

## Человеческий метапневмовирус в этиологии респираторных инфекций у детей



Д.мед.н., профессор  
С.П. Кривопустов

С.П. Кривопустов, д.мед.н., профессор,  
кафедра педиатрии № 2 Национального медицинского университета  
имени А.А. Богомольца, г. Киев

Респираторные инфекции занимают лидирующее место в структуре детской инфекционной патологии и в ежедневной практике семейного врача и педиатра.

Сотни вирусов могут вызывать острые заболевания органов дыхания у детей. При этом наиболее частый этиологический фактор так называемой «простуды» (common cold), острого вирусного ринита (ринофарингита) — риновирус, реже — коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус и человеческий метапневмовирус (R.B. Turner, G.F. Hayden, 2011).

Среди **факторов вирусной этиологии** доминируют:

- при *остром фарингите*:
  - аденовирус;
  - коронавирус;
  - энтеровирус;
  - риновирус;
  - респираторно-синцитиальный вирус;
  - вирус Эпштейна — Барр;
  - вирус простого герпеса;
  - метапневмовирус (G.F. Hayden, R.B. Turner, 2011);
- при *остром бронхолите*:
  - респираторно-синцитиальный вирус;
  - вирус парагриппа;
  - аденовирус;
  - метапневмовирус;
  - бокавирус (K.D. Watts, D.M. Goodman, 2011);
- при *внебольничной пневмонии*:
  - респираторно-синцитиальный вирус;
  - вирусы парагриппа 1-3-го типа;
  - вирусы гриппа А и В;
  - аденовирус;
  - человеческий метапневмовирус (T.J. Sandora, T.C. Sectish, 2011).

**Человеческий метапневмовирус** (human metapneumovirus — HMPV), впервые обнаруженный в 2001 году B.G. van den Hoogen в Нидерландах, является, как известно теперь, важным этиологическим фактором респираторных инфекций у детей (в частности, заболеваний нижних дыхательных путей). J. Williams (2013) подчеркивает, что у детей раннего возраста именно HMPV занимает

второе место (после респираторно-синцитиального вируса) среди причин развития бронхолита.

Человеческий метапневмовирус — РНК-содержащий вирус семейства парамиксовирусов (Paramyxoviridae). HMPV и птичий пневмовирус выделены в отдельный род *Metapneumovirus*. В целом, HMPV близок к респираторно-синцитиальному вирусу.

Вирионы HMPV имеют плеiomорфные, сферические и нитевидные формы. Сферические частицы различаются по размеру и имеют средний диаметр 209 нм. Вирионная РНК кодирует 9 белков, а сходство аминокислотных последовательностей между метапневмовирусом и респираторно-синцитиальным вирусом составляет от 23 до 43%. В настоящее время идентифицированы две эволюционные линии HMPV — генотипы А и В, а также по два генетических кластера, субтипа в пределах каждой линии. Сходство нуклеотидных и аминокислотных последовательностей изолятов двух основных типов метапневмовируса составляет 80 и 90% соответственно, что напоминает сходство генотипов А и В вируса (N. Bastien et al., 2003; M.E. Hamelin et al., 2004; И.С. Козулина и соавт., 2011).

Спорадические HMPV-инфекции отмечаются круглый год. Однако, по данным F. Esper (2004), E. Agarov (2006) et al., метапневмовирус циркулирует в умеренных климатических широтах преимущественно в конце зимы и ранней весной, а пик его активности часто совпадает с пиком активности респираторно-синцитиального вируса или следует за ним.

Человек является единственным источником инфекции HMPV. Передача осуществляется при контакте посредством крупных частиц аэрозоля, каплей или загрязненных поверхностей. Заражение происходит через верхние дыхательные пути, но инфекция может быстро распространиться на нижние дыхательные пути. Инкубационный период составляет 3-5 дней. Обычный период выделения HMPV — несколько недель после первичной инфекции у детей. Тяжелые заболевания, wheezing (свистящее дыхание) характерны для детей первых 6 месяцев жизни. Это связано с возрастными ана-

томо-физиологическими особенностями органов дыхания, а также с тем, что ребенка в течение нескольких месяцев защищают материнские антитела (J.E. Crowe, Jr., 2011).

5-10% случаев инфекций нижних дыхательных путей у ранее практически здоровых амбулаторных пациентов раннего возраста связаны с HMPV инфекцией (J.E. Crowe, Jr., 2011). По данным J. Stockton (2002), W.A. Brooks (2007), M.L. Garcia-Garcia (2006), метапневмовирус выявляют в назофарингеальных смывах у детей, страдающих заболеваниями дыхательных путей, с частотой 2,2-33,3%. Ряд исследователей считают, что около 25% детей в возрасте 6-12 месяцев имеют антитела к этому вирусу, а к 5-летнему возрасту серопозитивны все 100%.

J.V. Williams, P.A. Harris, S.J. Tollefson et al. (2004) опубликовали данные 25-летнего проспективного исследования, выполненного в Vanderbilt University (США). Использовалась методика выделения вируса и идентификации его РНК в замороженных назальных смывах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). 20% образцов содержали РНК человеческого метапневмовируса или живой вирус. Около 80% заболеваний, вызванных метапневмовирусом, возникали с декабря по апрель. Средний возраст детей, инфицированных метапневмовирусом, составил 11,6 месяца, соотношение мальчики : девочки – 1,8 : 1. Метапневмовирус ассоциировался с бронхиолитом в 59% случаев, с пневмонией – в 8%, с крупом – в 18%, с обострением астмы – в 14%. Вирус был выявлен в 15% образцов у детей с инфекциями верхних дыхательных путей и в 1,2% при отсутствии симптомов заболевания.

И.С. Козулина (2010), по данным исследования в Москве (РФ), показала, что удельный вес метапневмовируса в структуре патологии нижних дыхательных путей составил 21,2%. Основными нозологическими формами при этом были бронхиты, пневмонии и бронхиолиты. Наиболее восприимчивыми к этому вирусу оказались дети грудного возраста; а 54,5% детей к 3 годам жизни и 60,9% к 5-летнему возрасту имели антитела к метапневмовирусу.

В эксперименте кинетика репликации человеческого метапневмовируса в легочной ткани белых мышей характеризовалась наиболее высокими уровнями накопления РНК вируса на 5 и 28-й дни после инфицирования животных. РНК метапневмовируса детектировалась до 32-го дня от начала инфекции в ткани легких мышей, однако не обнаруживалась в печени, мозге и селезенке животных (И.С. Козулина, 2010). Однако O. Schildgen et al. (2005) указывают, что метапневмовирусная инфекция не ограничивается патологией респираторного тракта, этот вирус способен проникать и в ЦНС с развитием тяжелых энцефалитов.

В последнее время активно изучаются вопросы патогенеза HMPV-инфекции, прежде всего – иммунный ответ на метапневмовирусную инфекцию; в частности, показана роль CD4+ Т-клеток (P.F. Cespedes et al., 2013), дендритных клеток (A. Guerrero-Plata, 2013) и др.

K.M. Edwards, Y. Zhu, M.R. Griffin et al. (2013) опубликовали данные 5-летнего исследования в США по изучению этиологии острых респираторных заболеваний или простых эпизодов лихорадки у детей в возрасте до 5 лет. Определение человеческого метапневмовируса проводили с помощью ПЦР с обратной транскриптазой. Человеческий метапневмовирус был выделен у 6% госпитализированных детей, у 7% детей, получавших лечение в амбулаторных условиях, у 7% детей, родители которых обратились в отделение неотложной помощи и у 1% детей, которые составили группу контроля (без острого респираторного заболевания). У детей, госпитализированных по поводу инфекции, вызванной метапневмовирусом, чаще устанавливали диагноз пневмонии или бронхиальной астмы, при этом им чаще требовалась кислородная поддержка.

Е.Л. Евсеева (2009) показала, что метапневмовирус является важным этиологическим фактором развития острых респираторных инфекций у детей, госпитализированных в стационар, обуславливая 3,3% заболеваний (колебания в разные годы составили от 0,2 до 15,3%), в том числе 2,5% в виде моноинфекции и 0,8% в виде сочетанной вирусной инфекции. По данным автора, «здоровое» носительство метапневмовируса обнаружено у 0,6% детей. Метапневмовирус выявляли с различной частотой в разных возрастных группах – с максимальной у детей от 3 до 7 лет (6,2%), с минимальной у детей старше 7 лет (1,2%). При развитии метапневмовирусной инфекции, сочетанной с другими респираторными вирусами, клиническая картина заболеваний не имела выраженных особенностей, отличающих ее от метапневмовирусной моноинфекции.

**Клинические проявления** метапневмовирусной инфекции у детей (по J.E. Crowe, Jr., 2011) отражены в **таблице**.

Это заболевание может быть заподозрено при вышеуказанной клинической картине, прежде всего, при инфекции нижних дыхательных путей, особенно у детей раннего возраста, особенно в конце зимы. Теоретически, прежде всего, – при условии исключения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Конечно же, множество и других респираторных вирусов вызывают аналогичную патологию – возбудители парагриппа, гриппа, аденовирус и др.

Вирус HMPV можно увидеть только с помощью электронной микроскопии. Известны прямые тесты для определения антигенов HMPV в выделениях из носоглотки. Некоторые лаборатории используют иммунофлуоресцентное окрашивание моноклональных или поликлональных антител для выявления HMPV из носоглоточных выделений. Наиболее чувствительный тест для идентификации HMPV – ПЦР.

Метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией принято обозначать как RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction). Он представляет собой метод амплификации специфического фрагмента рибонуклеиновой кис-

**Таблиця. Клинические проявления  
метапневмовирусной инфекции у детей**  
(по J.E. Crowe, Jr., 2011)

|   |
|---|
| <b>Частые (&gt; 50%)</b>  |
| Лихорадка > 38 °С   |
| Кашель  |
| Насморк   |
| Wheezing  |
| Тахипноэ и ретракция  |
| Гипоксия (сатурация < 94%)  |
| Инфильтраты или повышенная воздушность на рентгенограмме органов грудной клетки |
| <b>Менее частые</b>   |
| Острый средний отит   |
| Фарингит  |
| Хрипы при аускультации легких   |
| <b>Редкие</b>   |
| Конъюнктивит  |
| Охриплость  |
| Энцефалит   |
| Фатальная дыхательная недостаточность у иммунокомпрометированных                |

лоты (M. Hunt, 2006). RT-PCR в режиме реального времени обладает высокой чувствительностью и специфичностью для обнаружения вирусов из 4 известных генетических линий (J.E. Crowe, Jr., 2011). Часто ПЦР в реальном времени комбинируют с обратной транскрипцией для измерения малых количеств мРНК, что позволяет исследователю получать количественную информацию о содержании этой мРНК в клетке и уровне экспрессии определенного гена в отдельной клетке или ткани (T. Nolan et al., 2006, H.D. VanGuilder et al., 2008).

Говоря о **лечении** метапневмовирусной инфекции у детей, следует признать, что специфическая ее терапия на сегодняшний день не разработана. Осуществляют симптоматическую, поддерживающую терапию. Акцент должен быть сделан на гидратации больного, использовании дополнительного кислорода и мониторинге состояния ребенка. Антибиотики обычно не показаны. В целом, бактериальные осложнения при метапневмовирусной инфекции у детей не характерны, за исключением острого среднего отита (J.E. Crowe, Jr., 2011).

Что касается научных экспериментальных исследований в направлении разработки будущей специфической профилактики и терапии HMPV инфекции, то опубликованы результаты экспериментальных работ *in vitro* и *in vivo* по разработке: вакцины с протективной активностью (Л.А. Мажуль и соавт., 2007); противовирусных препаратов, в частности, рибавирина и специфических ингибиторов слияния вируса (P.R. Wyde et al., 2003; M.E. Hamelin et al., 2006; S. Broor et al., 2008); моноклональных нейтрализующих антител (J.V. Williams et al.; 2008);

siRNAs-наномолекул, обладающих специфической анти-HMPV активностью подавления репликации РНК HMPV (С. Deffrasnes et al., 2008, И.С. Козулина и соавт., 2009).

Однако на сегодняшний день специфической профилактики и терапии в арсенале педиатрии нет.

Среди мер **профилактики** метапневмовирусной инфекции особо важны вопросы ограничения контактов и гигиены рук.

**Прогноз** у большинства детей при рассматриваемой инфекции благоприятный. В литературе обсуждается связь между HMPV и развитием рецидивирующего wheezing'a, бронхиальной астмы. В целом, активно обсуждаются вопросы вирус-индуцированной астмы (N.G. Papadopoulos et al., 2007; M.R. Khaitov et al., 2007; Д.Ш. Мачарадзе, 2009; и др.)

Таким образом, человеческий метапневмовирус в настоящее время рассматривается как один из значимых вирусных патогенов в структуре инфекций дыхательных путей у детей.

#### Литература

1. Евсеева Е.Л. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика метапневмовирусной инфекции у детей. Автореферат... дисс. ... к.м.н. – Москва, 2009. – 23 с.
2. Козулина И.С. Новые инфекционные агенты – Метапневмовирус и бока-вирус человека. Автореферат... дисс. ... к.м.н. – Москва, 2010. – 27 с.
3. Козулина И.С. и др. Метапневмовирус – один из лидирующих вирусов, вызывающих респираторные заболевания у детей. Педиатрия. 2011; 90 (2): 108-112.
4. Мажуль Л.А. и др. Метапневмовирус как частая причина болезней дыхательных путей. 2007; 3: 4-8.
5. Arnold J.C. et al. Human metapneumovirus associated with central nervous system infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 1057-1060.
6. Bosis S. et al. Association between high nasopharyngeal viral load and disease severity in children with human metapneumovirus infection. *J Clin Virol.* 2008; 42(3): 286-90.
7. Broor S. et al.. Human metapneumovirus: a new respiratory pathogen. *J Biosci.* 2008; 33(4): 483-93.
8. Chan E., Li Y. Human metapneumovirus infection in the Canadian population. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 4642-4646.
9. Crowe J.E., Jr. Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23(Suppl): 215-S221.
10. Crowe J.E., Jr. Human Metapneumovirus. In *Nelson Textbook of Pediatrics*. By Robert M. Kliegman, Bonita M.D. Stanton, Joseph St. Geme, Nina Schor, Richard E. Behrman. 19th ed., Saunders, Elsevier Inc., 2011. Chapter 253.
11. Edwards K.M. et al.; New Vaccine Surveillance Network. Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med.* 2013; 368(7): 633-43.
12. Feuillet F. et al. Ten years of human metapneumovirus research. *J Clin Virol.* 2012 Feb; 53(2): 97-105.
13. Foulongne V. et al. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: 34-39.
14. Hamelin M.E. et al. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 983-990.
15. Klein M.I. et al. The impact of infection with human metapneumovirus and other respiratory viruses in young infants and children at high risk for severe pulmonary disease. *J Infect Dis.* 2006; 193: 1544-1551.
16. Martin E.T. et al. Clinical disease and viral load in children infected with respiratory syncytial virus or human metapneumovirus. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008; 62(4): 382-8.
17. Semple M.G. 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.
18. Van den Hoogen B.G. et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001; 7: 719-724.
19. Williams J.V. et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in other-wise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004; 350: 443-50.
20. Williams J.V. et al. Human metapneumovirus infection in children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 1311-1312.
21. Williams J.V. et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J Infect Dis.* 2006; 193: 387-395.
22. Wolf D.G. 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.