

# Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей

Ф. С. ХАРЛАМОВА<sup>1</sup>, О. В. КЛАДОВА<sup>1</sup>, В. Ф. УЧАЙКИН<sup>1</sup>, С. Г. ЧЕШИК<sup>2</sup>, Р. В. ВАРТАНЯН<sup>2</sup>, К. П. ЯБЛОНСКАЯ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ,

<sup>2</sup>ФГБУ Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ,

<sup>3</sup>Морозовская городская клиническая больница, Москва

Представлены данные о новых пневмотропных вирусах — метапневмовирусы и бокавирусы: таксономия, особенности строения, патогенез, лабораторная диагностика, клинические симптомы вызываемыми ими заболеваний, осложнения. Высокую частоту встречаемости бокавирусной и метапневмовирусной инфекций в структуре ОРВИ у детей дошкольного возраста авторы показывают на примере проведенного на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н. И. Пирогова и на клинической базе НИИ вирусологии многоцентрового рандомизированного, слепого плацебо-контролируемого исследования по изучению терапевтической эффективности и безопасности индуктора интерферона Кагоцел® у 120 детей в возрасте от 2 до 6 лет. Результаты исследования указывают на достоверное сокращение сроков купирования основных клинических проявлений ОРВИ, независимо от этиологии, у детей, получавших Кагоцел® по сравнению с группой детей, получавших плацебо.

**Ключевые слова:** грипп, метапневмовирусная, бокавирусная, аденовирусная, РС-инфекции

## Metapneumovirus and Bokavirus Respiratory Infections in the Structure of SARS in Children

F. S. Harlamova<sup>1</sup>, O. V. Kladova<sup>1</sup>, V. F. Uchaykin<sup>1</sup>, S. G. Cheshik<sup>2</sup>, R. V. Vartanyan<sup>2</sup>, K. P. Yablonskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation,

<sup>2</sup>Federal Research Center Epidemiology and Microbiology named N.F. Gamaley Ministry of Health of the Russian Federation,

<sup>3</sup>Morozov's City Clinical Hospital, Moscow

The article provides an overview of the literature data about new pneumotropic viruses - metapneumovirus and bokavirus: taxonomy, structural features, pathogenesis, laboratory diagnosis, clinical symptoms of the diseases they cause and complications. The high incidence and bokavirus metapneumovirus structure of SARS infections in preschool children, the authors have shown the example carried out at the Department of Infectious Diseases in Children Medical University (now RNIMU named after N.I. Pirogov) and on the basis of clinical Institute of Virology, multicenter, randomized, blind, placebo-controlled study on the therapeutic efficacy and safety of interferon inducer Kagocel in 120 children aged 2 to 6 years. The findings to point out on significant reduction in the rate of relief of basic clinical manifestations of SARS, regardless of etiology, in children taking Kagocel in compare with a group of children who took a placebo.

**Keywords:** influenza, metapneumovirus, bokavirus, adenovirus, RS-infections

**Контактная информация:** Харламова Флора Семеновна — д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51

Harlamova Flora Semenovna — MD, professor of infectious diseases at Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Health Ministry, 119049, Moscow, 4th Dobryninsky per., 1; (499) 236-25-51

УДК 616.921.5-053

В структуре детской инфекционной заболеваемости лидирующее положение занимают ОРВИ, которыми дети болеют в 3—4 раза чаще, в сравнении со взрослыми.

Особую группу составляют часто и длительно болеющие дети.

Сложность профилактики и лечения ОРВИ связана с множеством вирусных агентов (более 200), тропных к респираторному эпителию и вызывающих заболевания.

Наиболее частыми этиологическими факторами ОРВИ принято считать вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный, риновирусы, коронавирусы и др.

С помощью новых технологий изучения респираторных заболеваний в ряде зарубежных стран и в России с начала 21 века накопилось много данных о новых пневмотропных вирусах — метапневмовирусе и бокавирусе.

Первые сообщения о человеческом метапневмовирусе поступили из Нидерландов в конце 2001 г. [1, 2]. В последующие годы в нескольких лабораториях Западной Европы, Северной Америки и Австралии исследования

подтвердили существование метапневмовируса — HMPV, с которым ассоциировались тяжелые формы респираторных заболеваний у детей и взрослых.

Вирус был идентифицирован как новый тип метапневмовируса (MPV) подсемейства *Pneumovirinae* семейства *Paramyxoviridae* [1, 2]. Человеческий HMPV и птичий пневмовирус выделены в отдельный род *Metapneumovirus*. Подобно всем представителям парамиксовирусов, к числу которых относится и респираторно-синцитиальный вирус (HRSV), HMPV является РНК-содержащим вирусом. Вирионная РНК кодирует 9 структурных и неструктурных белков, а сходство аминокислотных последовательностей между метапневмовирусом и респираторно-синцитиальным вирусом составляет от 23 до 43%. HMPV располагает поверхностными G, F, SH-антигенами и M2-белком. SH-антиген участвует в регуляции РНК-полимеразного комплекса HMPV. У вируса отсутствуют неструктурные белки (NS1 и NS2), которые есть у рода *Pneumovirus*. Это может снижать HMPV-вирулентность, поскольку NS1- и NS2-белки оказывают противодействие интерферонам. Действительно, HMPV-инфекция протекает менее напря-

женно, чем РС-инфекция. Гены поверхностных белков G, SH и F неоднородны [3, 4].

В настоящее время идентифицированы две эволюционные линии (генотипы А и В) и два генетических кластера (субтипа) в пределах каждой линии. По данным Vicente D. и его коллег, генотип А является более патогенным и вызывает более тяжелую клинику у детей, чем генотип В. Сходство нуклеотидных и аминокислотных последовательностей изолятов двух основных типов HMPV составляет 80 и 90% соответственно, что напоминает сходство генотипов А и В HRSV [3, 4].

Уже не вызывает сомнений, что HMPV занимает одно из лидирующих мест в этиологии ОРЗ, особенно у детей раннего возраста, у которых HMPV является следующим после РС-вируса причинным фактором развития бронхолита [5, 6].

В структуре заболеваний нижних дыхательных путей (НДП) уровень детекции HMPV выше и составляет, по данным разных авторов, от 10,2 до 36%, в то время как среди заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) — от 1 до 5% с вариациями в разные годы. Большинство респираторных заболеваний, ассоциированных с HMPV, встречается у детей первых 2–3 лет жизни. Данная возрастная категория представляет группу риска по развитию тяжелой инфекции, ассоциированной с этим вирусом в виде тяжелых бронхолитов, альвеолитов и пневмоний, особенно у детей первого года жизни и у лиц с ослабленной иммунной системой [6, 7].

Имеются данные о том, что HMPV-инфекция, перенесенная в младенчестве, может быть ответственной за формирование бронхиальной астмы и рецидивирующего крупа у детей более старшего возраста. Среди осложнений HMPV инфекции описаны острые средние отиты, легочные ателектазы и перикардиты [8].

O. Schildgen et al. (2005) указывают на то, что метапневмовирусная инфекция не ограничивается патологией респираторного тракта, этот вирус способен проникать и в ЦНС с развитием тяжелых энцефалитов [9].

Изучение иммунного ответа при HMPV-инфекции обнаружило, что к 10 годам все дети приобретают антитела к этому вирусу [10].

В последнее время активно изучаются вопросы патогенеза HMPV-инфекции. Прямое инфицирование эпителиоцитов дыхательных путей сопровождается дегенерацией, некрозом, нейтрофильной инфильтрацией зоны воспалительной реакции. Повышается продукция слизи, возникают локальные геморрагии, образуются гиалиновые мембраны. На поздних стадиях формируется гиперплазия перибронхиальной лимфоидной ткани и внутриальвеолярное накопление макрофагов, свидетельствующие о хроническом воспалении дыхательных путей [11].

После двухфазной репликации в эпителиальных клетках респираторного тракта, HMPV мигрирует к нервным волокнам, иннервирующим легкие, где персистирует в течение нескольких месяцев, не приводя к воспалительным изменениям в эпителии [11, 12]. В иммунном ответе на HMPV-инфекцию основную роль играют CD4<sup>+</sup>Т-лимфоциты и дендритные клетки [12, 13].

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 [14]. Наиболее чувствительный тест для идентификации HMPV — 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 кислоты в режиме реального времени, обладает высокой чувствительностью и специфичностью для обнаружения вирусов из 4 известных генетических линий [11]. Часто ПЦР в реальном времени комбинируют с обратной транскрипцией для измерения малых количеств мРНК, что позволяет получать количественную информацию о содержании этой мРНК в клетке и уровне экспрессии определенного гена в отдельной клетке или ткани [14].

Несмотря на значительные достижения в терапии на моделях *in vitro* и *in vivo*, испытания методов и способов профилактики и лечения HMPV-инфекции у людей единичны.

В 2005 году Allander T. с сотрудниками клиники Каролинского университета в Стокгольме (Швеция) описали новый респираторный вирус — бокавирус (HBoV), полученный из носоглоточных образцов от детей с острыми заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей неясной этиологии. Вирус классифицирован как ДНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству *Parvoviridae*, подсемейству *Parvovirinae*, роду *Vocavirus*. Название рода *Vocavirus* произошло в результате комбинации первых букв названий описанных ранее вирусов, принадлежащих к этому роду: бычьего парвовируса (*bovine parvovirus*) и минутного вируса собак (*canine minute virus*) [15]. Вирионы бокавируса (HBoV) имеют те же структурные характеристики, что и все члены семейства *Parvoviridae*. Строение генома HBoV — это одноцепочечная ДНК длиной около 5200 оснований. Геном имеет в своем составе три открытых рамки считывания, кодирующих неструктурный протеин (NS1), два капсидных белка (VP1/VP2) и еще один неструктурный протеин с неизвестной функцией (NP1) [15]. Наличие гена неструктурного протеина NP1 отличает *Vocavirus* от других представителей подсемейства *Parvovirinae*.

В настоящее время известно 4 генотипа бокавируса HBoV (1–4). HBoV1 является причиной респираторных заболеваний у детей, HBoV 2–4 наиболее часто выявляются у пациентов с симптомами гастроэнтерита.

Вирус широко распространен в мире, в т. ч. в Европейских странах (Швеция, Франция, Германии, Великобритании, России), в США, Австралии, Японии и т. д. и встречается с частотой 1,5–19% у больных ОРЗ и у 1% здоровых лиц [16].

Ретроспективное исследование респираторных образцов, собранных за период 2002–2009 гг. от детей, находившихся на лечении в стационарах г. Москвы по

# Работает

даже при запоздалом лечении!



## кагоцел®

противовирусное средство

**Современный противовирусный препарат для взрослых и детей с 3 лет**

**№1** СРЕДИ ПРЕПАРАТОВ  
ОТ ПРОСТУДЫ И ГРИППА\*



**Кагоцел®** работает при приеме вплоть до четвертого дня от начала появления первых симптомов простуды и гриппа. Вызывает в организме образование интерферонов с высокой противовирусной активностью, а также стимулирует иммунную защиту организма.

**Кагоцел®** способствует улучшению самочувствия ребенка, устраняя симптомы простуды и гриппа и укорачивая сроки антибактериальной терапии при лечении осложнений этих заболеваний.\*\*

**Профилактический курс препарата Кагоцел®** способствует снижению заболеваемости у часто болеющих малышей.\*\*

**№1 для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа по результатам голосования российских врачей в рамках премии «Russian Pharma Awards 2014».**\*\*\*



\* По данным ЗАО «Группа ДСМ»: Кагоцел® – самый популярный противовирусный препарат от простуды и гриппа в РФ в 2014 г., в упаковках.

\*\* Харламова Ф.С. с соавт. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // Педиатрическая фармакология. – 2012. – № 9 (1). – С. 81–89.

\*\*\* По версии Russian Pharma Awards 2014, в номинации «Препарат выбора для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа».

ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС»

125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12. Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.

Подробную информацию вы можете получить на сайте: [www.kagocel.ru](http://www.kagocel.ru)

Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

**Таблица 1.** Возбудители моноинфекции, выявленные у детей в возрасте от 2 до 6 лет

Этиология	Всего больных (n = 65)	Группа Кагоцела (n = 32)	Группа Плацебо (n = 33)
Грипп	41	21	20
Аденовирус	2	1	1
Бокавирус	9	4	5
Метапневмовирус	9	3	6
Парагрипп	1	1	—
РС-вирус	3	2	1

**Таблица 2.** Возбудители микст-инфекции, выявленные у детей в возрасте от 2 до 6 лет

Этиология	Всего больных (n = 53)	Группа Кагоцела (n = 27)	Группа Плацебо (n = 26)
Вирус гриппа + РС-вирус	2	1	1
Вирус гриппа + аденовирус	6	4	2
Вирус гриппа + вирус парагриппа	2	2	—
Вирусы гриппа А (H3N2/H1N1)/В	4	2	2
Аденовирус + метапневмовирус	2	2	—
Бокавирус + РС-вирус	7	4	3
Метапневмовирус + РС-вирус	6	2	4
Аденовирус + риновирус	1	1	—
Аденовирус + РС-вирус	7	3	4
Вирус парагриппа + аденовирус	2	1	1
Вирус парагриппа + РС-вирус	1	1	—
Бокавирус + риновирус	4	1	3
РС-вирус + риновирус	3	1	2
Вирус парагриппа + метапневмовирус	1	—	1
Аденовирус + бокавирус	1	1	—
Вирус гриппа + метапневмовирус	1	—	1
Метапневмовирус + риновирус	2	1	1
Вирус гриппа + аденовирус + вирус парагриппа	1	—	1

поводу ОРЗ, показало, что в столице Российской Федерации НВов циркулирует круглогодично с пиком активности в осенние месяцы [17].

Первичная НВов инфекция встречается с первых месяцев жизни, но наиболее подвержены заражению дети в возрасте от 6 месяцев до 3 лет [17]. Данные исследований свидетельствуют о наиболее частом поражении респираторного тракта в варианте обструкции дыхательных путей. Нередко при бокавирусной инфекции имеет место сочетанное поражение дыхательных путей и ЖКТ в форме гастроэнтерита. В 2007 году появились сообщения об обнаружении ДНК НВов в фекалиях у детей с гастроэнтеритами, как правило, с существенно меньшей частотой, чем в респираторном тракте при ОРЗ. Среди клинических проявлений при гастроэнтеритах, ассоциированных с НВов, помимо диареи отмечены повышение температуры тела у 62–68% пациентов, рвота у 32–38%, ринорея и кашель у 25–56%. J. I. Lau et al. наблюдали у 7 пациентов в дополнение к гастроэнтериту ОРЗ НДП (у 3 пациента (12%) — пневмонию, у 4 (16%) — бронхиолит) [18–19].

Для бокавирусной инфекции характерны: острое начало заболевания, лихорадка, сочетание интоксикации, респираторного синдрома и реже диспепсического синдрома. Бокавирус вызывает поражение верхних и нижних дыхательных путей (ринит, фарингит, ларинготрахеит, бронхит, бронхиолит), сопровождающееся ринитом в 67–90% случаев, кашлем (70–85%), затрудненным дыханием (48%), лихорадкой (59–70%), в редких случаях — «пароксизмальным, коклюшеподобным» кашлем (19%), диареей, гастроэнтеритом (16%), конъюнктивитом (9%). В небольшом проценте случаев при НВов-инфекции отмечено развитие эритемы (6%) либо экзантемы в сочетании с признаками системной инфекции. К настоящему моменту большинство исследователей склоняются к мнению, что НВов — возбудитель острых респираторных и, возможно, кишечных заболеваний у детей младшего возраста, преимущественно от 6 мес. до 2-х лет [20].

До настоящего времени иммунологический ответ к НВов остается не до конца изученным. В назальном секрете детей с бронхитами, позитивных по НВов, определяются повышенные уровни ИЛ-2 и ИЛ-4, а также пониженные уровни ИЛ-10 и ФНО-α, по сравнению с HRSV-инфицированными пациентами. Отличий в уровнях других цитокинов между сравниваемыми группами зарегистрировано не было [21].

Наиболее надежным методом идентификации НВов в клинических образцах является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Tozer S. J. с соавт. установили высокую чувствительность ПЦР и способность выявлять НВов не только в респираторных образцах, но и в кале, и в цельной крови [22].

До сих пор не существует разработанного этиотропного лечения НВов и HMPV инфекций. Одной из главных проблем лечения, в том числе и других ОРВИ, у детей следует считать поиск оптимально эффективных и безопасных средств этиотропной, иммуномодулирующей терапии, комплаентной для ребенка [23].

Развитию острых инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей и их осложнений, таких как пневмония, гайморит, отит способствуют различные нарушения в иммунной системе, одним из важнейших ком-



понентов которой является система интерферона. Доказано, что иммунная система детей раннего возраста характеризуется высокой пролиферативной активностью лимфоцитов с преобладанием фракции недифференцированных, «наивных» лимфоцитов, сниженной цитотоксической и ИФН-продуцирующей активностью иммукомпетентных клеток (ИКК). У 76,7–90,0% обследованных пациентов с наличием фоновой патологии, в том числе и у часто и длительно болеющих детей, имеющих неблагоприятный аллергоанамнез и/или хронические очаги инфекций, имеет место снижение активности всех показателей ИФН статуса. Поэтому этиотропные препараты должны сочетать в себе с одной стороны свойства ингибитора вирусной репродукции, а с другой — и эффективного стимулятора иммунной защиты организма, с целью устранения инертности специфического противовирусного иммунного ответа у детей.

Согласно разработанным критериям назначения препаратов ИФН и его индукторов при гриппе и других ОРВИ, таковые показаны пациентам с исходно низкими показателями спонтанной продукции ИФН- $\alpha$  и - $\gamma$ , но с высоким индексом стимуляции ИФН- $\alpha$  и - $\gamma$  ИКК, что имеет место у детей в возрасте от 1 до 6 лет [24].

Сегодня в ряду иммуностимулирующих препаратов с доказанной высокой эффективностью в лечении и профилактике ОРЗ ведущее место заняли индукторы эндогенного интерферона — поколение препаратов универсально широкого спектра действия. На фоне терапии индукторами интерферона, эндогенно индуцированные интерфероны образуются индивидуально у каждого человека, именно в том количестве, которое необходимо для подавления конкретного возбудителя или достижения профилактических эффектов. Образование эндогенного интерферона при этом является более физиологичным процессом, чем постоянное введение больших доз интерферона. В отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных интерферонов, индукторы интерферона не приводят к образованию в организме пациента антител к интерферону.

Индуктор интерферона Кагоцел® представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, получаемых из растительного сырья (хлопчатник) путем химического синтеза.

В отличие от других индукторов интерферона Кагоцел® стимулирует длительную продукцию ИФН: при однократном введении пролонгируется его циркуляция в организме на уровне терапевтической концентрации в течение недели, что позволяет эффективно использовать этот препарат и с целью профилактики. Доказана его клиническая и профилактическая эффективность при ОРВИ у детей с 3-летнего возраста.

Высокая частота встречаемости бокавирусной и метапневмовирусной инфекций в структуре ОРВИ у детей младшего школьного возраста была установлена на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ (зав. каф. академик РАН В. Ф. Учайкин), на базе Морозовской городской детской клинической

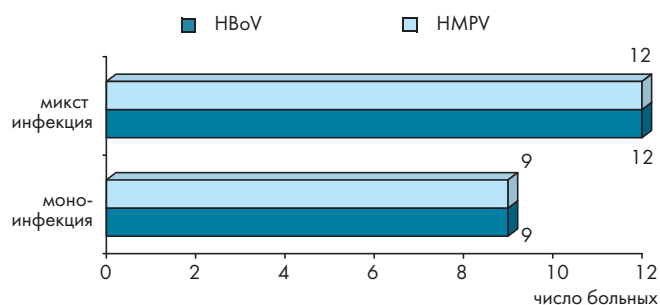
больницы г. Москвы (гл. врач профессор, засл. врач РФ И. Е. Колтунов) и Инфекционной клинической больницы № 1 г. Москвы (главный врач профессор Н. А. Малышев) при проведении слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования клинической эффективности и безопасности Кагоцела® у 120 детей в возрасте от 2 до 6 лет при гриппе и других ОРВИ. Исследование проводилось во время эпидемического подъема заболеваемости гриппом вируса А(Н1N1) пандемического, вирусов гриппа А(Н3N2) и В.

Одной из задач исследования являлось определение этиологической структуры ОРВИ у наблюдавшихся больных с помощью ПЦР, которое проводилось в лаборатории иммунологии НИИ вирусологии РАМН им. Д. И. Иванова. В результате проведенного исследования были выявлены специфические нуклеиновые кислоты (ДНК или РНК) у 118 больных из 120 обследовавшихся (98,3%). Обнаруженные маркеры генома респираторных вирусов принадлежали к 7 нозологическим формам, диагностированные в виде моноинфекций у 65 (54,1%) детей и у 53 (44,2%) — в виде микст-инфекций (табл. 1, 2).

Следует обратить внимание на то, что кроме гриппа, риновирусной, аденовирусной и РС-инфекции, у 42 (35%) наблюдавшихся нами детей верифицировались метапневмовирусная и бокавирусная инфекции (в варианте моно- и микст-инфекции), с некоторым преобладанием последней (рис. 1, 2).

Особенностью наблюдавшихся 42 детей (21 — с метапневмовирусной и 21 — с бокавирусной инфекцией) являлось то, что у 24 из них заболевание протекало в варианте стенозирующего ларингита с явлениями стеноза 1 степени с одинаковой частотой при обеих инфекциях, в то время как стеноз гортани 2 степени развивался чаще у больных с метапневмовирусной инфекцией.

У 8 детей (1 с HMPV- и 7 с HBoV-инфекцией) был ларинготрахеобронхит; у 3 (1 с моно-, — 2-х с микст-HMPV и 1 с HBoV) был обструктивный бронхит; у 1 ребенка с бокавирусной инфекцией заболевание протекало с симптомами гастроэнтерита, при котором исключалась ротавирусная инфекция. В виду малочисленности выборки по каждому выделенному возбудителю бокавирусной и метапневмовирусной инфекций в группах детей, принимавших Кагоцел® или получавших плацебо, сделать выводы о влиянии препарата Кагоцел® в сравнении с плаце-



**Рисунок 1.** Варианты ОРВИ бокавирусной и метапневмовирусной этиологии, по данным МДГКБ и ИКБ №1 (n = 42)

**Таблица 3.** Распределение больных с выделенными моно- и микст-метапневмовирусной и бокавирусной инфекциями по группам терапии

КАГОЦЕЛ (n = 18)				ПЛАЦЕБО (n = 24)			
HMPV (n = 8)		HBoV (n = 10)		HMPV (n = 13)		HBoV (n = 11)	
Моно (n = 3)	Микст (n = 5)	Моно (n = 4)	Микст (n = 6)	Моно (n = 6)	Микст (n = 7)	Моно (n = 5)	Микст (n = 6)

бо на течение этих заболеваний не представляется возможным (табл. 3).

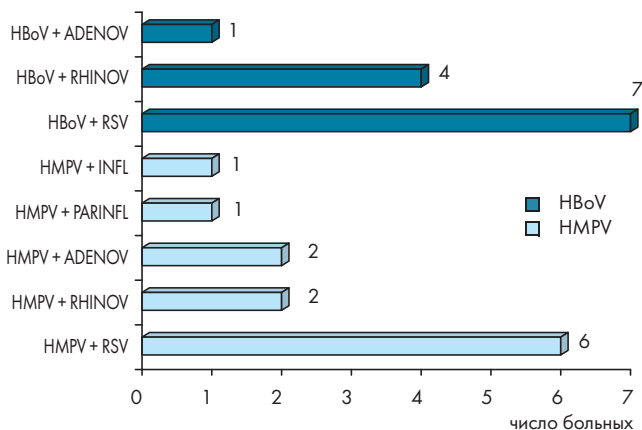
Сопоставляя данные длительности течения основных симптомов заболевания в группе детей с гриппом и ОРВИ, которые получали Кагоцел® (n = 60), с данными группы детей, принимавших плацебо (n = 60), следует отметить, что у детей, получавших Кагоцел®, независимо от этиологии выделенных вирусов, достоверно быстрее купировались лихорадка и признаки интоксикации, сокращалась длительность катарального и воспалительного синдромов со стороны верхних и нижних дыхательных путей по сравнению с группой плацебо. У пациентов, получавших препарат Кагоцел®, продолжительность кашля и гиперемии ротоглотки была существенно короче, чем в группе сравнения [25–26]. Кагоцел® оказывал положительное влияние на сроки купирования синдрома крупа. Признаки стеноза гортани 1 степени достоверно быстрее ликвидировались у больных испытываемой группы по сравнению с пациентами группы сравнения [25–26]. Препарат хорошо переносился детьми, не было зарегистрировано побочных эффектов у детей. Применение Кагоцела® вне зависимости от этиологии заболевания сокращает сроки пребывания в стационаре. Препарат рекомендован для применения в педиатрической практике для лечения указанных вирусных инфекций.

Таким образом, врачу педиатру надо помнить, что в структуре ОРВИ у детей в возрасте 2–6 лет кроме часто встречающихся вирусов гриппа, аденовирусов, риновирусов, высока роль метапневмовирусной и бокавирусной инфекций. Большой интерес представляет собой возможность продолжения изучения этих инфекций: зависимость выявления их циркуляции от времени года, выделение более четких диагностических симптомов для врачей клиницистов,

изучение влияния терапии разными противовирусными препаратами на течение заболевания и многое другое.

## Литература /References:

1. 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 // *Nat. Med.* — 2001. — 7 : 719–724.
2. Hamelin M.E., Abed Y., Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses // *Clin Infect Dis.* — 2004. — 38 : 983–990.
3. Vicente D., Montes M., Cilla G. et al. Differences in clinical severity between genotype A and genotype B human metapneumovirus infection in children // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — 15: e111–e113.
4. Bastien N., Liu L., Ward D. et al. Genetic variability of the G glycoprotein gene of human metapneumovirus // *J. Clin. Microbiol.* — 2004. — V. 42. — P. 3532–37.
5. Wilkesmann A., Schildgen O., Eis-Hubinger A.M. et al. Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections // *Eur J. Pediatr.* — 2006. — V. 165 (7). — P. 467–75.
6. Williams J.V., Wang C.K., Yang C.F., Tollefson S.J., House F.S. The role of HMPV in upper respiratory tract infection in children: a 20 year experience // *J. Infect. Dis.* — 2008. — V. 193 (3). — P. 387–95.
7. Jartti T., van den Hoogen B.G., Garofalo R.P. et al. Metapneumovirus and acute wheezing in children // *Lancet.* — 2002. — 360 : 1393–1394.
8. David P., Hirschwerk D., Goldberg S., Ginocchio C. Acute Pericarditis Caused by Human Metapneumovirus // *Infectious Diseases in Clinical Practice.* — 2009. — 17 (4) : 283–285.
9. Schildgen O., Glatzel T., Geikowski T. et al. Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient // *Emerg Infect Dis.* — 2005. — 11 (3) : 467–470.
10. Leung J., Esper F., Weibel C., Kahn J.S. Seroepidemiology of human metapneumovirus (hMPV) on the basis of a novel enzyme-linked immunosorbent assay utilizing hMPV fusion protein expressed in recombinant vesicular stomatitis virus // *J. Clin. Microbiol.* — 2005. — 43 : 1213–1219.
11. Vargas S.O., Kozakewich H.P., Perez-Atayde A.R., McAdam A.J. Pathology of human metapneumovirus infection: insights into the pathogenesis of a newly identified respiratory virus // *Pediatr. Dev. Pathol.* — 2004. — V. 7. — P. 478–486.
12. Liu Y., Haas D.L., Poore S., Isakovic S., Gahan M., Mahalingam S., Fu Z.F., Tripp R.A. Human metapneumovirus establishes persistent infection in the lungs of mice and is reactivated by glucocorticoid treatment // *J. Virol.* — 2009. — V. 83 (13). — P. 6837–48.
13. Guerrero-Plata A., Kolli D., Hong C., Casola A., Garofalo R.P. Subversion of pulmonary dendritic cell function by paramyxovirus infections // *J. Immunol.* — 2009. — V. 182 (5). — P. 3072–83.
14. 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.
15. Allander T., Tammi M.T., Eriksson M. et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2005. — 102 : 12891–12896.
16. Lusebrink J., Wittleben F., Schildgen V., Schildgen O. Human Bocavirus — Insights into a Newly Identified Respiratory // *Viruses.* — 2009. — 1 : 3–12.



**Рисунок 2.** Сочетание респираторных вирусов у больных с микст бокавирусной и метапневмовирусной инфекциями (n = 24)

17. Швеи Е.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей: Автореф. дисс. к. м. н. — Москва, 2009.  
Shvets E.Yu. *Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti i diagnostika bokavirusnoy infektsii u detey* [Clinical and epidemiological features and diagnosis of infection in children bokavirusnoy]: Avtoref. diss. k. m. n. — Moskva, 2009. (In Russ.)
18. Lau S.K., Yip C.C., Que T.L. et al. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong // *Infect. Dis.* — 2007. — V. 196. — № 7. — P. — 986—993.
19. Lee J.I., Chung J.Y., Han T.H. et al. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis // *J. Infect. Dis.* — 2007. — V. 196. — № 7. — P. — 994—997.
20. Kozulina I.S., Isaeva E.I., Samsygina G.A. Human Metapneumovirus and Human Bocavirus in hospitalized Russian children with acute respiratory infection. 4th Europaediatrics 2009. — Abstract: R279.
21. Chung J.Y., Han T.H., Kim J.S. et al. Th1 and Th2 cytokine levels in nasopharyngeal aspirates from children with human bocavirus bronchiolitis // *J. Clin. Virol.* — 2008. — 43 (2) : 223—5.
22. Tozer S.J., Lambert S.B., Whitley D.M. et al. Detection of human bocavirus in respiratory, fecal, and blood samples by real-time PCR // *J. Med. Virol.* — 2009. — 81 (3) : 488—93.
23. Вартамян Р.В., Швецова Ю.В., Бунин С.В. и др. Бокавирусная инфекция у детей раннего возраста // *Детские инфекции.* — № 3. — 2010. — С.10—14.
- Vartanyan R.V., Shvetsova Yu.V., Bunin S.V. i dr. [Bokavirusnaya infection in infants] // *Detskie Infektsii.* — № 3. — 2010. — С. 10—14. (In Russ.)
24. Осидак Л.В., Головачева Е.Г. Препараты интерферона и его индукторы при гриппе и ОРВИ у детей // *Детские инфекции.* — 2010. — Т. 9. — № 1. — С. 35—40.  
Osidak L.V., Golovacheva E.G. [Drugs interferon and its inducers with influenza and acute respiratory infections in children] // *Detskie Infektsii.* — 2010. — Т. 9. — № 1. — С. 35—40. (In Russ.)
25. Вартамян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями // *Детские инфекции.* — 2011 (1). — 36—41.  
Vartanyan R.V., Sergeeva E.M., Cheshik S.G. [Assessment of therapeutic efficacy Kagotsel in infants and preschool children with acute respiratory viral infections] // *Detskie Infektsii.* — 2011 (1). — 36—41. (In Russ.)
26. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // *Педиатрическая фармакология.* — 2012. — 1 (9). — 81—89.  
Harlamova F.S., Uchaykin V.F., Kladova O.V., Sergeeva E.M., Nesterenko V.G. [Clinical and prophylactic efficacy of interferon induc-tor with SARS in children of preschool age] // *Pediatricheskaya Farmakologiya.* — 2012. — 1 (9). — 81—89. (In Russ.)

## Клиническая характеристика инвазивных пневмококковых заболеваний у детей в Узбекистане

Т. А. ДАМИНОВ, Л. Н. ТУЙЧИЕВ, Н. У. ТАДЖИЕВА, Г. К. АБДУХАЛИЛОВА

НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз, Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

С января 2008 г. по декабрь 2013 года проводилось исследование больных детей в возрасте от 3 мес. до 14 лет с гнойным менингитом ( $n = 210$ ) и пневмонией ( $n = 265$ ), госпитализированных в специализированные стационары г. Ташкента. Материалом для исследования являлись кровь, ликвор, плевральная жидкость. От 210 больных детей гнойными менингитами выделены 98 (46,6%) культур *S. pneumoniae*, от 265 больных пневмонией выделено 37 (13,9%) культур *S. pneumoniae* (из крови 33 штамма, плевральной жидкости 4 штамма). Установлено, что сохраняется высокая чувствительность 94,8% изолятов *S. pneumoniae* к пенициллину. Рекомендуется рациональное использование макролидов при лечении инвазивных пневмококковых заболеваний у детей, учитывая распространение штаммов *S. pneumoniae*, нечувствительных к препаратам этих групп. Выявленные серотипы пневмококков входят в состав современных пневмококковых вакцин, что вполне обосновывает необходимость внедрения в календарь профилактических прививок Республики Узбекистан вакцинацию детей против пневмококковой инфекции.

**Ключевые слова:** инвазивные пневмококковые заболевания, пневмококк, серотипы, антибиоткорезистентность, дети

### Clinical Profile of Invasive Pneumococcal Diseases at Children in Uzbekistan

T. A. Daminov, L. N. Tuychiev, N. U. Tadjieva, G. K. Abdukhalilova

Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases MoH RUZ, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

From January 2008 to December 2013, a study was conducted of children patients (between the ages of 3 months to 14 years) with purulent meningitis ( $n = 210$ ) and pneumonia ( $n = 265$ ) admitted to specialized hospitals of Tashkent city. The material for the study were the blood, cerebrospinal fluid, pleural fluid. Of the 210 patients with purulent meningitis 98 (46.6%) cultures of *S. pneumoniae* were isolated, of 265 patients with pneumonia 37 (13.9%) cultures of *S. pneumoniae* were isolated (33 strains from the blood, 4 strains from pleural fluids). It has been found that there is a high sensitivity of the isolates of *S. pneumoniae* (94.8%) to penicillin. It is recommended to rationally use macrolides in the treatment of invasive pneumococcal diseases in children, given the spread of strains of *S. pneumoniae*, resistant to the drugs of these group. Identified pneumococcal serotypes are included in the pneumococcal vaccines, which quite justifies the need to introduce preventive vaccination in the schedule of vaccination of children against pneumococcal diseases in the Republic of Uzbekistan.

**Keywords:** invasive pneumococcal diseases, pneumococci, serotypes, antibacterial susceptibility, children

**Контактная информация:** Таджиева Нигора Убайдуллаевна — к. м. н., доцент, с. н. с. НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний; (+99891)165-49-43; nigora1973@list.ru

Tadjieva Nigora Ubaydullaevna — PhD, Senior scientist, Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases; (+99891)165-49-43; nigora1973@list.ru

УДК 616.94-022

*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*, пневмококк) является одним из частых возбудителей внебольничной пневмонии, менингитов, бактериемии и острого

среднего отита у детей и взрослых. По данным ВОЗ, во всем мире ежегодно регистрируется около 155 млн случаев внебольничной пневмонии и примерно 1,4 млн