%)	–	1 (3,7%)	20 (10,3%)	–	6 (2%)	2 (1,9%)	–	5 (2%)	$R_{ВП2/К2}<0,0001$ $R_{ВП1/ВП3}=0,0005$ $R_{ВП2/ВП3}=0,0091$

n – количество обнаруженных вирусов и их частота; n* – количество случаев сочетания с другими вирусами и их доля от общего числа обнаруженных вирусов; Mixt – случаи ко-инфекции.



Респираторно-синцитиальный вирус, выявленный у детей всех возрастных групп, достоверно чаще определялся у больных в группах ВП1 и ВП2, чем в группе ВП3 (35,4% vs 7,6% и 24,1% vs 7,6%, $R_{ВП1/ВП3}<0,0001$ и $R_{ВП2/ВП3}=0,0003$), имея значимые отличия от контроля ($R_{ВП1/К1}=0,0051$, $R_{ВП2/К2}<0,0001$, $R_{ВП3/К3}=0,046$). Средний возраст

инфицированных *hRSv* больных детей составил $3,2\pm 2,7$ лет (медиана 2,6 лет).

Частота бокавируса была существенно выше у детей до 2 лет, чем в других возрастных группах и контроле (15,4% vs 8,2% и 15,4% vs 0%, $R_{ВП1/ВП2}=0,004$ и $R_{ВП1/ВП3}<0,0001$, $R_{ВП1/К1}=0,031$), причем у детей младшей возрастной группы он чаще встречался в виде моноинфекции (80%), в то время как в остальных группах – как ко-патоген (50%). Средний возраст инфицированных *hBov* детей больных ВП составил $2,3\pm 1,1$ года (медиана 2,3 года).

Для риновируса, занявшего по частоте вторую позицию в группах больных, не обнаружено значимых возрастных отличий, но он существенно чаще определялся у условно-здоровых детей, особенно средней возрастной группы (31,7% vs 16,9%, $R_{ВП2/К2}=0,0002$).

Метапневмовирус несколько чаще регистрировался у детей 2–6 лет, чем в других возрастных группах (6,2% vs 3,1% vs 2,9%, $R_{ВП2/ВП1}$

и $p_{ВП2/ВП3} > 0,05$), причем в младшей возрастной группе он встречался лишь в ассоциации с другими возбудителями с частотой, сопоставимой с таковой в контроле (3,1% vs 3,7%). Средний возраст инфицированных *hMpv* детей с ВП составил $4,3 \pm 3,7$ лет (медиана 3,1 лет).

Частота инфицирования гриппом А больных ВП была невысокой, без существенных различий в возрастных группах (4,6, 5,6 и 5,7%, $p > 0,05$). Средний возраст инфицированных гриппом А больных составил $5,1 \pm 4,1$ лет (медиана 3,1 лет).

Аденовирус чаще обнаруживался у детей в возрасте 2–6 лет, чем у школьников (9,2% vs 1,0%, $p_{ВП2/ВП3} = 0,0048$), будучи представленным как в виде моноинфекции, так и в ассоциации с другими вирусами (44,4%), и был крайне редким в контроле (0–1%). Средний возраст больных составил $3,2 \pm 1,6$ года (медиана 3 года).

Для редко встречающихся вирусов (*hPiv 2*, *hPiv 4*, *hCov* и *InfC*) не обнаружены различия по частоте ни между возрастными группами, ни в сравнении с контролем. *hPiv 1* чаще найден у больных до 2 лет (7,8% vs 1% vs 0,4% $p_{ВП1/ВП2} = 0,0009$, $p_{ВП1/ВП3} = 0,0074$), но недостоверно реже в контроле для детей этого возраста. Частота *hPiv 3* лишь у больных 2–6 лет была выше, чем в контроле (2,6% vs 0,3%, $p_{ВП2/к2} = 0,036$); а *InfB* лишь в группе 6–17-летних по сравнению с условно-здоровыми детьми (2,9% vs 0%, $p_{ВП3/к3} = 0,025$).

Доля вирусных ко-инфекций была наибольшей у больных до 2 лет (16,9%) и уменьшалась с возрастом до 1,9% у детей старшего возраста. В состав вирусных ко-инфекций чаще входили *hRSv* (20, 60,6%), *hRv* (23, 69,7%), *hAdv* (12, 36,4%) и *hBov* (10, 30,3%) (табл. 2)*. У 3 детей (0,8%) диагностирована инфекция, вызванная тремя вирусами одновременно.

ДНК *M. pneumoniae*, обнаруженная во всех возрастных группах, существенно превалировала в группе детей 6–17 лет (28,6% vs 1,5% vs 5,1%, $p_{ВП1/ВП3} < 0,0001$, $p_{ВП2/ВП3} < 0,0001$) и отсутствовала у здоровых детей того же возраста ($p < 0,0001$). Тем не менее, *M. pneumoniae* встречалась и у детей 2–6 лет в 5,1% случаев с достоверным отличием от контроля ($p = 0,0005$). Сочетания *M. pneumoniae* и вирусов (чаще *hRv*, реже *hBov* и *hRSv*) встречались у 4 (2,1%) детей в возрасте 2–6 лет и у 6 (5,7%) детей 6–17 лет. Средний возраст больных, инфицированных *M. pneumoniae*, составил $9,7 \pm 4,3$ лет (медиана 9,7 лет).

S. pneumoniae отсутствовала у детей до 2 лет, была крайне редкой (0,5%) в группе 2–6 лет без существенных отличий от контроля, но имела достоверные отличия от контроля у детей 6–17 лет (6,7% vs 1,2%, $p_{ВП3/к3} = 0,0084$). *S. pneumoniae* обнаружена у одного ребенка в сочетании с *hMpv* и *hRSv* и у второго – с *hRv*. Средний возраст инфицированных – $11,4 \pm 3,8$ лет (медиана 12,5 лет).

Обсуждение

Несмотря на то, что большая часть больных ВП детей находилась в стационаре, дизайн исследования исключал случаи внутрибольничного инфицирования и позволял оценить спектр и распространенность респираторных вирусов в популяции.

Результаты исследования указывают на широкую распространенность вирусов у детей с ВП, выявленных в 58,4% случаев, причем с большей значимостью для детей младшей возрастной группы (80%), что согласуется с данными других исследователей [17].

Выполненные сравнительные исследования показали, что *hRSv*, *hBov*, *hAdv*, *InfA* и *hMpv* достоверно чаще обнаруживаются у больных ВП, чем у условно-здоровых детей. Бессимптомное носительство *hRSv* отмечено лишь в 2,2% случаев, а для других указанных вирусов не превышало 1,2%.

Такие вирусы, как *hPiv 1*, *hPiv 2*, *hCov* – редкие у больных ВП, были обнаружены с одинаковой или даже большей частотой у здоровых детей.

В нашем исследовании *hRSv*, найденный у 19,9% больных ВП, имел наибольшую частоту (35,4%) у детей до 2 лет. По опубликованным данным частота *hRSv* колеблется от 15,7 до 31,8% в зависимости от региона эпидемического сезона и возраста и максимальна у госпитализированных детей первого года жизни [2, 18, 19].

Несмотря на то, что риновирусы оказались вторыми по частоте после *hRSv* у больных ВП, их частота (27,1%) в группе условно здоровых детей достоверно выше, что ставит под сомнение этиологическую роль риновирусов при ВП.

Особого внимания заслуживают результаты исследования «новых» вирусов. По нашим данным, *hBov* занял третье место (6,6%) среди вирусов, найденных у больных ВП и оказался вторым (15,4%) после *hRSv* наиболее значимым вирусом у детей до 2 лет, в то время как у здоровых детей частота его обнаружения не превышала 1,2%. Важно отметить, что у части (12,3%) детей младшей возрастной группы диагностирована бокавирусная моноинфекция, тогда как в других возрастных группах бокавирус, встречаясь намного реже, в половине случаев являлся ко-патогеном с другими вирусами.

В исследованиях последних лет *hBov* также фигурирует как третий наиболее распространенный вирусный возбудитель у детей с ВП [1, 20]. Однако его чаще находят в виде ко-инфекций, при которых самостоятельная роль возбудителя недостаточно ясна [1, 5]. Этиологическая роль *hBov* при ВП подтверждена исследованиями, выявившими выработку антител в ответ на *hBov*-инфекцию и установившими связь количества возбудителя с симптомами и тяжестью болезни, а также редкое (1%) присутствие *hBov* у детей без симптомов ОРЗ и хронических болезней носоглотки [21–24].

*Суммированы вирусы разных возрастных групп, вошедшие в ко-инфекции.

Метапневмовирус был обнаружен у 4,6% больных ВП и всего у 0,2% детей без симптомов ОРЗ. В нашем наблюдении он имел большее значение для детей 2–6 лет, реже обнаруживаясь у детей до 2 лет и у 6–17-летних. Наши данные наиболее близки результатам итальянского исследования, выявившего данные вирусы у 6,1% больных ВП [5]. По другим недавно опубликованным результатам частота метапневмовирусов при ВП колеблется от 0,3% в Великобритании до 14,5% в Финляндии [2].

Аденовирусы найдены у 5,9% больных ВП. Крайне редкое их присутствие в контроле подтверждает этиологическую роль, наиболее значимую для детей 2–6 лет, и согласуется с данными других авторов [25].

Вирусы гриппа А имели почти такую же частоту (5,1%) при ВП, как и аденовирусы, но без четкой возрастной зависимости, и практически отсутствовали (0,5%) у детей без симптомов ОРВИ. Исключение составляли условно-здоровые дети до 2 лет, в носоглотке которых РНК вируса гриппа А найдена в 3,7% случаев, как и в исследовании M.R. van den Bergh и соавт., обнаруживших вирус гриппа А у 4% здоровых детей в возрасте 6 месяцев [26].

Из редко встречающихся вирусов лишь *InfB* для школьников и *hPiv3* для детей 2–6 лет, имея достоверные отличия от группы контроля, принимают участие в развитии ВП, не являясь первостепенными.

Вирусные ко-инфекции чаще встречались у детей младшего возраста (16,9%) и не достигали 2% у детей 6–17 лет, для которых вирусные инфекции, в целом, менее значимы.

Атипичные бактерии (*M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*) в общей группе обследованных больных ВП от 1 мес до 17 лет были редкими (10,2 и 2%). Интересными данными в наших наблюдениях являются присутствие возбудителя во всех возрастных группах с максимальной частотой (28,6%) у детей 6–17 лет и крайне редкое (0,2%) обнаружение ДНК *M. pneumoniae* у здоровых детей.

За время исследования, проводившегося на протяжении 10 лет, подъем респираторной заболеваемости, связанной с *M. pneumoniae*, реги-

стрировался дважды с интервалом 3 года и длительностью в течение 2 лет: 2007–2008 гг. и 2012–2013 гг. Частота выявления *M. pneumoniae* в группе детей старше 6 лет в отдельные годы наблюдения варьировала от 10 до 58%.

Наши данные подтверждают ранее опубликованные результаты о меньшей значимости *S. pneumoniae* при ВП в детском возрасте по сравнению с *M. pneumoniae* и преимущественное обнаружение *S. pneumoniae* у больных школьного возраста [19, 27].

Заключение

Особенностью данного исследования является его многолетняя продолжительность, позволившая нивелировать эпидемические подъемы заболеваемости и получить более достоверную информацию относительно этиологической структуры респираторных инфекций, осложняющихся ВП.

Полученные данные наиболее убедительно доказывают этиологическую роль респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, бокавируса, вируса гриппа А, аденовируса и *M. pneumoniae* в развитии детской ВП и не отрицают ее для вируса гриппа В и вируса парагриппа 3.

Этиологическая роль при ВП риновирусов, которым в последние годы уделяют большое внимание, не находит подтверждения при сопоставлении с результатами, полученными у условно-здоровых детей. Выявление наиболее вирулентных изолятов риновирусов с использованием глубокого полногеномного секвенирования (NGS), позволяющего охватить потенциально широкое генетическое разнообразие возбудителей, возможно, сможет внести ясность в решении данного вопроса.

Подтвержденная в данном исследовании возрастная зависимость этиологически значимых возбудителей: респираторно-синцитиального вируса для детей до 6 лет, бокавируса – для детей до 2 лет, аденовирусов – для детей 2–6 лет и установленная возможность инфицирования микоплазменной инфекцией детей раннего возраста могут оказаться полезными при диагностике и совершенствовании методов профилактики респираторных инфекций.

Литература

1. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Scala A, Tagliabue C, Borzani I, Fossali E, Pelucchi C, Principi N. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013; 7 (1): 18–26.
2. Rohde GGU. The role of viruses in CAP. *Eur. Respir. Monogr.* 2014; 63: 74–87.
3. Kieninger E, Fuchs O, Latzin P, Frey U, Ragamey N. Rhinovirus infection in infancy and early childhood. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (2): 443–452.
4. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, Wright PF, Crowe JE Jr. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (5): 443–450.
5. Fabbiani M, Terrosi C, Martorelli B, Valentini M, Bernini L, Cellesi C, Cusi MG. Epidemiological and Clinical

Study of Viral Respiratory Tract Infections in Children From Italy. *Journal of Medical Virology*. 2009; 81: 750–756.

6. Rhedin S, Lindstrand A, Rotzen-Ostlund M, Tolfvenstam T, Ohrmalm L, Rinder MR, Zweyberg-Wirgart B, Ortqvist A, Henriques-Normark B, Broliden K, Naucler P. Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness. *Pediatrics*. 2014; 133 (3): 538–545. doi: 10.1542/peds.2013-3042.
7. Pyrc K, Berkhout B, van der Hoek L. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. *J. Virolog.* 2007; 81: 3051–3057.
8. Neske F, Blessing K, Tollmann F, Schubert J, Rethwilm A, Kreth HW, Weissbrich B. Real-Time PCR for Diagnosis of Human Bocavirus Infections and Phylogenetic Analysis. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45 (7): 2116–2122.
9. Poland GA, Barry MA. Common cold, uncommon variation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2245–2246.
10. Piralla A, Baldanti F, Gerna G. Phylogenetic Patterns

of Human Respiratory Picornavirus Species, Including the Newly Identified Group C Rhinoviruses, during a 1-Year Surveillance of a Hospitalized Patient Population in Italy. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49 (1): 373–376.

11. Jansen RR, Wieriga J, Koekkoek SM, Visser CE, Pajkrt D, Molenkamp R, deJong MD, Schinkel J. Frequent Detection of Respiratory Viruses without Symptoms: Toward Defining Clinically Relevant Cutoff Values. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49 (7): 2631–2636. doi: 10.1128/JCM.02094-10

12. Regamey N, Kaiser L, Roiha HL, Deffernez C, Kuehni CE, Latzin P, Aebi C, Frey U. Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Viral etiology of acute respiratory infections with cough in infancy: a community-based birth cohort study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008; 27 (2): 100–105.

13. Ieven M, Loens K. Should Serology be Abolished in Favor of PCR for the Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Infections? *Current Ped. Rev.* 2013; 9: 4915–4923.

14. Спичак ТВ, Катосова ЛК, Яцьшина СБ, Ким СС, Прадед МН, Пономаренко ОА, Зубкова ИВ. Критический взгляд на результаты лабораторной диагностики внебольничной пневмонии микоплазменной этиологии у детей. *Педиатрия.* 2014; 87 (3): 46–55.

15. Nilsson AC, Bjorkman P, Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiology.* 2008; 8: 93. doi: 10.1186/1471-2180-8-93.

16. Spuesens EBM, Fraaij PLA, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WCJ, van Adrichem LNA, Weber F, Moll HA, Broekman B, Berger MY, van Rijsoort-Vos T, van Belkum A, Schutten M, Pas SD, Osterhaus ADME, Hartwig NG, Vink C, van Rossum AMC. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the Upper Respiratory Tract of Symptomatic and Asymptomatic Children: An Observational Study. *PLOS Medicine.* 2013; (5): 1001444. www.plosmedicine.org DOI: 10.1371/journal.pmed.1001444

17. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Pozo F, Villadangos PA, Perez-Brena P, Casas I. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31 (8): 808–813.

18. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, Berardi R, Moretti C. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch. Dis. Child.* 2010; 95 (1): 35–41.

19. Harris M, Clarc J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A, British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax.* 2011; 66 (Suppl. 2): ii1–23.

20. Honkinen M, Lahti F, Osterback R, Ruuskanen O, Waris M. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumoniae. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (3): 300–307.

21. Karalar L, Linder J, Schimanski S, Kertai M, Segerer H, Modrow S. Prevalence and clinical aspects of human bocavirus infection in children. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(6): 633–639.

22. Wang K, Wang W, Yan H, Ren P, Zhang J, Shen J, Deubel V. Correlation between bocavirus infection and humoral response, and co-infection with other respiratory viruses in children with acute respiratory infection. *J. Clin. Virol.* 2010; 47 (2): 148–155.

23. Zhou L, Zheng S, Xiao Q, Ren L, Xie X, Luo J, Wang L, Huang A, Liu W, Liu E. Single detection of human bocavirus 1 with a high viral load in severe respiratory tract infections in previously healthy children. *BMC. Infect. Dis.* 2014; 14: 424. doi: 10.1186/1471-2334-14-424.

24. Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, Peret T, Fischer J, Dowell SF, Anderson LJ, Erdman D, Olsen SJ. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J. Infect. Dis.* 2007; 195 (7): 1038–1045.

25. Jerant-Patic V, Patic A, Milosevic V, Cvjetkovic IH, Radovanov J, Kovacevic G, Medic D, Gusman V. Adenovirus infections. *Med. Data Rev.* 2009; 1 (4): 9–14.

26. van den Bergh MR, Biesbroek G, Rossen JW, de Steenhuijsen PWA, Bosch AA, van Gils EJ, Wang X, Boonacker CW, Veenhoven RH, Bruin JP, Bogaert D, Sanders EA. Associations between Pathogens in the Upper Respiratory Tract of Young Children: Interplay between Viruses and Bacteria. *PLoS One.* 2012; 7 (10): 47711. doi: 10.1371/journal.pone.0047711.

27. Esposito S., Patria M.F., Tagliabue C., Longhi B, Papa SS, Principi N. CAP in children. Community-acquired pneumonia. J. Chalmers, M. Pletz, S. Aliberti, eds. *European respiratory monograph.* 2014; 63: 130–139.

РЕФЕРАТЫ

ПРИЗНАК ВИМБЕРГЕРА ПРИ ВРОЖДЕННОМ СИФИЛИСЕ

В статье описан клинический случай 4-месячного мальчика с симптомами вздутия живота и постоянной заложенности носа. Мальчик был усыновлен, а его биологическая мать получила ограниченный дородовой уход. Обследование выявило умеренную заложенность носа без насморка и выраженную гепатоспленомегалию. Рентгенологическое исследование выявило многочисленные костные изменения, включая разрушение медиального метафиза обеих боль-

шеберцовых костей (признак Вимбергера) и периостальную реакцию голени. Признак Вимбергера образовался из-за деструктивных процессов в костных тканях, вполне вероятно, по причине врожденного сифилиса, хотя присутствовали и другие условия, такие как остеомиелит и неонатальный гиперпаратиреоз.

John R. Stephens, Joshua Arenth. *The Journal of Pediatrics.* 2015; 167 (6): 1451.

ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ, ВЫЗВАННЫЙ ВАКЦИНАЦИЕЙ

В статье описан случай 17-месячного ранее здорового мальчика, у которого в течение 3 дней наблюдались высыпания розового цвета через 37 дней после вакцинации от вируса ветряной оспы (ВВО). Вакцина была введена в правое бедро. Во время осмотра были обнаружены кластерные очаги везикул с пупковидными вдавлениями и обширное покраснение

на правом бедре и голени. Все очаги включали 2 дерматомы (L_3 и L_4). Полимеразная цепная реакция на ВВО была положительной. Полимеразная цепная реакция на вирус простого герпеса была отрицательной.

Mary Kim, Anna M. Juern, Sharyl Paley, Yvonne E. Chiu. *The Journal of Pediatrics.* 2015; 167 (2): 494.