

Клинико-эпидемиологические особенности метапневмовирусной инфекции у детей

Е.Л.Евсеева, А.В.Горелов, Т.Ю.Кондратьева, С.Б.Яцышина, Г.А.Шипулин

Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Обследовано 2053 ребенка в возрасте от 1 мес до 14 лет, госпитализированных в стационары Москвы по поводу ОРЗ в 2002–2007 гг.. Установлена циркуляция метапневмовируса на территории Москвы в разные годы, показана сезонность инфекции. Представлены данные о клинических проявлениях метапневмовирусной инфекции у детей.

Ключевые слова: метапневмовирусная инфекция, ОРЗ, дети, эпидемиология

Clinical and epidemiology pattern of metapneumovirus infection in children

E.L.Evseeva, A.V.Gorelov, T.Yu.Kondrat'eva, S.B.Yatsyshina, G.A.Shipulin

Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer's Rights Protection and People's Welfare, Moscow

The examination included 2053 children aged from 1 month to 14 years admitted to Moscow hospitals with acute respiratory infection from 2002 to 2007. The circulation of metapneumovirus on the territory of Moscow in different years has been established, the seasonal nature of infection has been shown. Data on the clinical manifestations of metapneumovirus infection in children are presented.

Key words: metapneumovirus infection, ARI, children, epidemiology

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) по-прежнему остаются актуальной проблемой здравоохранения во всем мире, в том числе и в России. ОРЗ лидируют по уровню летальных исходов среди всех инфекционных заболеваний и ежегодно наносят огромный социальный и экономический ущерб [1]. Однако до настоящего времени этиология заболевания устанавливается лишь в небольшом числе случаев. В связи со вспышкой эпидемии SARS в 2002–2003 гг., а также в связи с опасностью возникновения штаммов гриппа, высокопатогенных для человека, внимание исследователей к выяснению этиологии ОРЗ становится все более пристальным. Особый интерес вызывают возбудители, открытые в последние годы. К ним относятся метапневмовирус человека (сем. *Paramyxoviridae*), коронавирусы человека HKU1 и NL63 (сем. *Coronaviridae*), бокавирус (сем. *Parvoviridae*).

Метапневмовирус человека (*human Metapneumovirus*, hMPV) был изолирован в Нидерландах в 2001 г. [2]. hMPV является единственным представителем подсемейства *Pneumoviridae*, вызывающим заболевания у людей. Ближайшим родственником hMPV является пневмовирус птиц (*Avian pneumovirus*). Наиболее близким к hMPV представителем семейства *Paramyxoviridae* после пневмовируса птиц является респираторно-синцитиальный (РС) вирус человека.

В настоящий момент имеются публикации о повсеместном обнаружении hMPV (страны Европы и Азии, Северной и Южной Америки, Австралия). Данные серологических исследований, выполненных в Нидерландах, показывают, что почти каждый ребенок по достижении 5 лет хотя бы единожды перенес метапневмовирусную инфекцию; в результате исследования коллекции сывороток, собранных начиная с 1958 г., авторы предполагают, что вирус циркулирует в популяции по крайней мере 50 лет [2]. hMPV вызывает заболевания верхних и нижних дыхательных путей и встречается во всех возрастных группах. У взрослых практически здоровых людей вирус вызывает ОРЗ в легкой форме [3–5]. Тяжелые и среднетяжелые формы заболеваний hMPV отмечены преимущественно у детей первых лет жизни, у пожилых и у пациентов с иммунодефицитом. По данным разных авторов, hMPV обнаруживается в мазках из носа у детей с симптомами ОРЗ с частотой от 3 до 16% [5–11]. У детей метапневмовирус чаще всего вызывает бронхоолиты – до 64,7% случаев. В масштабном 25-летнем (1976–2001 гг.) ретроспективном исследовании детей, обращавшихся за медицинской помощью с симптомами ОРЗ, проведенном в США, сообщается о круглогодичном выявлении hMPV с пиком в январе-марте, в то время как в Японии вирус обнаруживается преимущественно весной, с марта по май [5, 12, 13].

Данные филогенетического анализа изолятов метапневмовируса свидетельствуют о том, что существуют две основные генетические группы hMPV, условно названные А и В, каждая из которых в свою очередь разделяется на подгруппы 1 и 2 [10, 11, 14]. Такая закономерность сохраняется при анализе всех генов с большей или меньшей гомологией

Для корреспонденции:

Евсеева Екатерина Леонидовна, аспирант детского клинического отделения Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 182-0992

Статья поступила 15.05.2008 г., принята к печати 28.08.2008 г.

в зависимости от анализируемого гена [15, 16]. Деление на генетические группы А и В совпадает с делением на серогруппы А и В (по аналогии с RSV), однако различий по тяжести и форме течения заболеваний, вызванных разными серогруппами вируса, не было установлено [3, 5].

Ранее нами была впервые показана циркуляция hMPV на территории Москвы [17]. Целью настоящей работы явилось определение вклада hMPV в структуру заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) на протяжении нескольких лет в период сезонного подъема заболеваемости и описание клинической картины при метапневмовирусной инфекции у детей.

Пациенты и методы

Исследование проводили на базе отделений, в которые осуществляется госпитализация больных ОРЗ, Детской инфекционной больницы №5 СВАО г. Москвы и отделения крупов и обструктивных бронхитов Инфекционной клинической больницы №1 г. Москвы в течение 4 осенне-зимних сезонов – с 2002 по 2007 гг. Отдельно проводили обследование детей, госпитализированных в стационар по поводу ОРЗ с кишечным синдромом в возрасте от 1 мес до 14 лет. Группа пациентов только с симптомами ОРЗ составила 2053 детей, группа ОРЗ с кишечным синдромом составила 164 детей.

В группу сравнения включены данные о 168 детях без симптомов ОРЗ. 59 из них находились в других отделениях этих же стационаров в ноябре 2003, январе и апреле 2004 г.; 109 здоровых детей в возрасте от 3 до 7 лет посещали два детских сада г. Москвы (обследование проводили в марте 2007 г.).

Сбор клинического материала (мазки из полости носа и ротоглотки) осуществляли в течение первых суток пребывания больного в стационаре. Мазки брали согласно стандартной методике с использованием стерильных одноразовых расходных материалов. Рабочую часть зонда после взятия мазка погружали в пробирку с транспортной средой и обламывали с таким расчетом, чтобы плотно закрыть крышку пробирки. Мазок из полости носа и мазок из ротоглотки брали отдельным зондом каждый, после чего оба мазка от одного пациента помещали в одну пробирку и далее рассматривали как одну пробу. В качестве транспортной среды использовали фосфатно-солевой буфер с добавлением 0,05% азида натрия и 10% глицерина в качестве криопротектора.

Клинический материал замораживали до –20°C в течение 30 мин после сбора, хранили и транспортировали в замороженном состоянии до момента исследования. В дальнейшем для возможности проведения повторного анализа материал хранили при –70°C.

Для выявления РНК метапневмовируса человека была использована методика на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизацией и детекцией флуоресценции в режиме реального времени (ПЦР-ФРВ), описанная нами ранее [17]. Экстракцию РНК и реакцию обратной транскрипции проводили с использованием наборов Рибо-сорб и Реверта-Л производства ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Мишенью для выявления hMPV являлся наиболее консервативный район – ген N, кодирующий нуклеопротеин.

Предложенные праймеры образуют фрагмент 320 п.н., в реакции использованы два олигонуклеотидных зонда типа TaqMan, модифицированные R6G-BHQ1. Использованная комбинация праймеров и зондов позволяла выявлять все представленные в настоящее время в GeneBank изоляты hMPV и не давала перекрестной реакции с другими возбудителями ОРВИ (респираторно-синцитиальным вирусом, вирусами гриппа А и В, парагриппа 1–4 типов, коронавирусами человека 1 и 2 типа (*Coronavirus 229E*, *Coronavirus NL-63* и *Coronavirus OC 43*, *Coronavirus HKU1* соответственно), риновирусами, аденовирусами). ПЦР-ФРВ проводили на приборе Rotor Gene-3000 (Corbett Research, Австралия). Все hMPV-положительные образцы были протестированы на другие респираторные вирусные инфекции с помощью диагностических ПЦР-тестов, разработанных в ЦНИИЭ Роспотребнадзора: респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа А и В, вирусы парагриппа 1–4 типов, коронавирусы 1-го и 2-го типа, риновирусы, аденовирусы.

Результаты исследования и их обсуждение

Сезонность. Период наблюдения разделен нами на осенне-зимние сезоны для удобства представления полученных данных. Такое деление представляется наиболее естественным, т.к. в летнее время наблюдается спад заболеваемости ОРЗ. В течение 4 осенне-зимних сезонов с 2002 по 2007 гг. было обследовано 2053 ребенка. Распределение числа пациентов в период обследования представлено в табл. 1.

У пациентов, страдающих ОРЗ с кишечным синдромом, метапневмовирус обнаружен не был.

Среди пациентов с ОРЗ метапневмовирус был выявлен в 86 образцах (4,2%). Было зарегистрировано три пика циркуляции вируса: с ноября 2002 по март 2003 гг., весной 2006 г. (апрель–май) и с сентября 2006 по январь 2007 гг. (рис. 1). Из приведенных на рисунке данных видно, что наибольшая частота встречаемости hMPV приходилась на ноябрь–декабрь 2002 и 2006 гг. и составляла соответственно 27,8% в ноябре 2002 г. и 21,0% в ноябре 2006 г. Среди пациентов с ОРЗ без симптомов кишечной дисфункции доля hMPV-положительных образцов от общего числа исследованных в данном сезоне составила 12,6% за 2002–2003 гг., 1,2% – 2005–2006 гг., 5,1% – 2006–2007 гг.

За период наблюдения с октября 2003 по апрель 2004 гг. зарегистрирован всего один случай hMPV-инфекции (конец апреля). Вероятно, данное обстоятельство было связано с преждевременным прекращением сбора материала в апре-

Таблица 1. Группы пациентов, обследованных на hMPV в течение 4 осенне-зимних сезонов и число hMPV положительных образцов

Периоды, в которые осуществлялся сбор материала	Число детей в обследованной группе / число hMPV+ среди них		
	ОРЗ	ОРЗ с кишечными симптомами	дети без симптомов ОРЗ (группа сравнения)
Ноябрь 2002–март 2003	446/57	–	–
Октябрь 2003–апрель 2004	622/1	–	59/1
Сентябрь 2005–июль 2006	566/7	102/0	–
Сентябрь 2006–июль 2007	419/20	62/0	109/0

ле 2004 г., тогда как пик циркуляции hMPV может приходиться на май, как это было отмечено весной 2006 г. и согласуется с данными публикаций зарубежных авторов [7, 12]. В то же время, уровень заболеваемости hMPV варьировал в раз-

ные годы – так весной 2006 г. нами было выявлено гораздо меньше случаев hMPV-инфекции, чем в осенне-зимние периоды 2002–2003 и 2006–2007 гг. Другие исследователи также отмечают вариации уровня заболеваемости в разные годы как hMPV, так и другими респираторными вирусными инфекциями [5, 18–20].

В группе сравнения у пациентов без катаральных явлений метапневмовирус был выявлен у 1 из 168 детей (0,6%), что согласуется с данными литературы. Williams J.V. с соавторами в г. Нэшвил (США) обнаружили метапневмовирус у 1 из 86 детей без симптомов ОРЗ при обследовании мазков из носоглотки [5]. Полученные данные свидетельствуют о возможном бессимптомном носительстве hMPV, но могут также являться следствием недавно перенесенной инфекции. Для окончательного ответа на этот вопрос потребуются исследования динамики обнаружения вируса в назофарингеальных секретах пациента с установленным диагнозом «hMPV-инфекция», что было невозможно осуществить в нашем исследовании, т.к. оно являлось ретроспективным.

Микст-инфекции с участием hMPV. У 64 (74,4%) больных из 86 hMPV-положительных была зарегистрирована моноинфекция, у 20 (23,3%) пациентов наблюдали одномоментное выявление других возбудителей ОРЗ – респираторно-синцитиального вируса (4 случая), риновирусов (7 случаев), аденовирусов (8 случаев), коронавируса E229 (1 случай). Доля микст-инфекций с участием hMPV представлена на рис. 1.

Возрастная структура. Метапневмовирус был обнаружен у детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет (рис. 2). Распределение по возрастным группам пациентов с hMPV-инфекцией представлено на рис. 2. Среди обследованных пациентов с ОРЗ hMPV-этиологии было 9 (15%) детей до года, 27 (45%) – от года до трех лет, 16 (26,7%) – от трех до пяти лет и 8 (13,3%) детей старше пяти лет, средний возраст составляет 3 года 8 мес, что отличается от данных зарубежных источников, где hMPV-инфекция отмечена преимущественно у детей первых двух лет жизни [5, 21–23].

Клинические проявления. Анализ клинических проявлений hMPV-инфекции проводили по историям болезни 60 детей, у которых был обнаружен метапневмовирус и не было зарегистрировано коинфекции другими вирусами.

Обращение за медицинской помощью происходило как в ранние сроки от начала болезни (до 3-го дня), так и в более поздний период (50% пациентов обратилось до 3-го дня, 50% позже), в среднем на $1,7 \pm 0,1$ сут и $5,7 \pm 0,5$ сут. Средняя длительность пребывания в стационаре составила $5,4 \pm 0,4$ койко-дней.

У 85% детей ОРЗ hMPV-этиологии развивалось на неблагоприятном преморбидном фоне. Ранний отказ от грудного вскармливания (в среднем до 3 мес) зарегистрирован у 31,4% больных, на искусственном вскармливании с рождения находились 5,9% детей. У 23,5% детей заболевание развивалось на фоне гипохромной анемии I–II степени. Отягощенный аллергоанамнез (пищевая, лекарственная аллергия, экссудативно-катаральный диатез, атопический дерматит) регистрировали у 33,3% больных, неврологическую патологию (перинатальная энцефалопатия, гипертензионно-гидроцефальный синдром, фебрильные судороги, синдром мышечной дистонии, синдром гипервозбудимости) – у 13,7%. У 47,1% детей отмечали контакт с родителями, больными ОРЗ.

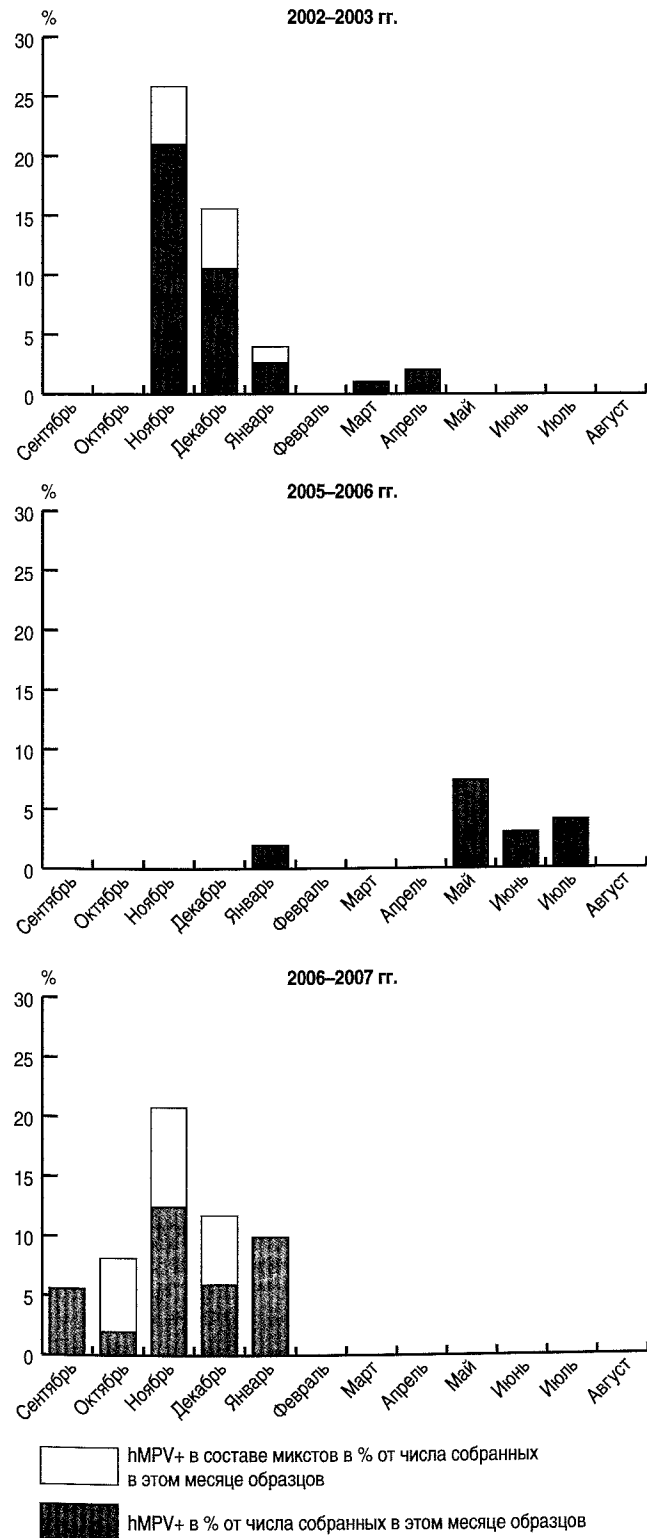


Рис. 1. Доля hMPV-положительных образцов с учетом моно- и микст-инфекций в % от числа образцов, исследованных в данном месяце.

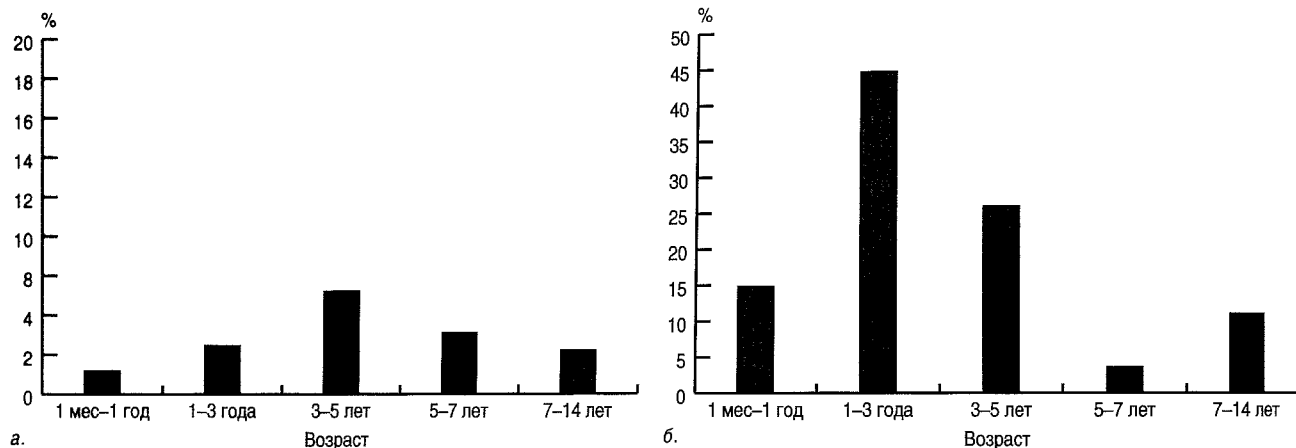


Рис. 2. Распределение hMPV-положительных образцов по возрастным группам.
 а) в % от числа данной группы пациентов, б) в % от числа всех hMPV-положительных образцов.

Заболевание началось остро у 46 (76,7%) заболевших, у 14 (23,3%) больных начало заболевания носило подострый характер. Клиника ОРЗ hMPV-этиологии характеризовалась следующей симптоматикой: лихорадку наблюдали у 58 (96,7%) больных в среднем в течение $3,8 \pm 0,3$ сут. У 5 больных (8,6%) она была субфебрильная, у 25 (43,1%) – фебрильная и у 28 детей (48,3%) – гипертермия. Волнообразное течение лихорадки отмечали у 6 (10,3%) больных. Умеренная интоксикация при hMPV-ОРЗ выявлена у 60,0% пациентов.

Гиперемия зева обнаружена у 100% больных во всех возрастных группах. Затруднение носового дыхания со слизистым и слизисто-гнойным отделяемым встречали у 57 (95,0%) больных. Продолжительность ринита составила $6,4 \pm 0,4$ сут.

Кашель отмечен у 58 (96,7%) детей с hMPV-ОРЗ. При этом у 15 (25,9%) обследованных отмечался сухой кашель, у 17 (29,3%) – грубый «лающий» и у 26 (44,8%) – влажный. Продолжительность кашля составляла $7,5 \pm 0,6$ сут.

Одышка при ОРЗ hMPV-этиологии зарегистрирована у 27 (45,0%) больных. Экспираторная одышка наблюдалась у 9 (33,3%), инспираторная – у 14 (51,9%), смешанная – у 4 (14,8%). Продолжительность одышки составляет $2,0 \pm 0,2$ сут.

При аускультации легких при hMPV-ОРЗ у 47 (78,3%) больных выслушивали жесткое дыхание, на фоне которого у 39 (65,0%) отмечались различные разнокалиберные хрипы. Сухие хрипы выслушивали у 10 (25,6%) больных, влажные разнокалиберные – у 8 (20,5%), одновременно сухие и влажные с обеих сторон – у 21 (53,8%). На фоне лечения хрипы исчезали на $3,5 \pm 0,4$ сут.

Рвота при hMPV-ОРЗ наблюдалась у 2 (3,3%) детей.

У 12 (20%) больных в общем анализе крови отмечался умеренный лейкоцитоз до $13,5 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ у 27 (45%) детей до $19,6 \pm 0,9$ мм/ч.

У 7 (11,7%) больных отмечали изменения в общем анализе мочи в виде – лейкоцитурии у 6 детей и протеинурии – у 3.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводили 24 пациентам. У 14 (58,3%) детей на рентгенограмме выявлено обогащение сосудистого рисунка, у двух детей (8,3%) выявлена пневмония, в одном случае воспали-

тельные изменения носили очаговый характер и у одного пациента выявлена бронхопневмония.

В целом hMPV-ОРЗ протекало у 6 детей (10,0%) в легкой форме, у 52 (86,7%) – в среднетяжелой и у 2 (3,3%) – в тяжелой. У больных метапневмовирусной инфекцией чаще всего диагностировали следующие клинические формы заболевания: обструктивный (11,7%) или острый бронхит (28,3%) и ларинготрахеит со стенозом гортани I степени (23,3%), что согласуется с данными зарубежных исследователей и подчеркивает сходство с РС-инфекцией, при которой частой клинической формой течения заболевания является бронхит [5, 6, 22, 25]. Дыхательная недостаточность 0–I степени развивалась у одного больного (1,7%). Бактериальные осложнения развивались у 6 больных (10,0%): из них пневмония у 2 (33,3%), ангина у 2 (33,3%), отит у 2 (33,3%) и конъюнктивит у 1 (16,7%). У одного пациента течение заболевания осложнилось присоединением двух бактериальных очагов (конъюнктивит и ангина).

В данной работе нами проведен подробный анализ манифестации и течения hMPV-ОРЗ у детей различных возрастных групп. Проведенный детальный анализ клиники данной «новой» инфекции позволил выявить разную частоту тех или иных симптомов по сравнению с данными, опубликованными зарубежными авторами. Так, в нашем исследовании основные симптомы заболевания, такие, как лихорадка, кашель, физикальные изменения в легких, одышка, выявляли с той же частотой, что и по данным зарубежных источников [6, 22, 24]. Ebihara T. с соавт. в Японии в 2004 г. наблюдали более длительное сохранение периода лихорадки и одышки [6]. Исследования, проведенные Ju Young Chung с соавт. в Корее (2006) при изучении клинической картины метапневмовирусной инфекции, наблюдали диарейный синдром и рвоту у 7,2% больных [22]. Данные об изменениях в общем анализе мочи в зарубежной литературе не приводятся.

Для выявления дифференциально-диагностических отличий мы провели сравнение клинической картины метапневмовирусной инфекции с респираторно-синцитиальной инфекцией, гриппом, парагриппом и аденовирусной инфекцией, основываясь на данных наблюдения групп пациентов сходного возраста, госпитализированных в тот же период (табл. 2). Установлено, что при метапневмовирусной и

РС-вирусной инфекциях клиническая картина заболевания характеризуется наличием одышки, которая отмечается чаще (45 и 30% соответственно), чем при гриппе, парагриппе и аденовирусной инфекции (3,3, 6,7, 3,4% соответственно). По частоте встречаемости других симптомов, таких, как лихорадка, гиперемия зева, ринорея, кашель, физикальные изменения в легких, клиническая картина ОРЗ, вызванных метапневмовирусом, РС-вирусом, вирусами гриппа, парагриппа и аденовирусом, достоверных отличий не имеет. Из данных, приведенных в табл. 3, становится очевидным, что при метапневмовирусной инфекции наблюдается менее длительное сохранение таких клинических симптомов, как гиперемия зева, ринорея и кашель, по сравнению с РС-инфекцией и гриппом, тогда как длительность лихорадки больше при гриппе и аденовирусной инфекции, чем при метапневмовирусной инфекции.

При дифференциальной диагностике следует учитывать тот факт, что для ОРЗ, обусловленного hMPV, характерна лихорадка чаще по типу гипертермии на фоне умеренно выраженной интоксикации. Из катаральных явлений для hMPV-ОРЗ более характерным является ринит, у большинства больных hMPV-ОРЗ отмечается длительный влажный кашель. Важно подчеркнуть, что заболевание сопровождается одышкой, чаще инспираторного характера. Физикальные изменения в легких характеризуются наличием сочетания сухих и влажных разнокалиберных хрипов на фоне жесткого дыхания. Заболевание чаще протекает в форме острого бронхита средней степени тяжести. Однако, исходя из

приведенных особенностей клинического течения, следует, что характерна лишь для hMPV-ОРЗ инфекции клиническая картина отсутствует, поэтому невозможно предположить данную этиологию на начальных этапах заболевания и отличить случаи hMPV-ОРЗ от аналогичных случаев другой вирусной этиологии. Следовательно, как и при других видах ОРЗ диагностика метапневмовирусной инфекции без лабораторных методов практически невозможна. Поэтому в очередной раз следует констатировать, что для наиболее полной этиологической диагностики ОРЗ необходимо применение комплекса современных высокочувствительных и специфичных методов, способных выявить все разнообразие этиологических агентов ОРЗ.

Заключение

На основе данных, полученных в ходе наблюдения пациентов отделений ОРЗ двух московских стационаров в течение 4 осенне-зимних периодов с 2002 по 2007 гг., показан вклад метапневмовирусной инфекции в этиологическую структуру ОРЗ. Доля hMPV составила 4,2% среди 2053 обследованных нами детей, госпитализированных по поводу ОРЗ. За период наблюдения отмечено 3 пика циркуляции hMPV с максимальной частотой выявления в ноябре 2002 и 2006 годов (27,8 и 21,0% соответственно). Средний возраст пациентов, больных метапневмовирусной инфекцией, составил 3 года 8 мес. Заболевание у госпитализированных в стационар нередко протекает в среднетяжелой форме под «маской» обструктивного (11,7%) или острого бронхита (28,3%) и ларинготрахеита со стенозом гортани I степени (23,3%). Отмечено сходство клинической картины при метапневмовирусной и РС-вирусной инфекциях. Проведение клинической диагностики hMPV-вирусных инфекции невозможно без применения лабораторных методов. Полученные данные наглядно свидетельствуют о значимости и вкладе hMPV в развитие ОРЗ у детей и расширяют наши представления об этиологическом разнообразии пневмотропных вирусов и заболеваний, вызываемых ими.

Литература

1. Оნიщенко Г.Г. Влияние состояния окружающей среды на здоровье населения. Нерешенные проблемы и задачи. Гигиена и санитария 2003; : 3-0.
2. Van den Hoogen B.G., de Jong J.C., Groen J., et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nature Medicine 2001; 6(7): 719-24.
3. Bastien N., Ward D., van Caesele P., et al. Human metapneumovirus infection in the canadian population. J of Clin Microbiol 2003; 10(41): 4642-6.
4. Falsey A.R., Criddle M.C., Walsh E.E. Detection of respiratory syncytia virus and human metapneumovirus by reverse transcription polymerase chain reaction in adults with and without respiratory illness. J of Clinical Virology 2006; 35: 46-50.
5. Williams J.V., Harris P.A., Tollefson S.J., et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. N Engl J Med 2004; 350: 443-50.
6. Ebihara T., Endo R., Kikuta H., et al. Human metapneumovirus in japanese children. J Clin Microbiol 2004; 1(42): 126-32.
7. Kuypers J., Wright N., Corey L., Morrow R. Detection and quantification of human metapneumovirus in pediatric specimens by real-time RT-PCR. J Clinical Virology 2005; 33: 299-305.

Таблица 2. Частота встречаемости клинических симптомов при ОРЗ различной вирусной этиологии у детей

Симптомы	Количество больных									
	hMPV (n = 60)		РС-вирус (n = 30)		грипп (n = 30)		парагрипп (n = 30)		аденовирус (n = 29)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лихорадка	58	96,7	30	100,0	30	100,0	30	100,0	29	100,0
Интоксикация	36	60,0	20	66,7	20	66,7	18	60,0	23	79,3
Рвота	2	3,3	1	3,3	1	3,3	-	-	1	3,4
Гиперемия зева	60	100,0	30	100,0	30	100,0	30	100,0	29	100,0
Ринорея	57	95,0	30	100,0	28	96,7	27	90,0	28	96,6
Кашель	58	96,7	30	100,0	27	90,0	25	83,3	21	72,4
Жесткое дыхание	47	78,3	30	100,0	28	93,3	29	96,7	28	96,6
Одышка	27	45,0	8	30,0	1	3,3**	2	6,7*	1	3,4**
Хрипы в легких	39	65,0	26	86,7	8	26,7	11	40,0	4	13,8*

*различия достоверны по сравнению с hMPV-инфекцией при $p \leq 0,05$ по критерию χ^2 ; **различия достоверны по сравнению с hMPV-инфекцией при $p \leq 0,005$ по критерию χ^2 .

Таблица 3. Длительность клинических симптомов при ОРЗ различной этиологии у детей

Симптомы	Количество больных, %				
	hMPV (n = 60)	РС-вирус (n = 30)	Грипп (n = 30)	Парагрипп (n = 30)	Аденовирус (n = 29)
Лихорадка	3,8 ± 0,3	4,8 ± 0,3	6,0 ± 0,4**	3,8 ± 0,3	5,4 ± 0,2**
Гиперемия зева	6,6 ± 0,5	9,7 ± 0,6**	9,6 ± 0,7**	8,3 ± 0,5**	8,9 ± 0,5**
Ринит	6,4 ± 0,4	8,6 ± 0,5**	8,0 ± 0,5**	7,4 ± 0,5	7,0 ± 0,4
Кашель	7,5 ± 0,6	9,2 ± 0,6**	8,8 ± 0,6	8,2 ± 0,5	7,5 ± 0,6
Одышка	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,3	-	1,5 ± 0,5	-
Жесткое дыхание	6,0 ± 0,5	9,8 ± 0,6**	9,6 ± 0,7**	8,5 ± 0,6**	9,4 ± 0,5**
Хрипы в легких	3,5 ± 0,4	3,7 ± 0,4	3,4 ± 0,6	2,6 ± 0,5	2,7 ± 0,7
День поступления	3,7 ± 0,4	4,7 ± 0,4*	4,5 ± 0,4*	4,4 ± 0,4	3,6 ± 0,4
Койко-день	5,4 ± 0,4	5,6 ± 0,6	6,1 ± 0,6	5,4 ± 0,6	6,6 ± 0,5*

*различия достоверны по сравнению с hMPV-инфекцией при $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни; **различия достоверны по сравнению с hMPV-инфекцией при $p \leq 0,005$ по критерию Манна-Уитни.

8. Maertzdorf J., Wang C. K., Brown J.B., et al. Real-time reverse transcriptase PCR assay for detection of human metapneumoviruses from all known genetic lineages. *J Clin Microbiol* Mar 2004; 3(42): 981–6.
9. Mullins J.A., Erdman D.D., Weinberg G.A., et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerging Infectious Diseases* 2004; 4(10): 700–5.
10. Osterhaus A., Fouchier R. Human metapneumovirus in the community. *The Lancet* 2003; 361: 890–1.
11. Peret T.C.T., Boivin G., Li Y., et al. Characterization of hMPV isolated from patients in North America. *J of Infectious Diseases* 2002; 185: 1660–3.
12. Kashiba H., Shimozono H., Takao Sh. Clinical pictures of children with human metapneumovirus infection: comparison with respiratory syncytial virus infection. *J Infect Dis* 2004; 57: 80–2.
13. Kaida A., Iritani N., Kubo H., et al. Seasonal distribution and phylogenetic analysis of human metapneumovirus among children in Osaka City, Japan. *J Clin Virology* 2006; 4(35): 394–9.
14. Van den Hoogen B.G., Herfst S., Sprong L., et al. Antigenic and genetic variability of human metapneumoviruses. *Emerg Infect Dis* 2004; 4(10): 658–66.
15. Bastien N., Normand S., Taylor T., et al. Sequence analysis of the N, P, M and F genes of Canadian human metapneumovirus strains. *Virus Res* 2003; 93: 51–62.
16. Ishiguro N., Ebihara T., Endo R., et al., High genetic diversity of the attachment (G) protein of human metapneumovirus. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3406–14.
17. Кондратьева Т.Ю., Яцышина С.Б., Демченко Е.А. и др. Первый опыт изучения метаневмовирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2007; 1: 21–3.
18. Ludewick H.P., Abed Y., Van Niekerk N., et al. Human metapneumovirus genetic variability, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2005; 7(11): 1074–8.
19. Кожевникова Е.Н., Горелов А.В., Мазуник Н.Н. и др. Новые подходы к диагностике и особенности клиники РС-вирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни* 2004; 2(2): 23–7.
20. Fox J.D. Respiratory virus surveillance and outbreak investigation. *J Clin Virol* 2007; 1 (40 Suppl): S24–30.
21. Noyola D.E., Alpuche-Solis A.G., Herrera-Diaz A., et al. Human metapneumovirus infections in Mexico: epidemiological and clinical characteristics. *J Med Microbiol* 2005; 54: 969–74.
22. Chung J.Y., Han T.H., Kim B.E., et al. Human Metapneumovirus Infection in Hospitalized Children with Acute Respiratory Disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 838–42.
23. Ordás J., Boga J.A., Alvarez-Argüelles M., et al. Role of Metapneumovirus in Viral Respiratory Infections in Young Children. *J Clin Microbiol* 2006; 8(44): 2739–42.
24. William A. Alto. Human Metapneumovirus: A Newly Described Respiratory Tract Pathogen *J Am Board Fam Pract*, 2004; 6(17): 466–9.
25. Esper F., Boucher D., Weibel C., et al. Human Metapneumovirus Infection in the United States: Clinical Manifestations Associated With a Newly Emerging Respiratory Infection in Children *Pediatrics* 2003; 6(111): 1407–10.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Влияние валганцикловира на репликацию герпесвируса 8 типа

Не вызывает сомнения ведущая роль вируса герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8) в возникновении и развитии саркомы Капоши, болезни Кастлемана и лимфомы с первичным поражением серозных оболочек. Несмотря на результаты *in vitro* и observational исследований, продемонстрировавших роль ганцикловира в подавлении репликации ВГЧ-8, до настоящего времени рандомизированных клинических исследований, посвященных данной проблеме, не проводилось.

В связи с этим, в Университете Вашингтона (США) было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, имевшее целью оценку безопасности и эффективности валганцикловира в подавлении репликации ВГЧ-8 в ротоглотке.

В исследовании приняли участие 26 мужчин с бессимптомными формами ВГЧ-8-инфекции, из которых 16 были инфицированы ВИЧ. Исследуемые были рандомизированы для получения валганцикловира в дозе 900 мг 1 раз в сутки внутрь или плацебо в течение 8 нед. Затем, после 2-недельного периода «отмытки», проводилась смена используемого препарата (т.е. те, кто изначально получал валганцикловир, переводились на плацебо, а группа плацебо – на валганцикловир) в течение 8 дополнительных недель. Ежедневно проводился забор мазков из ротовой полости для определения ДНК ВГЧ-8 и цитомегаловируса (ЦМВ).

Всего было получено 3439 мазков, из которых 3029 (88%) были пригодны для анализа. ВГЧ-8 был обнаружен в 44% мазков, собранных у пациентов, получавших плацебо, и в 23% мазков от пациентов, лечившихся валганцикловиrom (относительный риск 0,54, $p = 0,02$). Значительно меньше копий ДНК ВГЧ-8 было выявлено в ротоглотке пациентов, получавших валганцикловир ($4,7 \log_{10}$ копий/мл) по сравнению с группой плацебо ($5,0 \log_{10}$ копий/мл). Подобные изменения были отмечены как у ВИЧ-положительных, так и у ВИЧ-отрицательных пациентов. Валганцикловир снижал орофарингеальную вирусную нагрузку ЦМВ на 80% (относительный риск 0,2, $p < 0,001$), причем нагрузка ВГЧ-8 и ЦМВ были независимыми друг от друга. Частота случаев гематотоксичности, поражения почек и печени была сопоставима между группами валганцикловира и плацебо, хотя в группе активной терапии регистрировалось больше дней с диареей. Таким образом, валганцикловир, назначаемый внутрь, значительно снижает репликацию ВГЧ-8.

Casper C., Krantz E.M., Corey L., et al.
Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial.
J Infect Dis 2008; 198: 23–30, 6–7.
www.antibiotic.ru