

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

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

ИТОГИ 15-ЛЕТНЕГО ИЗУЧЕНИЯ МЕТАПНЕВМОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В обзоре литературы представлены данные о новом респираторном патогене, открытом в начале XXI века, – метапневмовирусе, описаны эпидемиологические и клинические особенности заболеваний, вызываемых им, приведены данные о патогенезе и диагностике данной болезни. Обращается внимание читателей на частое сочетанное течение метапневмовирусной инфекции с другими респираторными инфекциями.

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

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

¹ Central Scientific and Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow

² Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia

RESULTS OF THE 15-YEAR STUDY OF METAPNEUMOVIRAL INFECTION. A LITERATURE REVIEW

The literature review presents information about a new respiratory pathogen that was discovered in the beginning of the XXI century, the metapneumovirus, epidemiological and clinical features of diseases caused by them and data on the pathogenesis and diagnosis of this disease are provided. Attention is drawn to the frequent combined course of metapneumovirus infection with other respiratory infections.

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

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – этиологически разнородная группа инфекционных болезней дыхательных путей со сходными механизмами развития, эпидемиологическими и клиническими характеристиками. ОРЗ занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости населения и являются наиболее распространенной патологией у детей. Наибольшую актуальность проблема острых респираторных заболеваний (ОРЗ) приобретает в педиатрической практике, что обусловлено значительной распространенностью ОРЗ в детской популяции, высоким риском развития серьезных осложнений и значительным удельным весом этих инфекций в структуре смертности среди детей первых трех лет жизни. Большинство ОРЗ все же имеет относительно легкое, неосложненное течение, однако они влияют на состояние детей, препятствуют их повседневной активности [1, 26].

Общее число вирусов и их серотипов, вызывающих ОРЗ, достигает около 200, и на их долю приходится 95% всех случаев поражений дыхательных путей у детей. Вирусные инфекции нередко осложняются бактериальной инфекцией и обостряют течение хронических заболеваний [2].

В 2001 г. Van den Hoogen et al. выделили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) ранее не известный парамиксовирус из назофарингеальных смывов, взятых у 28 детей [8, 27]. Новый вирус, принадлежащий семейству Paramyxoviridae, получил название «человеческий метапневмовирус» (human Metapneumovirus, hMPV). Позднее он выделен также в Великобритании, США, Турции, Испании и в других странах мира [3]. Детекция антител к этому вирусу в сыворотках крови, полученных от больных острой респираторной инфекцией (ОРИ), в прошедшие десятилетия в разных странах

мира свидетельствует о том, что МПВ не является новым инфекционным агентом и циркулирует среди людей по меньшей мере в течение последних 50 лет.

Метапневмовирус – это РНК-содержащий вирус, относится к семейству парамиксовирусов, близок к метапневмовирусу птиц (APV) серотипа С и респираторно-синцитиальному вирусу [10]. Вирионная РНК метапневмовируса кодирует 8 структурных и неструктурных белков: нуклеопротеин (N), фосфопротеин (P), матриксный белок (M), белок слияния (F), фактор элонгации/транскрипции (M2), малый гидрофобный поверхностный белок (SH), поверхностный гликопротеин (G) и РНК-зависимую РНК-полимеразу (L). Выделяют основные генетические группы hMPV А и В, первый из которых включает 3, а второй – 2 генетических субтипа. Филогенетический анализ подтвердил существование и одновременную циркуляцию в пределах одного эпидемического сезона изолятов hMPV, принадлежащих к двум генотипам. Сходство нуклеотидных и аминокислотных последовательностей изолятов двух основных типов hMPV составляет 80 и 90% соответственно, что сходно с генотипами А и В РС-вируса [12].

В умеренных климатических широтах метапневмовирус циркулирует преимущественно в конце зимы и ранней весной, пик его активности часто совпадает или следует за пиком активности РС-вируса [4, 5]. По данным отечественных исследователей, у детей наблюдается два сезонных подъема ОРВИ метапневмовирусной этиологии: первый начинается в ноябре, постепенно заканчивается к концу зимы, последовательно уступая место РС-вирусам, гриппу и парагриппу; второй – в мае, который постепенно сменяет РС-вирусы [24, 25]. В странах с тропическим и субтропическим климатом вирус выделялся в апреле–мае–июне – в период сезона дождей [6, 7]. Во многих странах метапнев-

мовирус обнаруживается в течение всего года, хотя весной и летом он находится на более низком уровне [8]. Нередко генотипы метапневмовируса А и В циркулируют одновременно в период одного эпидсезона, при этом спектр циркулирующих вариантов метапневмовируса непостоянен.

Метапневмовирус поражает людей всех возрастных групп, но в основном болеют дети до 5 лет. Чаще всего метапневмовирусную инфекцию переносят дети первого года жизни. По данным исследования, проведенного в нашей стране, наиболее часто hMPV-инфекция диагностирована у детей от 1 до 7 лет, а самой малочисленной группой среди больных метапневмовирусной инфекцией были дети старше 7 лет [24, 25]. У взрослых практически здоровых людей вирус вызывает ОРЗ в легкой форме. Тяжелые и среднетяжелые формы заболеваний, вызванных hMPV, встречаются в основном у детей первых лет жизни, у пожилых и у пациентов с иммунодефицитом [11].

Патогенез метапневмовирусной инфекции у человека изучен недостаточно. Изучение образцов, полученных методом бронхоальвеолярного лаважа, с целью определения метапневмовируса у детей с ОРЗ в первые 4 дня заболевания показало, что вирус поражает в основном эпителий дыхательных путей. При электронной микроскопии обнаружены дегенеративные изменения эпителия, эозинофильные включения внутри эпителиальных клеток, многоядерные гигантские клетки и гистиоциты. Также при гистологическом исследовании биоптатов легких детей с сопутствующей бронхолегочной патологией через месяц после выделения метапневмовируса отмечен рост перибронхиальной лимфоидной ткани, гемосидерин, интраальвеолярные пенящиеся макрофаги, указывающий на хроническое воспаление дыхательных путей с сопутствующей обструкцией дыхательных путей и нарушением мукоцилиарного клиренса [13].

Метапневмовирус вызывает преимущественно нетяжелые заболевания. Опубликованные за рубежом клинические наблюдения свидетельствуют, что наиболее частыми симптомами являются кашель (90–100%), насморк (75–92%), одышка (55–83%), лихорадка (50–96,5%), общее недомогание, головная боль (40%), изменения на рентгенограмме – усиление сосудистого рисунка, инфильтраты, расширение корней легких (21–50%) [9, 14, 15]. Длительность кашля в среднем составляет 9 дней, ринореи – 4 дня, экспираторной одышки – 3 дня, лихорадочного периода – 3–5 дней. У 50% детей наблюдается высокая лихорадка $>39^{\circ}\text{C}$. У 55,5% детей диагностируют синдром бронхиальной обструкции [16, 17], также у детей может отмечаться рвота в 8,8–36% случаев. Некоторые авторы отмечают в клинической картине диарейный синдром в 8–25,8% [18]. По отечественным данным, у 19,0% пациентов с метапневмовирусной инфекцией отмечаются симптомы кишечной дисфункции: рвота (15,9%), жидкий стул без патологических примесей до 7 раз в сутки (19,0%) длительностью 5–7 суток [24].

Наиболее часто отмечается острое начало (76,2%) заболевания с появления катаральных явлений и подъема температуры. Кашель, ринорея и заложенность носа появляются в первые дни заболевания одновременно [3, 14, 24]. Заболевание чаще протекает на фоне фебрильной температуры

или гипертермии и симптомов интоксикации. В среднем лихорадка сохраняется в течение 4–5 суток. Чаще гипертермия наблюдается у детей старше 3 лет (60,0%) [24, 25].

Анализ лабораторных данных позволил установить изменения в периферической крови у больных метапневмовирусной инфекцией: лейкоцитоз (4,8%), лейкопения (5,3%), лимфопения (17,6%), моноцитоз (25,4%) [19, 24]. На фоне анемии заболевание протекало у 20,6% детей. Ordas J. et al. (2006) отмечают у больных ОРЗ метапневмовирусной этиологии с неосложненным течением лейкоцитоз в 62,5% и высокий уровень С-реактивного белка – 12,5%, ускорение СОЭ – 20,6% [20, 24, 25].

Предполагается, что метапневмовирус вызывает до 10% инфекций нижних дыхательных путей, требующих госпитализации, таких как бронхолит, бронхит, пневмония [3, 5]. Чаще всего госпитализация требуется детям младше 2 лет. В литературе имеются данные о факторах, предрасполагающих к тяжелому течению метапневмовирусной инфекции: это преждевременные роды, сопутствующие заболевания сердца и легких, иммунодефицитные состояния. Jofre M.L. et al. в своем исследовании отметили, что у детей при метапневмовирусной инфекции, в анамнезе которых есть указание на преждевременные роды, часто отмечаются эпизоды апноэ. Бронхолит метапневмовирусной этиологии, перенесенный в раннем детстве, ассоциируется с развитием астмы или других обструктивных заболеваний на третьем и пятом году жизни [21]. Бронхиальная обструкция является общим признаком, наблюдаемым у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей, вызванными метапневмовирусом.

Имеются данные о том, что метапневмовирус может приводить к развитию среднего отита у детей за счет обтурации евстахиевых труб, способствуя размножению бактерий [22].

По данным Евсеевой Е.Л., метапневмовирусная инфекция протекает преимущественно в виде ринофарингита в среднетяжелой форме, часто в сочетании с поражением нижних дыхательных путей (бронхитами – 39,7%). Предрасполагающими факторами в развитии острых и обструктивных бронхитов у детей, больных метапневмовирусной инфекцией, являются отягощенный аллергоанамнез и раннее искусственное вскармливание. Группа обследованных детей с острыми бронхитами достоверно чаще находилась на раннем искусственном вскармливании по сравнению с группой детей, перенесших ринофарингит [24, 25].

Некоторые исследователи указывают на наличие сочетанной метапневмовирусной инфекции у детей. Наличие комбинации метапневмовируса и РС-вируса увеличивает риск попадания детей в палаты интенсивной терапии [23]. Kaida A. et al. в своем исследовании описали случаи сочетанной метапневмовирусной инфекции с аденовирусной инфекцией. Клиническая картина заболевания при этом не отличалась от таковой при метапневмовирусной моноинфекции. В первой отечественной публикации Евсеевой Е.Л. получены следующие данные: из 88 детей, больных метапневмовирусной инфекцией, 67 детей были с моноинфекцией, а у 21 ребенка выявлена сочетанная вирусная инфекция (метапневмовирус и аденовирус – 8, метапнев-

мовирус и риновирус – 7, метапневмовирус и РС-вирус – 5, метапневмовирус и коронавирусы – 1) [24, 25].

Ранняя этиологическая диагностика острых респираторных инфекций необходима для проведения рациональной этиотропной терапии, прогнозирования тяжести заболевания, предотвращения внутрибольничного заражения и сокращения сроков госпитализации. В настоящее время метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) является самым чувствительным для обнаружения метапневмовируса в острую фазу заболевания. Для выявления специфических антител к метапневмовирусу в сыворотке крови используется метод иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ, реакция нейтрализации. Серологические методы важны для постановки диагноза ретроспективно или в случае необходимости определения реинфекции метапневмовирусом. Так как инфекция широко распространена в детском возрасте, сероконверсия или рост титра антител в 4 и более раз подтверждает наличие недавно перенесенной инфекции [19, 20].

Этиотропная терапия метапневмовирусной инфекции не разработана. В исследованиях *in vitro* показали, что пероральные и аэрозольные формы рибавирина и внутривенный препарат поликлонального иммуноглобулина одинаково активны по отношению к hMPV [3, 8, 26, 27].

В настоящее время изучаются вопросы профилактики метапневмовирусной инфекции, проводятся исследования по созданию живых аттенуированных вакцин. Были получены химерные вирусы, например рекомбинантный вирус парагриппа человека типа 1, экспрессирующий F-белок hMPV. Этот химерный вирус индуцировал сывороточные нейтрализующие антитела, которые защищали хомяков от инфекции изолятами hMPV, относящимися к обоим основ-

ным типам этого вируса. Созданы также химерные вирусы парагриппа человека и быка, содержащие гены hMPV и hRSV. Иммуногенность таких химерных вирусов, несущих F-белок hMPV, оценивалась также при заражении зеленых мартышек, и было показано, что химерные вирусы индуцировали развитие гуморального и клеточного иммунного ответа у иммунизированных (интраназально и интратрахеально) животных и защищали мартышек от последующего заражения диким типом hMPV. В качестве вакцинных кандидатов могут быть также рассмотрены рекомбинантные hMPV, у которых отсутствует ген G, ген SH или оба гена одновременно. Делеционные мутанты также индуцировали высокие титры hMPV-нейтрализующих сывороточных антител и полностью защищали хомяков от инфекции диким типом hMPV. Также были созданы рекомбинантные hMPV, в которых экспрессия белков M2-1 и/или M2-2 была нарушена. При инфицировании хомяков hMPV, дефектным по белку M2-2, вновь синтезированный вирус был обнаружен только у 1 из 12 животных. В то же время у всех 12 животных регистрировались высокие титры hMPV-нейтрализующих антител, и все животные были защищены от последующего заражения вирусом дикого типа [9].

Таким образом, на сегодняшний день метапневмовирусная инфекция недостаточно изучена. Остается неясным до конца патогенез и механизм формирования иммунитета после перенесенной инфекции; требуют уточнения вопросы эпидемиологии, клинической картины, течения, исхода и диагностики метапневмовирусной инфекции. В мире не существует активной профилактики и этиотропного лечения метапневмовирусной инфекции, проводится только симптоматическая терапия.



ЛИТЕРАТУРА

- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика: пособие для врачей. М.: Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 70 с.
- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика (руководство для врачей). Под ред. А.А. Баранова, Б.С. Каганова, А.В. Горелова. М.: Издательский дом «Династия», 2004. 128 с.
- Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg. Infect. Dis.*, 2004, 10(4): 700-705.
- 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(3): 396-403.
- Bouscambert-Duchamp M, Lina B, Trompette A et al. Detection of human metapneumovirus RNA sequences in nasopharyngeal aspirates of young French children with acute bronchiolitis by real-time reverse transcriptase PCR and phylogenetic analysis. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, 43(3): 1411-1414.
- Chan PC, Wang CY, Wu PS et al. Detection of human metapneumovirus in hospitalized children with acute respiratory tract infection using real-time RT-PCR in a hospital in northern Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2007, 106(1): 16-24.
- Rao BL, Grandhe SS, Pavar SD et al. First detection of hMPV in Children with acute respiratory infection in India: a preliminary report (letters to editor). *J. Clin. Microbiol.*, 2004, 42(12): 5961-5962.
- 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.
- Мажуль Л.А., Шилдген О., Исаева Е.И. и др. Метапневмовирус как частая причина болезней дыхательных путей. *Вопросы вирусологии*, 2007, 52(5): 4-8.
- Van den Hoogen B.G., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D. et al. Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology*, 2002, 295(1): 119-132.
- 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. *JID*, 2002, 186: 1330-1334.
- Медицинская вирусология. Под ред. Д.К. Львова. М.: «Медицинское информационное агентство», 2008. 656 с.
- Vargas SO, Kozakewich HPW, Perez-Atayde AR, Mcadam AI. Pathology of Human Metapneumovirus Infection: Insights into the Pathogenesis of a Newly Identified Respiratory Virus. *Pediatric and Developmental Pathology*, 2004, 7: 478-486.
- Esper F, Boucher D, Weibel C. Human Metapneumovirus Infection in the United States: Clinical Manifestations Associated With a Newly Emerging Respiratory Infection in Children. *Pediatrics*, 2003, 111(6): 1407-1410.
- Esper F, Martinello RA, Boucher D et al. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged <5 years. *JID*, 2004, 189: 1388-1396.
- Garcia-Garcia ML, Calvo C, Martin F, Lopez HMR et al. Respiratory infections due to metapneumovirus in hospitalized infants. *An. Pediatr. (Bare.)*, 2004, 61(3): 213-218.
- Wang SM, Liu CC, Wang HC et al. Human metapneumovirus infection among children in Taiwan: a comparison of clinical manifestations with other virus-associated respiratory tract infections. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2006, 12: 1221-1224.
- Boivin G, De Serres G, Cote S et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg. Infect. Dis.*, 2003, 9(6): 634-640.
- Ebihara T, Endo R, Kikuta H et al. Human Metapneumovirus Infection in Japanese Children. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, 42(1): 126-132.
- Ordas J, Boga JA, Alvarez-Arguelles M et al. Role of Metapneumovirus in Viral Respiratory Infections in Young Children. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, 44(8): 2739-2742.
- Jofre ML, Luchsinger FV, Zepeda FG et al. Apnea as a presenting symptom in human metapneumovirus infection. *Revista chilena de infectologia: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia*, 2007, 24(issue 4): 313-318.
- Kahn JS. Epidemiology of Human Metapneumovirus. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2006, 19(3): 546-557.
- 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. *JID*, 2005, 191(3): 382-386.
- Евсеева Е.Л. Клинико-эпидемиологические особенности метапневмовирусной инфекции у детей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 2009. 24 с.
- Евсеева Е.Л., Горелов А.В., Кондратьева Т.Ю., Яцшина С.Б., Шипулин Г.А. Клинико-эпидемиологические особенности метапневмовирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни*, 2008, 6(3): 27-32.
- Калужин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. МИА, 2013. 140 с.
- Haas LEM, Thijesen SFT, van Elden L, Heemstra KA. Human metapneumovirus in adults. *Viruses*, 2013, 5(1): 87-110.