Е.В. КАННЕР¹, к.м.н., **С.Б. КРУТИХИНА², А.В. ГОРЕЛОВ^{1, 2},** чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

- 1 Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва
- ² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

БОКАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ **НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В обзоре литературы суммированы современные сведения о распространенности, эпидемиологии, клинических особенностях, диагностике бокавирусной инфекции за последние 10 лет.

Ключевые слова: респираторные инфекции, бокавирусная инфекция, распространенность, клиника, диагностика, дети.

E.V. KANNER¹, PhD in medicine, S.B. KRUTIKHINA², A.V. GORELOV^{1, 2}, MD, Prof.

- ¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor
- ² Sechenov First Moscow State Medical University

BOCAVIRUS INFECTION IN CHILDREN AT THE CURRENT STAGE. A LITERATURE REVIEW

The literature review summarizes modern data on the prevalence, epidemiology, clinical features, diagnosis of the bocavirus infection over the last 10 years.

Keywords: respiratory infections, bocavirus infection, prevalence, clinical features, diagnosis, children.

настоящее время острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются одной из актуальных проблем в педиатрии, поскольку имеют наибольший удельный вес в структуре детской инфекционной заболеваемости, составляя до 90% всей инфекционной патологии у детей [1]. Возбудителями ОРЗ чаще являются вирусы, и на их долю приходится 95% всех случаев острых поражений дыхательных путей у детей. Наиболее распространенными возбудителями ОРЗ являются вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный (РС) вирус; адено-, рино-, корона-, энтеровирусы [2]. Но в настоящее время даже с помощью самых современных методов лабораторной диагностики удается расшифровать лишь 70% всех регистрируемых в детском возрасте острых заболеваний респираторного тракта [3].

В последние годы при использовании новых технологий у больных с острыми респираторными заболеваниями были обнаружены человеческий метапневмовирус, несколько видов коронавирусов (SARS, NL63, HKU1). В 2005 г. в Швеции Т. Алландером с соавт. был описан новый респираторный вирус, принадлежащий к семейству Parvoviridae, получивший название «бокавирус человека» (human Bocavirus, hBoV), который был выделен от младенцев и детей, страдающих острыми респираторными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей [4, 26]. Позднее hBoV был обнаружен у 1,5-19% больных ОРЗ в Австралии, Японии, Канаде, Соединенных Штатах, Франции, Германии, Корее, Таиланде, Великобритании, Южной Африке, Китае, Швейцарии, Финляндии, Италии, Бразилии, Иордании, Нидерландах и Иране, а также у 1% здоровых лиц [5].

По современным представлениям, бокавирус относится к семейству Parvoviridae, роду Bocavirus. Парвовирусы широко распространены в природе и являются одними из самых мелких вирусов эукариотов. В 1973 г. парвовирусы были выделены в самостоятельное семейство Parvoviridae, в настоящее время включая в себя более 50 вирусов, патогенных для млекопитающих, птиц и насекомых. Для парвовирусов характерен узкий спектр патогенности, исключение составляют парвовирусы плотоядных и птиц. Парвовирусы – это самые мелкие изометрические вирусы с диаметром 18-26 нм. Вирионы лишены внешней оболочки, геном представлен одной молекулой линейной одноцепочечной инфекционной ДНК. Капсид состоит из 60 симметрично расположенных капсомеров и содержит от 1 до 5 типов структурных протеинов. Капсидные протеины у разных видов парвовирусов различаются структурно и антигенно, но имеют функциональные сходные свойства. Кроме структурных белков, парвовирусы содержат от 1 до 4 неструктурных белков, которые обеспечивают процесс его образования. Небольшой размер генома предполагает наличие низкого кодирующего потенциала, позволяющего парвовирусам репродуцироваться в активно делящихся клетках. Механизм репликации генома един для всех парвовирусов. Для репликации парвовирусы используют ДНКсинтезирующий аппарат клетки-хозяина. Репликация происходит в ядре клетки и по своему механизму напоминает репликацию аденовирусов. Для человека патогенны 2 вируса из семейства Parvoviridae: бокавирус человека (human Bocavirus, hBoV), относящийся к роду Bocaparvovirus, и парвовирус человека В19 из рода Erythrovirus [8, 9, 15].

С помощью электронной микроскопии было установлено, что частицы hBoV имеют шестигранную форму, размер их составляет 18-26 нм. Геном представлен одноцепочечной ДНК и содержит в своем составе три открытые рамки считывания, кодирующие неструктурный протеин NS1, протеин NP-1, функция которого пока не установлена, а также структурные капсидные протеины вириона VP1 и VP2 [4]. В настоящее время известно два циркулирующих генетических кластера hBoV: ST1 и ST2. Изменчивость выявлена в основном в области кодирования капсидных белков VP1/VP2 и представлена в основном консервативными заменами. В 2009–2010 гг. обнаружены генетически отличающиеся варианты hBoV в фекалиях, которые названы hBoV2, hBoV3 и hBoV4, а вирус, который был открыт ранее, обозначается как hBoV1 [16]. Изменчивость hBoV не соотносится ни с сезоном, ни с географическим регионом выявления вируса, ни с клиническими проявлениями заболевания [10].

К настоящему времени не удалось реплицировать вирус hBoV в культуре клеток, нет и модели для изучения бокавирусной инфекции на животных, что существенно затрудняет исследование свойств этого вируса и патогенеза [11]. Считается, что прикрепление вируса к рецептору на поверхности клетки-хозяина происходит с помощью сиаловой кислоты. Далее вирион посредством клатрин-опосредованного эндоцитоза проникает в клетку. по системе микротрубочек транспортируется к ядру, затем вирусный одноцепочечный геном проникает в ядро. Дочерние одноцепочечные ДНК могут быть превращены в двухцепочечные и участвовать в новых атаках транскрипции и репликации, а так же могут быть упакованы в новые вирионы, которые высвобождаются из клеткихозяина [17]. По результатам сероэпидемиологических исследований, проведенных в Японии и США, практически все дети старше 6 лет (60-100%) и почти все взрослые (94–100%) имели антитела к бокавирусу [12, 13, 25]. Также описаны случаи обнаружения бокавируса при пневмонии у пациентов с иммунодефицитами и выявления ДНК hBoV в фекалиях при 5 эпизодах острого гастроэнтерита в течение 6 месяцев у ребенка 2-х лет с лимфомой [14]. Все вышесказанное показывает, что бокавирус может реплицировать на слизистой оболочке верхних и нижних дыхательных путей, кишечника.

В иностранных исследованиях в этиологической структуре острых респираторных инфекций по значимости бокавирус занимает со 2-го по 4-е место, например, в Германии заболеваемость, связанная с бокавирусом, находится на 2-м месте после РС-инфекции; по данным французских и испанских исследователей, распространенность вируса соответствует 3-му месту после РС-вируса и риновируса; по канадским данным, после РС-вируса и аденовируса; в Финляндии hBoV-инфекция имеет 4-е место после риновируса, энтеровирусов и РС-вируса [9, 11, 13].

Возбудителями ОРЗ чаще являются вирусы, и на их долю приходится 95% всех случаев острых поражений дыхательных путей у детей. Наиболее распространенными возбудителями ОРЗ являются вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус; адено-, рино-, корона-, энтеровирусы

Вирус обнаружен в назофарингеальных мазках, смывах и назофарингеальных аспиратах, слюне у детей с острыми респираторными заболеваниями верхних и нижних отделов дыхательного тракта, а также в образцах фекалий. Есть данные из США о выявлении бокавируса в назофаринге-

альных аспиратах в группе детей, госпитализированных после тонзилэктомии или аденоэктомии, при этом частота обнаружения hBoV в данной группе самая высокая из всех отмеченных в других работах (43%) и значительно выше, чем среди детей с острой инфекцией дыхательных путей. При этом на момент обследования симптомов острого респираторного заболевания у пациентов не наблюдалось.

При совместном выявлении бока- и аденовирусов заболевание чаще сопровождалось лакунарной ангиной (31,3%), при наличии риновирусов выявлялась дыхательная недостаточность I ст. (17,2%). При сочетании бока- и РС-вирусов заболевание протекало в форме обструктивного бронхита (29,5%) с экспираторной одышкой

Данный факт может говорить о возможной длительной персистенции hBoV в тканях миндалин и аденоидов, а также о возможной роли вируса в развитии хронического воспаления этих органов. HBoV был обнаружен в лимфоцитах у 32,3% обследованных детей в возрасте до 5 лет. На основании полученных данных было высказано предположение, что данный вирус может играть роль в развитии гиперплазии лимфоидной ткани [19].

Есть данные, что вирус обнаруживался у семи (14%) пациентов из 50 в возрасте от 2 до 15 лет с обострением бронхиальной астмы, хотя при обследовании 22 взрослых с обострением астмы hBoV обнаружен не был [20]. Также зафиксированы случаи сочетания респираторной и кишечной симптоматики с преобладанием респираторных признаков (29%) и случаи выявления hBoV при гастроэнтеритах в сочетании с респираторными симптомами или без них (до 2,1%). У данной группы больных вирус обнаруживался в фекалиях в 2-9,1% случаев, микст-инфекция с другими возбудителями (Rotavirus, Salmonella enteritidis, Campylobacter jejuni, Staphylococcus aureus, Clostridium difficile, Norovirus) составила 4-58,3% [21]. Vincente et al. выделили бокавирус в фекалиях у 9,1% детей с острым гастроэнтеритом при отсутствии симптомов острого респираторного заболевания, что не исключает возможность фекально-орального пути передачи данной инфекции [22].

Данные о сезонности бокавирусной инфекции неоднозначны. Некоторыми авторами отмечен высокий процент обнаружения hBoV-инфекции в зимние и в первые весенние месяцы со спадом или отсутствием летом [4, 9]. В Новосибирске наиболее часто hBoV выявлялся в осеннее-зимний период [15]. По данным исследования, проведенного в Москве, бокавирусы достоверно чаще выявляли в осенние месяцы (октябрь и ноябрь) по сравнению с январем и весенними месяцами (март, апрель, май), максимальные показатели частоты выявления hBoV были отмечены в ноябре-декабре (11,8%) [18]. В Японии и Испании большинство случаев инфекции регистрировали в осенние или весенние и ранние летние месяцы, а в Канаде, Германии, Корее, Италии и Австралии бокавирус выявляли круглогодично с одинаковой частотой [8, 13, 23].

Также отмечается значительное число случаев hBoVинфекции в составе микст-инфекций, в сочетании с другими вирусными возбудителями острых респираторных заболеваний с частотой обнаружения бокавируса от 5 до 83%. Наиболее часто hBoV обнаруживается вместе с РС-вирусом (1,3-53%), риновирусом (3-42%), аденовирусом (2-10,3%), с меньшей частотой выявляется с метапневмовирусом, парагриппом, гриппом А и В, коронавирусом. HBoV может усугублять тяжесть течения заболевания, например РС-вирусной инфекции [4, 5, 11, 14, 18, 28]. При совместном выявлении бока- и аденовирусов заболевание чаще сопровождалось лакунарной ангиной (31,3%), при наличии риновирусов выявлялась дыхательная недостаточность І ст. (17,2%). При сочетании бока- и РС-вирусов заболевание протекало в форме обструктивного бронхита (29.5%) с экспираторной одышкой [18].

Наиболее часто бокавирусы выявляются у детей в возрасте до 5 лет, а наибольшая частота зарегистрирована у детей от 6 месяцев до 3 лет [4, 5, 9, 11, 21, 24]. У пациентов в возрастной группе до 1 года отмечалась тенденция к более легкому течению болезни [18]. Вероятно, материнские антитела могут играть роль в защите младенцев младше 6 месяцев от заражения бокавирусной инфекцией. По результатам сероэпидемиологического исследования, проведенного в Японии, согласно которому дети до 6 месяцев (74%) имели антитела к hBoV. вероятно, получив их от матери через плаценту [12]. В исследовании, проведенном в США, антитела класса IgG к бокавирусу обнаруживаются у 48% здоровых детей старше 9 лет и у 100% обследованных с 18 до 65 лет [13]. Таким образом, hBoV является распространенным возбудителем дыхательных путей у детей, и вероятно, что тяжесть вызываемого им заболевания может быть сопоставима с тяжестью РС-инфекции.

Пути передачи бокавирусной инфекции неизвестны, более вероятен воздушно-капельный путь передачи и, возможно, фекально-оральный. Внутриутробное инфицирование маловероятно, т. к. практические все беременные имеют антитела класса IgG к бокавирусу [15].

Пути передачи бокавирусной инфекции неизвестны, более вероятен воздушно-капельный путь передачи и, возможно, фекально-оральный. Внутриутробное инфицирование маловероятно, т. к. практические все беременные имеют антитела класса IqG к бокавирусу

Инкубационный период данной инфекции до настоящего времени неизвестен. Бокавирусная инфекция вызывает заболевания верхних и нижних дыхательных путей. К основным клиническим формам поражения дыхательных путей относят: ринит, острый катаральный средний отит, тонзиллит, фарингит, ларинготрахеит, пневмонию, бронхиолит, бронхит, в том числе и обструктивный бронхит. Наиболее частые клинические симптомы у больных hBoV-инфекцией – кашель, ринорея, лихорадка, затрудненное дыхание, диарея, конъюнктивит, сыпь [5, 6]. По данным отечественных исследователей, у больных hBoV-инфекцией установлено превалирование клинической формы с изолированными воспалительными поражениями ВДП (назофарингит) - 75,2%, реже отмечался острый и обструктивный бронхит (16,2 и 8,5%), заболевание бокавирусной инфекцией чаще протекало в среднетяжелой форме (84,6%) с острым началом заболевания [18, 26-28].

Температурные колебания при бокавирусной инфекции варьируют от 37,5 до 40,2 °C, но чаще имеет место лихорадка по типу гипертермии (> 39 °C), длительность лихорадочной реакции колеблется от 1 до 10 дней, в среднем 4-6 дней [4, 5, 9, 14, 18].

Ринорея и фарингит встречаются в 31-100% случаев. Кашель отмечается в 50-100% случаев и может сохраняться до 3 нед., у 62,4% детей кашель был влажный [18]. Возможно наличие у пациентов приступообразного кашля (19%), одышки у 14-72% пациентов и гипоксии - у 35-57%. [4, 5, 9, 11, 13, 14, 27]. У Швец Е.Ю. описано, что у каждого четвертого ребенка, больного hBoV-инфекцией, развивалась одышка (26,5%), которая возникала чаще всего на 1-3 сутки заболевания и носила смешанный характер. У некоторых больных (9,4%) с наличием одышки отмечали развитие дыхательной недостаточности 1, 2 и 3 ст. [18].

Острый катаральный средний отит зарегистрирован у 8-42% детей с бокавирусной инфекцией, у 9% пациентов отмечается конъюнктивит и у 4 детей была сыпь пятнисто-папулезного характера с локализацией на груди, у 2 больных наблюдалась пятнистая эритема на лице. Также описаны случаи выявления ангины у 3-44% детей [24]. По отечественным данным, отмечалась гипертрофия миндалин, чаще І ст. (37,5%), катаральный конъюнктивит – у 1,7% больных, у 99,1% больных была бледность кожных покровов [18, 27].

Диарея является довольно частым симптомом у больных бокавирусной инфекцией и встречается в 10-29% случаев. Длительность ее чаще всего составляет от 1 до 4 дней, частота стула колеблется от 3 до 20 раз в сутки, также регистрируют наличие примесей крови (16%) и слизи (8%) в стуле. В 32% случаев отмечалась рвота [21]. Российские данные отличаются и демонстрируют, что у трети (31,6%) пациентов с hBoV-инфекцией было диагностировано поражение ЖКТ по типу гастроэнтерита, который проявлялся наличием рвоты и жидкого стула от 1 до 10 раз без патологических примесей. Длительность симптомов со стороны ЖКТ не превышала обычно 9 дней. У 14,5% больных симптомы поражения респираторного и желудочно-кишечного тракта появились одномоментно, у 17,1% больных респираторные симптомы предшествовали кишечным проявлениям. В возрастной группе от 1 месяца до 1 года достоверно чаще диагностировали сопутствующий острый инфекционный энтерит по сравнению с детьми с 3 до 7 лет (30,4 и 0% соответственно) [18, 27, 28].

Недоношенность, сердечно-легочная патология, бронхиальная астма могут являться факторами риска развития заболевания бокавирусной инфекцией [5].

При изучении лабораторных показателей большинство авторов отмечают повышение числа лейкоцитов в 8,3% случаев и в 16,7% увеличение С-реактивного белка, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) более 12 мм/час – у 32,5% больных, а у 35,9% детей отмечается сочетание анемией [18]. При проведении рентгенографического исследования органов грудной клетки были найдены рентгенологические признаки бронхита и пневмонии у 44–100% пациентов [4, 5, 9, 14].

Методы профилактики для бокавирусной инфекции аналогичны методам, применяемым при других ОРЗ. Учитывая высокую роль фосфолипазной активности в патогенезе парвовирусной инфекции, белок VP1 hBoV может стать мишенью при разработке противовирусных препаратов для лечения бокавирусной инфекции

Ранняя этиологическая диагностика острых респираторных инфекций необходима для проведения рациональной этиотропной терапии, прогнозирования тяжести заболевания, предотвращения внутрибольничного заражения и сокращения сроков госпитализации. Для лабораторной диагностики hBoV используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который обладает высокой специфичностью и чувствительностью, позволяет работать с любым типом клинического материала, а также с образцами, хранившимися в замороженном состоянии. Вирус обнаруживается в назофарингеальных мазках, бронхиальных аспиратах, смывах, а также в мокроте,

слюне, в бронхоальвеолярной жидкости, плевральной жидкости у детей с OP3. Также вирус обнаруживается в фекалиях, причем чем выше концентрация hBoV в респираторных пробах, тем выше вероятность выявления вируса в фекалиях. Это, возможно, свидетельствует о том, что вирус реплицируется в кишечном эпителии или происходит заглатывание вирусных частиц вместе с отделяемым из респираторного тракта [21]. По данным российских авторов, встречаемость ДНК hBoV в образцах фекалий составила от 0,5 до 1,7% [15]. Есть данные о виремии у четырех пациентов с острыми респираторными заболеваниями нижних дыхательных путей, у которых ДНК вируса одновременно обнаруживалась в назофарингеальных аспиратах и отмечалось нарастание титра антител к бокавирусу в период реконвалесценции [13].

В настоящее время какая-либо специфическая терапия бокавирусной инфекции отсутствует. Также следует отметить, что из-за отсутствия животной модели и универсальной клеточной культуры, разработка вакцины затруднена. Методы профилактики для бокавирусной инфекции аналогичны методам, применяемым при других ОРЗ. Учитывая высокую роль фосфолипазной активности в патогенезе парвовирусной инфекции, белок VP1 hBoV может стать мишенью при разработке противовирусных препаратов для лечения бокавирусной инфекции.

Все вышесказанное наглядно демонстрирует ограниченность научных сведений о новом заболевании и доказывает очевидную необходимость дальнейшего изучения бокавируса человека, уточнения механизмов передачи и патогенеза, а также разработки противовирусных препаратов и методов профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

- Булгакова В.А. Острые респираторные инфекции у детей: рациональный выбор фармакотерапии. Справочник Педиатра. 2011. 8: 28-37.
- Баранов А.А., Горелов А. В., Каганов Б.С.
 Острые респираторные заболевания у детей:
 лечение и профилактика: Пособие для врачей. МЗ РФ, Союз педиатров России, международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. М., 2005. 68 с.
- 3. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 163 с.
- Allander T, Jartti T, Gupta S et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, 44: 904-910.
- Foulongne V, Rodiere M, Segondy M. Human bocavirus in children. Emerg. Infect. Dis., 2006, 12: 862-863.
- 6. Anderson LJ. Human Bocavirus: a new viral pathogen. *Clin Infect Dis*, 2007, 44: 911-912.
- Львов Д.К. Медицинская вирусология: Руководство. М: «Медицинское информационное агенство», 2008. 656 с.
- Kantola K, Hedman L, Allander T et al. Serodiagnosis of human bocavirus infection. J. Clin. Infect. Dis., 2008 Feb, 15, 46(4): 547-549.
- Lu X, Chittaganpitch M, Olsen SJ et al. Real-time PCR assays for detection of bocavirus in human specimens. J. Clin. Microbiol., 2006, 44: 3231-3235.
- Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungpom S et al. Complete coding sequences and phylogenetic analysis of Human Bocavirus. Virus. Research, 2007, 129: 54-57.

- Musa Y, Keller N, Mandelboim M et al. High rate of Human Bocavirus and Adenovirus coinfection in hospitalized Israeli children. J. Clin. Microbiol., 2008 Jan, 46(1): 334-337.
- 12. Lin F, Guan W, Cheng F et al. ELISAs using human bocavirus VP2 virus-like particles for detection of antibodies against HBoV. *J Virol Methods*, 2008, 149: 110–117.
- Endo R, Ishiguro N, Kikuta H et al. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido Prefecture of Japan. J. Clin. Microbiol., 2007, Oct, 45(10): 3218-23.
- Koskenvuo M, Mottonen M, Waris M. Human Bocavirus in children with acute lymphoblastic leukemia. Eur. J. Pediatr., 2007 Nov 24.
- Тюменцев А.И. «Молекулярно-генетическая характеристика бокавирусов, циркулирующих в Новосибирске». Автореферат дисс. канд. мед. наук. Новосибирск, 2015. 21 с.
- Kapoor A, Simmonds P, Slikas E et al. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. J. Infect. Dis., 2010, 201: 1633-1643.
- Abdel-Latif L, Murray BK, Renberg RL et al. Cell death in bovine parvovirus-infected embryonic bovine tracheal cells in mediated by necrosis rather than apoptosis. J. Gen. Virol., 2006, 87: 2539-2548.
- Швец Е.Ю. «Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей». Автореферат дисс. канд. мед. наук. М., 2009.
- 19. Xiaoyan L, Linda R, Gooding T et al. Human Bocavirus, in tonsillar lymfocytes. *Emerg Infect Dis*, 2008 Aug, 14(8): 1332-4.

- Gendrel D, Guedj R, Pons-Catalano C et al. Human Bocavirus in children with acute asthma. Clin. Infect. Dis., 2007, 45: 404-405.
- Lee JI, Chung JY, Han TH et al. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. J. Infect. Dis., 2007, Oct. 1, 196(7): 994-997.
- Vicente D, Cilia G, Montes M et al. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. Emerg. Infect. Dis., 2007 Apr, 13: 636-637.
- 23. Kantola K, Hedman L, Arthur J et al. Seroepidemiology of human bocaviruses 1-4. *J. Infect. Dis.*, 2011, 204: 1403-1412.
- Arnold JC, Singh KK, Spector SA et al. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. Clin. Infect. Dis., 2006, 43: 283-288
- Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. МИА, 2013. 140 с.
- Zhao B, Yu X, Wang C et al. High human bocavirus viral load is associated with disease severity in children under five years of age. *PloS One*, 2013, 8(4): 623-628.
- Горелов А.В., Швец Е. Ю., Кондратьева Т.Ю. Клинические особенности бокавирусной инфекции у детей. Инфекционные болезни, 2008, 6(4): 11-15.
- 28. Кондратъева Т.Ю., Швец Е.Ю., Евсеева Е.Л., Горелов А.В. Эпидемиологические аспекты бокавирусной инфекции у детей. Инфекционные болезни, 2008, 6(2): 10-16.