

Метапневмовирусная инфекция у детей в современных условиях: клинико-иммунологические параллели

Попова О. П.^{1,2}, Трушакова С. В.³, Федорова И. М.², Котелева С. И.², Бунин С. В.⁴, Швецова Ю. В.⁴, Вартанян Р. В.³, Любезнова И. Г.⁵

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва

²Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация

³Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва

⁴Инфекционная клиническая больница №1 ДЗ г. Москвы, Российская Федерация

⁵Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы, Российская Федерация

Анализ клинических и иммунологических особенностей метапневмовирусной инфекции в современных условиях может способствовать своевременной диагностике и оптимизации терапии.

Цель. Выявление клинико-иммунологических особенностей метапневмовирусной инфекции у детей различного возраста. **Пациенты и методы.** Представлен анализ клинических особенностей у 22 пациентов с моно-метапневмовирусной инфекцией. Детей в возрасте до 1 года было 7 (31,8 %), 1—3 лет — 8 (36,4%), 4—7 лет — 7 (31,8%). Диагностика метапневмовирусной инфекции основывалась на клинических данных и ПЦР-анализе слизи из носоглотки. Иммунологические исследования у 10 пациентов включали оценку клеточного звена иммунного ответа и интерфероновой системы. **Результаты.** Среди детей в возрасте до 1 года у 71,4 ± 17,1% были диагностированы обструктивные бронхиты, а у 28,6 ± 17,1% — пневмонии. У пациентов 1—3 лет чаще в 55,6 ± 17,6% случаев наблюдались пневмонии, реже в 33,3 ± 16,7% — обструктивные бронхиты, а в 11,1 ± 11,1% бронхиты протекали без явлений бронхообструкции. У детей 4—7 лет в 14,3 ± 13,2% случаев отмечались поражения лишь верхних дыхательных путей, в 57,1 ± 18,7% развивались бронхиты, в 28,6 ± 17,1% случаев — пневмония. Состояние иммунной системы характеризовалось низким содержанием Т-хелперов (CD3 + CD4 +) и NK-клеток (CD3-CD16 + CD56 +), выявленным у 7 (70%) и у 5 (50%) пациентов соответственно. Продукция ИФН γ была снижена у 70%, а ИФН α — у 80% детей.

Заключение. Метапневмовирусная инфекция у детей в современных условиях характеризуется частым развитием воспалительных изменений в бронхолегочной системе, причем, у большинства больных в ранние сроки болезни. Тяжесть течения заболевания была обусловлена как проявлениями дыхательной недостаточности, так и выраженными симптомами интоксикации. Иммунологические исследования выявили изменения в клеточном звене и интерфероновой системе во всех возрастных группах.

Ключевые слова: метапневмовирусная инфекция, кашель, бронхит, пневмония, дыхательная недостаточность, интерфероны

Metapneumovirus infection in children in modern conditions: clinical and immunological parallels

Popova O. P.^{1,2}, Trushakova S. V.³, Fedorova I. M.², Koteleva S. I.², Bunin S. V.⁴, Shvetsova Ju. V.⁴, Vartyanyan R. V.³, Lyubeznova I. G.⁵

¹Russian medical Academy of continuous postgraduate education, Moscow, Russian Federation

²G.N. Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

³N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology & Microbiology, Moscow, Russian Federation

⁴Infectious Clinical Hospital No 1, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation

⁵G.N. Speransky Children's Hospital No 9, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation

Aim. The study of metapneumovirus infection clinical and immunological features in children of different ages. **Patients and methods.** An analysis of 22 patients with mono-metapneumovirus infection is presented. There were 7 (31.8%) children under the age of 1 year, 8 (36.4%) — 1—3 years old, 7 (31.8%) — 4—7 years old. Diagnosis of metapneumovirus infection was based on clinical data and on PCR analysis of nasopharyngeal mucus. Immunological studies in 10 patients included immunophenotype of patient's blood lymphocytes and analysis of the interferon system. **Results.** Among children under the age of 1 year 71.4 ± 17.1% were diagnosed with obstructive bronchitis and 28.6 ± 17.1% had pneumonia. In patients aged 1—3 years pneumonia was observed more often (55.6 ± 17.6%), obstructive bronchitis — less often (33.3 ± 16.7%), and in 11.1 ± 11.1% bronchitis occurred without symptoms of bronchial obstruction. In children aged 4—7 years only the upper respiratory tract was affected in 14.3 ± 13.2% of cases, 57.1 ± 18.7% developed bronchitis and 28.6 ± 17.1% — pneumonia. The immune system state was characterized by a low content of T-helpers (CD3 + CD4 +) and NK-cells (CD3-CD16 + CD56 +) detected in 7 (70%) and 5 (50%) patients respectively. IFN γ production was reduced in 70% of children and IFN α in 80%. **Conclusion.** Metapneumovirus infection in children in modern conditions is characterized by the frequent development of inflammatory changes in the bronchopulmonary system in the early stages of the disease. The disease severity was due to both manifestations of respiratory failure and severe symptoms of intoxication. Immunological studies revealed changes in the cellular link and the interferon system in all age groups.

Keywords: metapneumovirus infection, cough, bronchitis, pneumonia, respiratory failure, interferons

Для цитирования: Попова О.П., Трушакова С.В., Федорова И.М., Котелева С.И., Бунин С.В., Швецова Ю.В., Вартанян Р.В., Любезнова И.Г. Метапневмовирусная инфекция у детей в современных условиях: клинико-иммунологические параллели. Детские инфекции. 2024; 23(1):12-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-12-17

For citation: Popova O.P., Trushakova S.V., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Bunin S.V., Shvetsova Ju.V., Vartyanyan R.V., Lyubeznova I.G. Metapneumovirus infection in children in modern conditions: clinical and immunological parallels. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(1):12-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-12-17

Информация об авторах:

Попова Ольга Петровна (Popova O.), д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского; doctorgorova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1772-5978>

Трушакова Светлана Викторовна (Trushakova S.), к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа, Националь-

ный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи; SsvetplaneIT@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9610-3041>
Федорова Ирина Михайловна (Fedorova I.), к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии, Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского; vestnik-07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0335-2752>
Котелева Светлана Игоревна (Koteleva S.), к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии, Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского; felileo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1878-2234>
Бунин Сергей Валерьевич (Bunin S.), заведующий 3-м педиатрическим отделением, Инфекционная клиническая больница №1; bunin_sergey72@mail.ru
Швецова Юлия Вячеславовна (Shvetsova Ju.), врач-инфекционист, педиатр 3 педиатрического отделения, Инфекционная клиническая больница №1; littleangelo@yandex.ru
Вартянян Раиса Викторовна (Vartyanan R.), к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории острых респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных препаратов, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи; immunol.lab@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1656-3716>
Любезнова Ирина Геннадьевна (Lyubeznova I.), заведующий 9-м инфекционным отделением, Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского; lyubeznovairina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7807-880X>

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по-прежнему остаются основной инфекционной патологией в мире. Вместе с тем отсутствие полной регистрации и ограниченная доступность этиологической верификации в реальной практике не позволяют представить истинные масштабы заболеваемости и «клиническое лицо» этой собирательной группы инфекционных болезней. Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют об изменении этиологического спектра ОРВИ в последние годы, указывая на рост удельного веса риновирусной, метапневмовирусной, коронавирусной инфекции в популяции [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Обращает на себя внимание также увеличение роли вирусных агентов в качестве триггеров в развитии иммунопатологических синдромов (васкулитов, вторичного гемофагоцитарного синдрома и т.д.). В связи с этим дальнейшее изучение различных аспектов ОРВИ не теряет свою высокую актуальность. Особый интерес представляет оценка клинических особенностей вирусных инфекций, приобретающих в последние годы высокую эпидемиологическую значимость с широким повсеместным распространением, но недостаточно изученных. К таким заболеваниям относят метапневмовирусную инфекцию. Опубликованные за рубежом клинические наблюдения и данные немногочисленных исследований в России свидетельствуют, что наиболее частыми проявлениями метапневмовирусной инфекции являются ринорея, кашель, гипертермия, бронхит, бронхиолит, пневмония [7, 8, 9, 10, 11]. Представляется важным определение не только рангового места данной инфекции в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций у детей, но и оценка клинической значимости метапневмовирусной инфекции в формировании патологии бронхолегочной системы.

Человеческий метапневмовирус (hMPV) — РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству парамиксовирусов, открыт в конце 2001 г. в Нидерландах [12]. В последующем в нескольких лабораториях Западной Европы, Северной Америки и Австралии подтверждено существование данного вируса, с которым ассоциировали тяжёлые формы респираторных заболеваний у детей и взрослых [13]. Однако имеются данные о том, что этот вирус является человеческим патогеном уже более 50 лет [14]. Идентифицированы генотипы метапневмовируса, относящиеся к группам А (A1, A2a, A2b) и В (B1, B2), которые, согласно данным отдельных авторов, могут определять особенности течения инфекционного процесса [15, 16]. Имеются данные о существовании нового варианта метапневмовируса, неродственного генотипам А и В, что указывает на возможность его более широкую гетерогенность.

Многие зарубежные исследователи определяют метапневмовирусную инфекцию как одну из лидирующих при-

чин возникновения заболеваний нижнего отдела респираторного тракта у детей [17]. По данным отдельных авторов [13, 14, 15, 16, 17, 18], в этиологической структуре заболеваний нижних отделов дыхательных путей частота выявления hMPV выше (от 10,2 до 36,0%), чем при заболеваниях верхних отделов дыхательных путей (от 1 до 5%). К группам риска по развитию тяжёлых форм болезни относят детей первого года жизни, для которых характерны бронхиолиты, альвеолиты и пневмонии, а также пациентов с ослабленной иммунной системой. Метапневмовирус занимает 2 место после респираторно-синтициального вируса (РСВ), как причина развития острого бронхиолита у детей первого года жизни [15]. Наряду с этим, среди осложнений hMPV-инфекции описаны отиты, лёгочные ателектазы и перикардиты [15, 16, 17, 18, 19].

Эти факты диктуют необходимость дальнейшего анализа клинических и других аспектов метапневмовирусной инфекции, в частности, иммунологических, что будет способствовать своевременной диагностике и оптимизации терапии.

Цель работы — оценка клиничко-иммунологических показателей метапневмовирусной инфекции у детей.

Материалы и методы исследования

Клинический анализ основывался на наблюдениях за 25 детьми с метапневмовирусной инфекцией, госпитализированных в ГБУЗ «ИКБ №1» и ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ г. Москвы в 2022–23 годах. У 22 больных отмечалось течение метапневмовирусной инфекции как моноинфекции, а у 3-х — в ассоциации с другими вирусными инфекциями: риновирусной, гриппом и сочетанием бокавирусной и сезонной коронавирусной.

В работе представлен анализ клиничко-иммунологических особенностей у пациентов с моно-метапневмовирусной инфекцией, возрастная структура которых выглядела следующим образом: детей в возрасте до 1 года было 7 (31,8 %), 1–3 лет — 8 (36,4%), 4–7 лет — 7 (31,8%).

Диагностика метапневмовирусной инфекции основывалась на клинических данных и результатах исследований слизи из носоглотки с обнаружением РНК метапневмовируса методом ПЦР, которые проводились в ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ г. Москвы и в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи». Забор материала осуществляли с помощью стерильного ватного тампона с последующим помещением его в пробирку со средой, содержащей антибиотик. Носоглоточные смывы хранили при –70°С до исследования. Выделение нуклеиновых кислот проводили методом лизиса с использованием коммерческой тест-системы «Рибо-преп» («Ампли-Сенс», Москва). Проведение амплификации с гибридационной-флуоресцентной детекцией в реальном времени осуществляли тест-системами «Ампли Сенс- ОРВИ-FL» на ам-

лификаторах планшетного типа ДТ-32 и ДТ-48 производства компании «ДНК-технология» (Москва).

У всех больных были проведены общеклинические исследования: клинический анализ крови (ОАК) и мочи (ОАМ), биохимический анализ крови и определение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина в случае развития бронхолегочных изменений для исключения сопутствующей бактериальной инфекции. По показаниям проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Иммунологические исследования у 10 пациентов включали анализ клеточного звена иммунного ответа и интерфероновой системы. Иммунофенотипирование лимфоцитов было проведено методом проточной цитометрии с целью определения основных субпопуляций лимфоцитов (Т-, В-, NK-клеток, Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) и активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD8+HLADR+, CD3+CD8+CD38+). Оценка состояния интерфероновой системы включала определение биологической активности интерферона (интерфероновый статус по Ф.И. Ершову) — сывороточного и продуцируемого в культуре клеток цельной крови. Для оценки степени недостаточности в интерфероновом статусе были использованы критерии, представленные в методических рекомендациях [20].

Статистическая обработка проведена с использованием программы MS Excel. Для статистической обработки данных применялись t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ структуры ОРВИ в Российской Федерации, проводимый в течение многих лет, демонстрирует, что удельный вес вирусных агентов в циркуляции отличался в различные годы. Обращает на себя внимание увеличение доли метапневмовируса в 2022–2023 г. (к 9 нед. 2023 г.) наряду с периодическими подъемами заболеваемости РС-вирусной и, в меньшей степени, ОРВИ другой этиологии [21, 22].

Среди госпитализированных больных с ОРВИ метапневмовирусная инфекция в изучаемый период была диагностирована у 15,8–18,3% детей. При клиническом анализе особенностей течения метапневмовирусной инфекции в различных возрастных группах установлено, что для большинства детей было характерно развитие воспалительных изменений со стороны бронхолегочной системы. Течение заболевания с поражением верхних дыхательных путей наблюдалось лишь у 2-х детей — в возрасте 2 лет 3 месяцев и 7 лет. Сравнительная оценка характера поражения органов дыхания показала, что в значительной степени он определялся возрастом больных. Так, среди детей в возрасте до 1 года метапневмовирусная инфекция протекала с бронхолегочными изменениями у всех детей, причём у $71,4 \pm 17,1\%$ были диагностированы обструктивные бронхиты, а у $28,6 \pm 17,1\%$ развивались пневмонии. У пациентов 1–3 лет чаще, хотя и без статистической достоверности ($p > 0,05$), в $55,6 \pm 17,6\%$ случаев наблюдались пневмонии, реже, у $33,3 \pm 16,7\%$, обструктивные бронхиты, а у $11,1 \pm 11,1\%$ пациентов бронхиты протекали без явлений бронхообструкции. Течение метапневмовирусной инфекции у детей 4–7 лет отличалось тем, что у $14,3 \pm 13,2\%$ больных отмечались поражения лишь верхних дыхательных путей, у $57,1 \pm 18,7\%$ развивались бронхиты, причём

у половины из них с бронхообструктивным синдромом, а удельный вес пневмоний составил $28,6 \pm 17,1\%$.

При оценке особенностей течения метапневмовирусной инфекции с поражением лишь верхних дыхательных путей установлено, что заболевание характеризовалось острым началом в обоих случаях. Поводом для госпитализации больных служила гипертермия до $38,5^\circ\text{C}$ – $39,5^\circ\text{C}$, плохо купируемая до госпитализации и сохранявшаяся в последующем и в стационаре до 5–7 дней от момента начала заболевания. При поступлении пациентов в стационар обращали на себя внимание нарушение самочувствия, вялость, головные боли, снижение аппетита. Катаральный синдром был выражен умеренно в виде слизистых выделений из носа и гиперемии в ротоглотке.

В качестве примера приводим историю болезни девочки Д., 7 лет. Согласно данным анамнеза заболевания, девочка заболела 28.10.22 г., когда повысилась температура до $38,5^\circ\text{C}$, появился небольшой насморк, сухой кашель с грубым оттенком, приобретающий навязчивый характер в последующем. Характерные признаки в виде осиплости голоса, грубого сухого кашля свидетельствовали о явлениях ларингита. Амбулаторно лечились симптоматическими средствами, ингаляциями через небулайзер с ипратропия бромидом + фенотеролгидробромид (беродуалом), но без эффекта. В связи с сохранением стойкой гипертермии до $38,5^\circ\text{C}$ – $39,0^\circ\text{C}$ и тенденцией к усилению кашля (в ночь 30–31.10.22 навязчивый в течение всей ночи) 31.10.22 направлена на стационарное лечение.

В анамнезе жизни: COVID-19 в августе 2022 г., наблюдалась у невролога по поводу вегетативных дисфункций.

При поступлении обращали на себя внимание вялость, активные жалобы на головные боли, лихорадка до 39°C . В объективном статусе — заложенность носа, гиперемия в ротоглотке. В лёгких и сердце патологии не выявлено. При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки 01.10.22 патологических изменений не выявлено.

ОАК от 01.11.22: гемоглобин — 118 г/л, эритроциты — $4,4 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты — $281,7 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $4,4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — 38%, лимфоциты — 52%, моноциты — 8%, эозинофилы — 1%. С-реактивный белок от 03.11.22 — 11 мг/л (норма 0,1–8,2). При обследовании 01.11.22 методом ПЦР в мазке из носоглотки обнаружена РНК метапневмовируса. При иммунологическом исследовании 02.11.22 обращали на себя внимание изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов на фоне низкого содержания абсолютного количества лейкоцитов ($3,8 \times 10^9/\text{л}$). Так, были выявлены низкое содержание (%) и абсолютное количество клеток в 1 мм^3 крови) Т-хелперов (CD3+ CD4+) до 35% (692 кл. в 1 мм^3 крови) при норме 40–50% (1000–2600 кл.), NK-клеток до 6% (119 кл.) при норме 10–18% (350–600 кл.), а также снижено соотношение CD4+/CD8+ до 1,17 (норма 1,8–3,0). При оценке интерферонового статуса обращали на себя внимание низкие показатели как ИФН γ , так и ИФН α , составляя 16 ЕД/мл (норма 16–64) и 40 ЕД/мл (норма 80–640) соответственно.

На основании комплексной оценки клинико-лабораторных, иммунологических показателей ребёнку был назначен меглюминаакридонатацетат (циклоферон) внутримышечно по 2 мл через день курсом до 10 инъекций, веторон (бета-каротин (провитамин А), альфа-токоферола ацетат

(витамин Е), аскорбиновая кислота (витамин С), промывание носа физиологическим раствором, ингаляции с будесонидом. С положительной клинической симптоматикой на 5-е сутки нахождения в стационаре (04.11.22) выписана на амбулаторное долечивание. При катamnестическом наблюдении за больной установлено повторное выделение РНК hMPV в мазке из ротоглотки 08.11.22 на фоне редкого кашля, продолжения рекомендованной терапии, в связи с чем к лечению добавлен цитросепт (витамин С, биофлавоноиды) по 6–7 капель в $\frac{1}{2}$ стакана жидкости 2 раза в сутки. 26.11.22 результат вирусологического исследования был отрицательным.

Вышеприведенная история болезни демонстрирует течение тяжёлой метапневмовирусной инфекции с поражением верхних дыхательных путей, с длительным (до 8 суток) выделением РНК hMPV, чему способствовали, видимо, сопутствовавшие иммунологические нарушения (низкое содержание Т-хелперов, NK-клеток, CD4⁺/CD8⁺, ИФН γ и ИФН α).

У 11 детей (50%) метапневмовирусная инфекция протекала с явлениями бронхита, преимущественно, у 90,9% из них, с бронхообструктивным синдромом различной степени. Возрастная структура характеризовалась преобладанием больных в возрасте до 1 года, составивших 81,8% (9 детей). Анализ сроков заболевания показал, что бронхиты развивались у большинства больных в первые 3 дня — у 63,4%, с 3 по 5 дни — у 36,6% детей. Ведущими составляющими клинического симптомокомплекса являлись не только признаки дыхательной недостаточности (ДН) на фоне обструктивного синдрома, но и выраженные явления интоксикации в виде гипертермии в течение нескольких дней, вялости, нарушения сна и аппетита. В наших наблюдениях среди госпитализированных достоверно преобладали больные с клиникой ДН 2–3 степени, что отмечалось у 9 (81,9 $\pm$ 5,4%) детей, а у 2-х (18,1 $\pm$ 5,4%) детей были признаки ДН 1–2 степени ($p < 0,001$).

Клиническим примером может служить история болезни ребёнка А., 4 месяцев, находившегося на стационарном лечении в ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского с 13.12.22 по 17.12.22 с диагнозом: Метапневмовирусная инфекция. Обструктивный бронхит. ДН 2–3 степени. Госпитализирован с жалобами на плохо купируемую лихорадку, малопродуктивный влажный кашель, одышку, вялость. Анамнез жизни не отягощён. Из перенесенных заболеваний — COVID-19 в декабре 2021 г.

Согласно данным анамнеза заболевания, с 11.12.22 покашливание на фоне повышения температуры до 38,5–39°C. Наблюдался педиатром, получал симптоматическую терапию (ибупрофен, амброксол), но отмечалось нарастание одышки на фоне плохо купируемой фебрильной лихорадки, в связи с чем направлен на стационарное лечение. Состояние при поступлении тяжёлое, обусловленное экспираторной одышкой до 68–72 в минуту и стойкой гипертермией. Катаральные явления выражены умеренно. В лёгких выслушивались влажные мелкопузырчатые и свистящие хрипы с обеих сторон на фоне жёсткого дыхания. Тахикардия до 128 в минуту. Сатурация O₂ — 94%. Со стороны других органов изменений не выявлено. При обследовании методом ПЦР в мазке из носоглотки обнаружена РНК метапневмовируса. ОАК от 14.03.22: гемоглобин — 119 г/л, эритроциты — 4,08 $\times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 281,7 $\times 10^9$ /л, лейкоциты — 6,47 $\times 10^9$ /л,

нейтрофилы — 26,4%, лимфоциты — 56,34%, моноциты — 13,59%, эозинофилы — 3,85%. С-реактивный белок от 14.03.22 — 0,6 (норма 0,1–8,2). Рентгенография грудной клетки от 14.03.22 — усиление лёгочного рисунка в прикорневых отделах.

Проведено лечение: преднизолон в/м, ингаляции с будесонидом и ипратропия бромидом (атровентом), рекомбинантный интерферон альфа-2b (гриппферон) в нос, жаропонижающие препараты. С улучшением выписан домой на амбулаторное долечивание.

Следующая история болезни также демонстрирует течение метапневмовирусного обструктивного бронхита у ребёнка Д., 1 года, находившегося в ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ с 02.02.2023 по 07.02.23. Анамнез жизни не отягощён. Данные эпиданамнеза свидетельствовали о контакте с больными ОРВИ братьями и сёстрами. Ребёнок заболел остро, 30.01.23, когда повысилась температура до 38,5°C, появился кашель, с 31.01.23 «свистящее» дыхание. Осмотрен педиатром, назначены ингаляции с будесонидом и ипратропия бромидом + фенотеролгидробромид (беродуалом), свечи с рекомбинантным интерфероном альфа-2b (вифероном), но сохранялась одышка с тенденцией к нарастанию, нарушалось самочувствие ребёнка, в связи с чем госпитализирован в стационар. Данные объективного осмотра (сухие «свистящие» и мелкопузырчатые хрипы на фоне жёсткого дыхания в лёгких, одышки), рентгенографии органов грудной клетки (усиление лёгочного рисунка), обнаружение в мазке из носоглотки РНК метапневмовируса свидетельствовали о течении метапневмовирусного обструктивного бронхита с явлениями ДН 1–2 ст. При обследовании ОАК без особенностей, СРБ в норме, в связи с чем комплекс терапии ограничивался симптоматическими препаратами, антибактериальная терапия не была назначена. При иммунологическом исследовании выявлено снижение содержания NK-клеток до 3% (172 кл.) при норме 6–16% (300–900 кл.). В интерфероновом статусе отмечались низкие показатели ИФН α , составляя 40 Ед/мл (норма 80–640), а продукция ИФН γ была в норме.

Приведённые выше истории болезни показывают, что особенностью течения метапневмовирусного обструктивного бронхита является выраженность как интоксикационного синдрома, так и дыхательной недостаточности. На фоне противовирусной и симптоматической терапии отмечалась положительная клиническая динамика. Своевременная верификация этиологии поражения бронхов позволила избежать назначения необоснованной антибиотикотерапии.

У 9 (40,9%) больных с метапневмовирусной инфекцией наблюдалось развитие пневмонии. Возрастная структура характеризовалась тем, что преобладали дети от 1 года до 3-х лет — 5 (55,6%) детей, 2 детей (22,2%) были в возрасте до 1 года, 2 (22,2%) — от 3-х до 7 лет. Сроки госпитализации соответствовали 3 дням у 3-х (33,3%), 3–5 дням — у 4-х (44,4 %) детей, более 5 дней — у 2-х (22,2%). Следовательно, как и бронхиты, метапневмовирусные пневмонии развивались в ранние сроки болезни.

Вирусная природа пневмонии подтверждалась отсутствием маркеров воспаления: повышения прокальцитонина у всех пациентов и С-реактивного белка у 8 (88,8%) больных. Лишь у 1 (11,2%) ребёнка этот показатель был повышен, что было обусловлено сочетанием с пневмококковой инфекцией.

Рентгенологическая картина грудной клетки у больных пневмонией свидетельствовала о двустороннем процессе у 5 детей, одностороннем (правостороннем) — у 3-х, левостороннем — у одного ребёнка.

У всех детей заболевание протекало на фоне повышения температуры тела, причём у половины пациентов до фебрильных цифр, в течение 3—7 дней, что сопровождалось нарушением самочувствия, вялостью, снижением аппетита.

Клиническим примером может служить история болезни больной Э., 3 лет 7 месяцев, находившейся на стационарном лечении с 06.11.22 по 11.11.22 с диагнозом: Метапневмовирусная инфекция. Левосторонняя нижнедолевая пневмония. Поступила с жалобами на кашель, повышение температуры до фебрильных цифр, рвоту. Анамнез жизни не отягощён. Заболела 04.11.22, когда появился кашель, плохо купируемая жаропонижающими средствами фебрильная лихорадка. При поступлении состояние средней тяжести. Вялость, отказ от еды. Высоко лихорадит, на фоне чего отмечалась повторная рвота. Заложённость носа. В лёгких на фоне жёсткого дыхания выслушиваются влажные средне- и мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах, больше слева. При рентгенологическом исследовании выявлено обогащение лёгочного рисунка в нижне-медиальных отделах с обеих сторон, больше слева. ОАК от 06.11.22: гемоглобин — 125 г/л, эритроциты — $4,76 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — $198,3 \times 10^9$ /л, лейкоциты — $3,94 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — 61,69%, лимфоциты — 32,71%, моноциты — 4,61%, эозинофилы — 0,83%. С-реактивный белок от 07.11.22 — 14,4 г/л (норма 0,1—8,2), Иммунологические исследования указывали на низкое содержание Т-хелперов (CD3+ CD4+) до 31% (990 кл.) при норме 40—50% (1500—3200 кл.) и сниженное соотношение CD4+/CD8+ до 1,24 (норма 1,8—3,0). Показатели интерфероновой системы находились в пределах возрастных норм. Проведено лечение: цефтриаксон внутримышечно, ингаляции с будесонидом, азоксимера бромид (полиоксидоний) в свечах, жаропонижающие препараты. С клиническим улучшением выписана на амбулаторное долечивание.

Анализируя истории болезни больных с метапневмовирусной инфекцией, вполне обоснованно можно утверждать, что изменения со стороны бронхолёгочной системы можно рассматривать не как осложнения, согласно требованиям международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), а как клинические проявления этой инфекции.

В наших исследованиях не наблюдались такие клинические проявления, как диарейный синдром, конъюнктивит, экзантема, гепато- и спленомегалия, на что указывают отдельные авторы [13, 17]. Лимфаденопатия, представленная незначительным увеличением передне-шейных лимфоузлов, выявлялась у 5 (22,7%) пациентов. Различия

в клиническом симптомокомплексе в различные годы наблюдения, возможно, связаны генотипической вариабельностью метапневмовируса.

При анализе гемограммы больных обращало на себя внимание, что у половины детей отмечалась лейкопения, а у 11 (55,5%) — лимфопения.

Анализ иммунологических отклонений у больных с метапневмовирусной инфекцией касается 10 детей различного возраста. При оценке показателей клеточного звена иммунного ответа, имеющего большое значение при ОРВИ, установлено, что субпопуляционный состав лимфоцитов характеризовался низким содержанием Т-хелперов (CD3+ CD4+), выявленным у 7 (70%) пациентов. Это снижение было обусловлено как лимфопенией, так и уменьшением доли Т-хелперов в общем количестве лимфоцитов. Средний процент Т-хелперов составлял $33,9 \pm 1,9$, а их количество в 1 мкл крови — $867,6 \pm 67,7$ при референсных значениях для этого возраста $39,0 \pm 1,0$ и $1582,8 \pm 97,5$. У 4-х (40%) пациентов выявлено снижение соотношения между Т-хелперами и ЦТЛ (CD4+/CD8).

Оценка состояния интерфероновой системы с определением степеней недостаточности выявила, что показатели индуцированного интерферона-альфа (ИФН α) снижены у 80% в этой группе. Средний титр ИФН α у пациентов был 118 Ед./мл при норме 220 (190 ÷ 240).

При детальном анализе установлено, что у детей до 1 года в 1-м случае отмечались нормальные показатели, а в другом соответствовали 2-й степени недостаточности ИФН α , продукция ИФН γ при этом не была нарушена. Среди детей 1—3 лет у 2-х пациентов уровень продукции ИФН α соответствовал 1-й степени недостаточности, у 1-го — 2-й степени. Наряду с этим выявлены 1-я и 3-я степени недостаточности ИФН γ . В группе больных 4—7 лет преобладали пациенты с более выраженной степенью недостаточности интерфероновой защиты: недостаточность ИФН α 2-й степени наблюдалась у 3 детей, 3-й степени — у 1 ребёнка. В то же время показатели ИФН γ находились в пределах возрастных норм у 3 детей, а у 2-х соответствовали 1-й и 4-й степеням недостаточности.

Заключение

Таким образом, метапневмовирусная инфекция у наблюдавшихся детей характеризовалась частым развитием воспалительных изменений в бронхолёгочной системе, которые развивались в ранние сроки болезни у большинства больных, а также выраженными симптомами интоксикации. Для детей в возрасте до 1 года наиболее типичным было развитие обструктивного бронхита с явлениями дыхательной недостаточности 2—3 степени. Выявленные изменения в иммунной системе затрагивали в основном численность Т-хелперов и резерв продукции ИФН α .

References:

1. Хмилевская С.А., Зрячкин Н.И., Михайлова В.Е. Клинико-эпидемиологические особенности острых респираторных инфекций у детей и оценка эффективности противовирусной терапии. Журнал инфектологии. 2017; 9(1):17—21. doi:10.22625/2072-6732-2019-11-3-38-45
2. Соминина А.А., Писарева М.М., Бузицкая Ж.В., Осидак Л.В., Суховецкая В.Ф., Афанасьева О.И., и др. Особенности этиологии респираторных вирусных инфекций у госпитализированных больных в зависимости от демографических, социально-экономических факторов и предшествующей вакцинации. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015; 14(3):74—84. doi:10.31631/2073-3046-2015-14-3-74-83
1. Khmylevskaya S.A., Zryachkin N.I., Mikhailova V.E. Clinical-epidemiological peculiarities of acute respiratory infections in children from 3 to 12 years and evaluation of effectiveness of antiviral therapy. Zhurnal infekologii=Journal Infectology. 2017; 9(1):17—21. (in Russ.). doi:10.22625/2072-6732-2019-11-3-38-45
2. Sominina A.A., Pisareva M.M., Buzitskaya Zh.V., Osidak L.V., Sukhovetskaya V.F., Afanasyeva O.I. et al. Peculiarities of etiology of respiratory virus infections in hospitalized patients depending on the demographic, socioeconomic factors and previous vaccination. Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika=Epidemiology and Vaccination. 2015; 14(3):74—84. (in Russ.). doi:10.31631/2073-3046-2015-14-3-74-83

Список литературы:

3. Савенкова М.С., Ветрова Е.Н., Кraseва Г.Н., Абрамова Н.А., Шабат М.Б. и др. Значение противовирусной терапии при респираторных инфекциях у детей: анализ клиничко-лабораторного наблюдения. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(6):45–52. doi:10.20953/1817-7646-2022-6-45-54
4. Геппе Н.А., Горелов А.В., Козлова Л.В., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиничское руководство. М.: МедКом-Про; 2018:254.
5. Holsemer N., Nasvold J.J., Pohl K.J. Human metapneumovirus infection in hospitalized children. *Respir. Care*, 2020; 65(5):650–657. doi: 10.4187/respcare.07156
6. To K.K.W., Yip C.C.Y., Yuen K.Y. Rhinovirus — from bench to bedside. *J. Formosan Med. Assoc.* 2017; 116(7):496–504. doi:10.1016/j.jfma.2017.04.009
7. Калужских Т. И., Савиных Н. А., Савиных М. В., Утенкова Е. О. Особенности метапневмовирусной и боксавирусной инфекции у детей. Детские инфекции. 2020; 19(3):12–14. doi:10.22627/2072-8107-2020-19-3-12-14
8. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Чешик С.Г., Вартанян Р.В., Зверева Н.Н. Клиничская эффективность индуктора интерферонов при метапневмовирусной и боксавирусной респираторных инфекциях у детей. Журнал инфектологии. 2017; 9(1):17–21. <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/549/507>
9. Barr R., McGalliard R., Drysdale S. Human metapneumovirus in paediatric intensive care unit admissions in the United Kingdom 2006–2014. *J. Clin. Virol.* 2019; 112:15–19. doi:10.1016/j.jcv.2019.01.006
10. Choi M.J., Song J.Y., Yang T.U., Jeon J.H., Noh J.Y., Hong K.W. et al. Acute myopericarditis caused by human metapneumovirus. *Infect. Chemother.* 2016; 48(1):36–40. doi:0.3947/ic.2016.48.1.36
11. Naz R., Gut A., Urooj J., Urooj A., Amin S., Fatima Z. Etiology of acute viral respiratory infections common in Pakistan: A review. *Rev. Med. Virol.* 2018; 29(2):e2024. doi:10.1002/rmv.2024
12. Hamelin M.E., Abed Y., Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38:983–990. doi:10.1086/382536
13. Esposito S., Mastrolia M.V. Metapneumovirus infections and respiratory complications. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 37(4):512–521. doi:10.1055/s-0036-1584800
14. Нароган М.В., Рюмина И.И., Непша О.С., Бурменская О.В., Зубков В.В. Метапневмовирусная инфекция у недоношенного ребёнка с экстремально низкой массой тела при рождении. Описание клиничского случая. Неонатология: новости, мнение, обучение. 2016; 2:97–102.
15. Яцышина С.Б. Пневмовирус в инфекционной патологии человека. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017; 6:95–105. doi:10.36233/0372-9311-2017-6-95-105
16. Russell C.J., Penkert R.R., Kim S., Hurwitz J.L. Human metapneumovirus: a largely unrecognized threat to human health. *Pathogens.* 2020; 9(2):109. doi:10.3390/pathogens9020109
17. Williams J.V., Wang C.K., Yang C.F. Tollefson S.J., House F.S., Heck J.M. et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J. Inf. Dis.* 2006; 163(3):387–395. doi: 10.1086/499274
18. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Орлова Е.Д. Метапневмовирусная инфекция у детей. Педиатр. 2020; 11(5):15–19.
19. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Левина А.С., Григорьев С.Г. Противовирусная терапия ОРВИ и гриппа у детей в стационарных условиях. Журнал инфектологии. 2018; 10(4):82–88. DOI:10.22625/2072-6732-2018-10-4-82-88
20. Определение интерферонового статуса, как показателя неспецифической резистентности организма человека: Практические рекомендации Ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины». Под редакцией академика РАН, профессора Ф.И. Ершова. Москва, 2018:26. https://fedlab.ru/upload/medialibrary/bc9/Prakt-rek-IFN-status_FLM_-2018.pdf
21. Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Воронина О.Л., Игнатьева А.В., Мукашева Е.А., Панова А.Д. и др. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018–2021 годы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022; 21(4):16–26. doi:10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26
22. Соминина А.А., Даниленко Д.М., Столяров К.А., Карпова Л.С., Бакаев М.И., Леванюк Т.П., Бурцева Е.И., Лизонов Д.А. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021; 20(4):28–39. doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39
3. Savenkova M.S., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Kraseva G.N., Abramova N.A., Shabat M.B., et al. Role of antiviral therapy in respiratory infections in children: analysis of clinical and laboratory observations. *Vopr. prakt. pediatr. = Clinical Practice in Pediatrics*; 2022; 17(6):45–54. (In Russ.). doi: 10.20953/1817-7646-2022-6-45-54
4. Geppe N.A., Gorelov A.V., Kozlova L.V. Kondyurina Ye.G., Malakhov A.B. Acute respiratory tract infections in children. Diagnosis, therapy, prevention: a clinical guidance. M.: MedCom-Pro; 2018:254. (In Russ.)
5. Holsemer N., Nasvold J.J., Pohl K.J. Human metapneumovirus infection in hospitalized children. *Respir. Care*, 2020; 65(5):650–657. doi: 10.4187/respcare.07156
6. To K.K.W., Yip C.C.Y., Yuen K.Y. Rhinovirus — from bench to bedside. *J. Formosan Med. Assoc.* 2017; 116(7):496–504. doi:10.1016/j.jfma.2017.04.009
7. Kaluzhskikh T.I., Savinykh N.A., Savinykh M.V., Utenkova E.O. Features of metapneumovirus and bocavirus infections in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2020; 19(3):12–14. (In Russ.) doi:10.22627/2072-8107-2020-19-3-12-14
8. Harlamova F.S., Kladova O.V., Uchajkin V.F. Cheshik S.G., Vartanyan R.V., Zvereva N.N. Clinical efficacy of an interferon inducer in metapneumovirus and bocavirus respiratory infections in children. *Zhurnal infekologii=Journal Infectology*; 2017; 9(1):17–21. (In Russ.). <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/549/507>
9. Barr R., McGalliard R., Drysdale S. Human metapneumovirus in paediatric intensive care unit admissions in the United Kingdom 2006–2014. *J. Clin. Virol.* 2019; 112:15–19. doi: 10.1016/j.jcv.2019.01.006
10. Choi M.J., Song J.Y., Yang T.U., Jeon J.H., Noh J.Y., Hong K.W. et al. Acute myopericarditis caused by human metapneumovirus. *Infect. Chemother.* 2016; 48(1):36–40. doi: 10.3947/ic.2016.48.1.36
11. Naz R., Gut A., Urooj J., Urooj A., Amin S., Fatima Z. Etiology of acute viral respiratory infections common in Pakistan: A review. *Rev. Med. Virol.* 2018; 29(2):e2024. doi: 10.1002/rmv.2024
12. Hamelin M.E., Abed Y., Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38:983–990. doi: 10.1086/382536
13. Esposito S., Mastrolia M.V. Metapneumovirus infections and respiratory complications. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 37(4):512–521. doi:10.1055/s-0036-1584800
14. Narogan M.V., Ryumina I.I., Nepsha O.S., Burmenskaya O.V., Zubkov V.V. Metapneumovirus infection in premature infant with extremely low birth weight. Clinical case. *Neonatalogiya: novosti, mneniye, obucheniye=Neonatology: News, Opinions, Training*; 2016; 2:97–102. (In Russ.).
15. Yatsyshina S.B. Pneumoviruses in human infectious diseases. *Zhurnal microbiol. epidemiol. immunobiol.=Zh. Mikrobiol.* 2017; 6:95–105. (In Russ.). doi:10.36233/0372-9311-2017-6-95-105
16. Russell C.J., Penkert R.R., Kim S., Hurwitz J.L. Human metapneumovirus: a largely unrecognized threat to human health. *Pathogens.* 2020; 9(2):109. doi:10.3390/pathogens9020109
17. Williams J.V., Wang C.K., Yang C.F. Tollefson S.J., House F.S., Heck J.M. et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J. Inf. Dis.* 2006; 163(3):387–395. doi: 10.1086/499274
18. Sharipova E.V., Babachenko I.V., Orlova E.D. Metapneumovirus infection in children. *Pediatr=Pediatrician.* 2020; 11(5):13–19. (In Russ.)
19. Sharipova E.V., Babachenko I.V., Levina A.S., Grigoriev S.G. Antiviral therapy of acute respiratory viral infection and influenza in children in a hospital. *Zhurnal infekologii=Journal Infectology.* 2018; 10(4):82–88. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-82-88
20. Determination of interferon status, as an indicator of non-specific resistance of the human body: Practical recommendations of the Association of laboratory and organizations «Federation of Laboratory Medicine». Ed. by academician of RAS, Professor F.I. Ershov. Moscow, 2018:26. (In Russ.). https://fedlab.ru/upload/medialibrary/bc9/Prakt-rek-IFN-status_FLM_-2018.pdf
21. Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Voronina O.L., Ignatyeva A.V., Mukasheva E.A., Panova A.D. et al. Features of the circulation of ARVI pathogens during of emergence and widespread of SARS-CoV-2 in the 2018–2021. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika=Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022; 21(4):16–26. (In Russ.). doi:10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26
22. Sominina A.A., Danilenko D.M., Stolyarov K.A., Karpova L.S., Bakaev M.I., Levanyuk T.P., Burtseva E.I., Lioznov D.A. Interference of SARS-CoV-2 with other Respiratory Viral infections agents during pandemic. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika=Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2021; 20(4):28–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39>

Статья поступила 28.12.23

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported