

© С.Б.ЯЦЫШИНА, 2017

*С.Б.Яцышина*

## **ПНЕВМОВИРУСЫ В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА**

Центральный НИИ эпидемиологии, Москва

В обзоре даны современные сведения о строении, генетическом разнообразии и факторах патогенности пневмовирусов — респираторно-синцитиального вируса человека (РС-вируса) и метапневмовируса человека, в связи с образованием нового семейства *Pneumoviridae* по решению международного совета по таксономии вирусов в 2016 году. Представлены результаты собственных клинико-эпидемиологических исследований в сравнении с данными литературы. Выявлена цикличность циркуляции РС-вируса. Проведено сравнение клинико-эпидемиологических характеристик данных инфекций. Показана лидирующая роль РС-вируса при ОРВИ детей и значимость метапневмовируса как этиологического агента респираторной инфекции взрослых. Подчеркивается важная роль обоих вирусов в развитии инфекций нижних отделов дыхательных путей. Проанализированы факторы, способствующие широкой распространенности РС-вируса у больных ОРЗ детей. Рассмотрены аспекты профилактики данных инфекций.

Журн. микробиол., 2017, № 6, С. 95—105

Ключевые слова: респираторная инфекция, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, эпидемиология

*S.B. Yatsyshina*

## **PNEUMOVIRUSES IN HUMAN INFECTIOUS DISEASES**

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

This review presents the actual data about structure, genetic diversity and pathogenicity factors of human respiratory syncytial virus (hRSv) and human metapneumovirus — which are the members of new *Pneumoviridae* family, according to updated taxonomy accepted by the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) in 2016. The results of own epidemiological and clinical studies are presented in comparison with literature data. Cyclic recurrence of hRSv circulation was revealed. The clinical and epidemiological characteristics of hRSv and hMPv infections were compared. The leading role of the hRSv in ARVI in children and the importance of hMPv as an etiological agent of respiratory infection in adults are shown. Significance of both viruses as the agents of the lower respiratory tract infections is emphasized. The factors contributing to the prevalence of the hRSv in children with ARI are analyzed. Prevention measures for these infections are considered.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 6, P. 95—105

Key words: respiratory infection, respiratory syncytial virus, metapneumovirus, epidemiology

Пневмовирусы — представители семейства *Pneumoviridae*, ранее принадлежавшие семейству *Paramyxoviridae*, включают наиболее значимые и широко распространенные возбудители инфекций дыхательных путей человека.

Выделение отдельного семейства и другие изменения таксономии произошли по решению Интернационального комитета по таксономии вирусов (ICTV) в 2016 году. Ниже представлена актуальная таксономия пневмовирусов, вызывающих ОРВИ человека.

Порядок	Mononegavirales	
Семейство	Pneumoviridae	
Род	Orthopneumovirus	Metapneumovirus
Вид	Human orthopneumovirus	Human metapneumovirus
Вирусы	Human respiratory syncytial virus (hRSv) (респираторно-синцитиальный вирус человека)	Human metapneumovirus (hMpv) (метапневмовирус человека)

Респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) впервые был изолирован в 1955 году, однако в силу его недостаточно эффективного роста в культуре клеток, детализированное изучение его генома стало возможным только с применением методов клонирования и секвенирования нуклеиновых кислот с 1980-х годов.

Метапневмовирус человека (hMpv) был открыт гораздо позднее — в 2001 году. Новый вирус был выделен от детей, имевших симптомы заболевания, сходные с РС-инфекцией, варьировавшие от заболевания верхних дыхательных путей до бронхоолита и пневмонии. Цитопатическое действие в культуре клеток также было сходным с РС-вирусом, однако имелись отличия в структуре генома и нуклеотидной последовательности, которые оказались родственны пневмовирусу птиц [49]. Открытый вирус получил название «метапневмовирус человека».

**Строение вириона и генома пневмовирусов.** Геном пневмовирусов представлен одноцепочечной несегментированной молекулой РНК отрицательной полярности. Вирион имеет оболочку, которая представляет собой фрагмент мембраны клетки хозяина. В оболочку вирусов встроены три трансмембранных поверхностных гликопротеина: большой гликопротеин G, белок слияния F и малый гидрофобный протеин SH (порин, формирующий ионные каналы). В отличие от большинства имеющих оболочку вирусов, пневмовирусы используют для проникновения в клетку не один белок, а два. Первый белок — гликопротеин (G) способствует присоединению вириона к клетке [35], а второй (поверхностный белок F) — обеспечивает слияние вирусной и клеточной мембран при нейтральных значениях pH [33]. Гемагглютинирующая и нейраминидазная активности у пневмовирусов отсутствуют.

Изнутри оболочка выстлана матриксом из белка M. Внутренность вириона заполнена спиралевидным нуклеокапсидом, образованным молекулой РНК, связанной с нуклеопротеином N и белками P и L. Нуклеопротеин N связывает вирусную РНК, защищая ее от действия РНКаз, и подготавливает матрицу для синтеза мРНК полимперазой L. Фосфопротеин P выполняет функцию ко-фактора полимеризации.

Гены в молекуле РНК располагаются последовательно, перемежаясь межгенными участками, содержащими сигнальную последовательность начала гена, и последовательность, сигнализирующую об окончании гена, за которой следует последовательность поли-У (обеспечивающая полиаденилирование мРНК). Кроме того, на 3' и 5'-концах генома расположены некодирующие лидерная и трейлерная последовательности, необходимые для репликации и

транскрипции. Каждая мРНК кодирует один протеин, за исключением гена M2, имеющего две перекрывающиеся рамки считывания, кодирующие протеины M2-1 и M2-2 [18]. Белок M2-1 выполняет функцию фактора транскрипции [17], а белок M2-2 — регулятора синтеза РНК [8]. Наличием уникального гена M2 пневмовирусы отличаются от представителей семейства Paramyxoviridae.

Вирионы РС-вируса, репродуцируемые в культуре клеток, представляют собой сферические частицы размером от 100 — 350 нм в диаметре и филаменты, имеющие диаметр 60 — 200 нм и длину до 10 мкм [27]. Белок слияния F и белок G формируют короткие (11 — 16 нм) поверхностные шипы. Вирионы метапневмовируса представляют собой плеоморфные частицы размером от 150 до 600 нм, сферические частицы имеют диаметр около 150 нм. Мембранная оболочка, также как и у РС-вируса, имеет шипы размером 13 — 17 нм.

Молекула РНК РС-вируса размером около 15200 п.н. содержит 10 генов и кодирует 11 белков в следующем порядке: 3' NS1-NS2-N-P-M-SH-G-F-M2-L [5]. Помимо структурных белков геном РС-вируса кодирует неструктурные протеины — протеины M2-1, M2-2, NS1 и NS2. Молекула РНК метапневмовируса размером от 13280 до 13378 п.н. включает 8 генов и кодирует 9 белков. В отличие от hRSv, она не имеет генов, кодирующих неструктурные белки NS1 и NS2, а оставшиеся гены расположены в другом порядке: F, G, SH, M, N, M2-1, M2-2, P и L [49].

**Генетическое разнообразие пневмовирусов.** На основании различий нуклеотидной последовательности выделяют два субтипа (или две антигенных группы А и В) РС-вируса, каждый из которых подразделяется на несколько генотипов. Оба антигенных варианта и их генотипы циркулируют одновременно и повсеместно [39]. Генотипирование проводится преимущественно на основании последовательности наиболее варибельного гена — G [14]. Филогенетический анализ показывает, что скорость мутаций генома РС-вируса субтипа А составляет  $6,72 \times 10^{-4}$  замен/сайт/год, субтипа В —  $7,69 \times 10^{-4}$  замен/сайт/год [4]. Мутации, главным образом инсерции, одного или более оснований урацила, происходят в межгенных и нетранслируемых областях. В кодирующей области спонтанные делеции зафиксированы в генах G и SH *in vitro* и в гене G — *in vivo* [51], и дубликации — в гене G [14]. Рекомбинации могут происходить, но, по-видимому, очень редки [44].

Среди циркулирующих метапневмовирусов также выделяют два генотипа — А и В, которые на основании варибельности генов G и F далее подразделяют на подгруппы A1, A2, A2a, A2b, B1 и B2 [50]. Филогенетический анализ показывает, что существующее сейчас генетическое разнообразие метапневмовирусов сформировалось за последние 30 — 100 лет [9, 54]. Скорость эволюции hMrv наиболее высока для гена G ( $3,5 \times 10^3$  замен/сайт/год) и ниже для генов N ( $9 \times 10^4$  замен/сайт/год) и F (от  $7,1 \times 10^4$  до  $8,5 \times 10^4$  замен/сайт/год) [9, 54].

Вопрос, существует ли ассоциация между тяжестью заболевания и определенным субтипом РС-вируса, все еще является предметом дискуссий [7]. Метапневмовирусы разных генетических групп вызывают сходные клинические формы заболевания [42].

**Факторы патогенности пневмовирусов.** Начало инфекции — проникновение пневмовирусов инициируется при взаимодействии поверхностных белков вирионов с рецепторами клеток хозяина. Рецепторами для прикрепления белка G РС-вируса служат гепарансульфаты и рецепторы хемокинов [29]. В

экспериментах *in vivo* показано, что РС-вирус проявляет тропизм главным образом к клеткам респираторного эпителия. Вирус выделяют из аспириатов из носоглотки, назо-фарингеальных мазков и жидкости бронхо-альвеолярного лаважа. Антигены вируса методом гибридизации *in situ* обнаруживают в трахее, бронхах, бронхиолах и альвеолах (альвеолярных пневмоцитах I и II типов) больных. Однако, по-видимому, тропизм более широк, поскольку РС-вирус может реплицироваться в трансформированных линиях клеток, полученных из легких, почек, печени, нервной ткани, кишечника, молочной железы и яичников [6]. Метапневмовирус в качестве рецепторов для взаимодействия с клеткой хозяина использует гепарансульфаты и интегрины [42].

После того, как произошло прикрепление вириона, белок F обеспечивает слияние вирусной и клеточной мембран и проникновение генома вируса в цитоплазму, где происходит транскрипция и репликация пневмовирусов.

В случае РС-вируса, белок F также способствует слиянию соседних инфицированных клеток, что приводит к образованию синцития. Благодаря этой особенности hRSv получил свое название — респираторно-синцитиальный вирус.

Цикл репликации хорошо изучен для РС-вируса на культуре клеток. Процесс занимает 10 — 12 часов, при этом в цитоплазме инфицированных клеток становятся заметными большие тельца включения — сайты синтеза белков и РНК, которые сформируют новое поколение вирионов [34].

Пневмовирусы вызывают деструкцию эпителия инфицированных клеток. Патоморфологические изменения при РС-инфекции заключаются в некрозе эпителиальных клеток, пролиферации эпителия бронхиол и его инфильтрации моноцитами, Т-клетками и нейтрофилами [28].

Патогенность пневмовирусов обусловлена рядом разнообразных механизмов. Неструктурные протеины NS1 и NS2 РС-вируса способны ингибировать апоптоз [2] и индукцию синтеза интерферона в ответ на инфекцию [46].

Для метапневмовируса показано, что протеин M2-2 не только выполняет функцию регулятора транскрипции и репликации, но и способен ингибировать сигнальные пути системы врожденного иммунитета хозяина [40]. Протеин G метапневмовируса может подавлять иммунитет хозяина посредством мимикрии под регуляторы выброса хемокинов [48].

**Клинико-эпидемиологические аспекты. Респираторно-синцитиальный вирус.** РС-вирус является ведущим этиологическим агентом острых инфекций дыхательных путей детей во всех странах мира [20, 36]. РС-вирус вызывает около 33 млн случаев инфекции нижних дыхательных путей у детей до 5 лет ежегодно, из которых для 10% случаев требуется госпитализация [36].

На основании данных систематического обзора статей, опубликованных в 1995 — 2015 гг., РС-вирус ассоциирован с 12 — 63% всех случаев острой респираторной инфекции; РС-инфекция составляет от 19 до 81% случаев ОРВИ тяжелого течения у детей, требующих госпитализации; 2 — 12 % больных РС-вирусной инфекцией нуждаются в интенсивной терапии [3].

Тяжесть течения заболевания и уровень госпитализаций увеличивается по мере снижения возраста больных детей. В США (сходная картина наблюдается в Канаде и в странах Европы) уровень госпитализации по поводу РС-инфекции составляет 3 на 1000 детей в возрасте до 5 лет и 12 — 19 на 1000 младенцев первого полугодия жизни, что в 3 раза выше аналогичных показате-

телей при гриппе для детей младшего возраста и в 6 — 8 раз для младенцев [21]. При тяжелой РС-инфекции летальность (по данным мета-анализа) в среднем составляет 0,62% (0,26 — 1,37%) для детей в возрасте до 5 лет и 0,66% (0,19 — 1,69 %) для детей младше 1 года [45].

Высокий риск развития тяжелой РС-инфекции имеется у недоношенных детей, особенно имеющих бронхо-легочную дисплазию, хронические заболевания легких, врожденные пороки развития сердца и других органов [21, 23, 47], тем не менее, большинство случаев тяжелой РС-инфекции наблюдается у ранее здоровых младенцев нормального срока гестации [21, 23].

Около половины детей, перенесших РС-инфекцию на первом году жизни, могут повторно заболеть на втором году жизни или позднее, однако второй эпизод заболевания почти всегда характеризуется менее тяжелым течением [21].

Среди госпитализированных по поводу РС-вирусной инфекции нижних дыхательных путей детей в возрасте до 2 лет в 50 — 90% случаев диагностируется бронхолит, в 5 — 40% пневмония [38]. У детей старше года нередко диагностируется бронхиальная астма [23]. Клиническая картина при РС-инфекции у детей может напоминать грипп. Активное выявление с февраля 2010 г. по август 2011 г. в ряде стран (Австралии, Бразилии Колумбии, Коста-Рике, Мексике, Филиппинах, Сингапуре и Таиланде) случаев РС-инфекции у детей в возрасте от 6 месяцев до 10 лет среди эпизодов заболевания, имевших симптоматику гриппа, показало, что такие случаи составляли 9,7% [37].

У взрослых также регистрируются случаи РС-инфекции, которая может тяжело протекать у пожилых и ослабленных сопутствующей хронической соматической патологией людей [16].

Инаппарантная форма РС-инфекции встречается редко [37]. У детей в отсутствии симптомов респираторной инфекции РС-вирус обнаруживается крайне редко (0,5 — 2,6%) [1, 25, 26].

**Метапневмовирус человека.** Метапневмовирусная инфекция регистрируются по всему миру на протяжении всего года во всех возрастных группах [42].

Исследования сывороток крови на наличие специфических к метапневмовирусу антител демонстрируют их наличие у всех взрослых, достигших 25-летнего возраста, причем частота их выявления увеличивается с возраста 5 лет [41], что свидетельствует о его широкой распространенности.

Среди случаев острой инфекции верхних дыхательных путей у детей доля hMPV-инфекции различается в разные годы, составляя 1 — 15%, что ниже распространенности гриппа, парагриппа, РС-инфекции и аденовирусной инфекций [53].

hMPV обнаруживается у 5 — 20% детей в возрасте до 5 лет при заболеваниях нижних дыхательных путей [30, 52]. При hMPV-инфекции могут наблюдаться конъюнктивит, симптомы поражения ЖКТ, однако они встречаются редко [42], hMPV обнаруживается в жидкости среднего уха больных ОСО [41]. Реинфекция метапневмовирусом может происходить, но повторная инфекция, как правило, протекает легче первого эпизода и ограничивается поражением верхних дыхательных путей [41].

Эпидемиологические исследования в США свидетельствуют о том, что средний ежегодный уровень госпитализаций по поводу инфекций, ассоциированных с hMPV, составляет 1 на 1000 детей в возрасте до 5 лет, 3 на 1000

младенцев первого полугодия жизни и 2 на 1000 детей от 6 до 11 месяцев жизни [12].

Сообщения о заболевании hMrv-инфекцией взрослых среднего возраста относительно редки, однако у пожилых людей частота заболевания, вызванного hMrv, довольно высока, что позволяет отнести их к группе риска тяжелой инфекции [24]. Симптомы заболевания у пожилых сходны с РС-инфекцией [10]. Большинство пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, имеют сопутствующие хронические заболевания ССС или легких, тем не менее тяжелая hMrv-инфекция регистрируется и у иммунокомпетентных пожилых людей, не имеющих какой-либо хронической патологии [24].

Имеются сообщения о летальных исходах при метапневмовирусной инфекции у пациентов, перенесших до этого трансплантацию клеток костного мозга [11, 13]. Ряд исследователей сообщают о наличии ассоциации hMrv с обострением бронхиальной астмы у детей и взрослых, тогда как другие этого не подтверждают [41].

У здоровых детей РНК hMrv выявляется крайне редко (менее 1%) [1, 25, 26].

**Сравнение клинико-эпидемиологических особенностей инфекций, вызванных hRSv и hMrv.** С целью распространенности и сезонности циркуляции пневмовирусов нами проведено исследование в рамках мониторинга за возбудителями ОРВИ с помощью набора реагентов «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» (ЦНИИЭ, Москва) образцов клинического материала от 4241 больного ОРЗ, собиравшихся в различных ЛПУ г. Москвы на протяжении 2005 — 2016 годов ежемесячно и пропорционально заболеваемости. В месяцы наибольшей заболеваемости в совокупности обследованы от 431 до 633 пациентов, в месяцы меньшей заболеваемости — не менее 250, в летние месяцы, за исключением августа — от 30 до 100. Клинический материал включал мазки из носоглотки и ротоглотки (4167, 98,3%), мокроту или аспираты их трахеи при заболеваниях нижних дыхательных путей (74, 1,7 %).

Результаты представлялись в виде доли обнаруженного возбудителя в процентах относительно количества обследованных пациентов в каждом месяце. В данное исследование не был включен сезон пандемии гриппа в 2009 — 2010 гг., чтобы не исказить закономерности циркуляции респираторных вирусов во время стандартных эпидемических периодов.

Результаты исследования демонстрируют циркуляцию РС-вируса во все сезоны и месяцы, за исключением июля. Частота выявления РС-вируса была достоверно выше с декабря по январь и в апреле (25,1; 22,1 и 19,0% соответственно,  $p < 0,0001$ ) и минимальна в сентябре—октябре. Метапневмовирус встречался во все сезоны и месяцы. Заболеваемость hMrv была выше с сентября по январь с максимальной частотой его выявления в ноябре-декабре (4,8 — 4,4%) и в апреле (4,2%). Однако по сравнению с hRSv, hMrv обнаруживался значительно реже, за исключением июля и сентября, когда частота выявления обоих возбудителей достоверно не различалась (2,5% vs 0 и 3,9% vs 1,8%,  $p > 0,05$ ).

Анализ циркуляции hRSv, прослеженной нами в динамике, отразил более сложные особенности его эпидемической активности. В отдельные годы наблюдались подъемы эпидемической активности, когда hRSv встречался с высокой частотой на пике до 45 — 50% обследованных больных и спады до уровня 1%.

Возрастание частоты обнаружения RSV наблюдалось через год, чередуясь с «выпадением» следующего осеннего подъема заболеваемости: начало подъема наблюдалось с февраля—апреля каждого нечетного года и его окончание в феврале — апреле следующего четного года, после чего следовали «спокойные» по РС-инфекции с конца весны до середины зимы и снова подъем заболеваемости с февраля—апреля следующего нечетного года.

С целью изучения возрастных особенностей распространенности пневмовирусов больные были распределены на следующие возрастные группы: группа 1 (дети от 1 месяца до 1 года 11 месяцев, 0 — 1 лет, 1603 детей), группа 2 (от 2 лет до 5 лет 11 месяцев, 2 — 5 лет, 1706 детей), группа 3 (от 6 лет до 17 лет 11 месяцев, 6 — 17 лет, 783 детей) и группа 4 (взрослые, 149 человек).

РС-вирус превалировал у детей младше 6 лет, в группе детей до 2 лет его доля была максимальна (18,96% vs 13,95,  $p_{1-2}=0,0001$ ,  $p_{1-3}<0,0001$ ,  $p_{2-3}<0,0001$ ).

Метапневмовирусы обнаруживались во всех возрастных группах, однако с большей частотой у взрослых и детей 2 — 5 лет ( $p_{2-3}=0,0003$ ,  $p_{2-1}=0,002$ ,  $p_{4-3}=0,004$ ). Заслуживает внимания тот факт, что метапневмовирус у взрослых был вторым по частоте обнаружения после вируса гриппа А и встречался чаще, чем РС-вирус (6,7 vs 1,3%,  $p=0,02$ ). У детей младше 6 лет, напротив, РС-вирус превалировал над вирусом гриппа А ( $p<0,0001$ ) и обнаруживался гораздо чаще, чем hMPV, ( $p<0,0001$ ). Для возрастной группы 6 — 17 лет различия были меньше, но все же достоверными: из этих трех вирусов чаще обнаруживался вирус гриппа А, за ним следовал РС-вирус (4,7 vs 2,0,  $p_{hRSV/hMPV}=0,003$ ; 8,8 vs 4,7 vs 2,0,  $p_{Inf A/hRSV/hMPV}=0,001$ ).

Таким образом, можно заключить, что РС-вирус у больных детей встречается чаще, чем метапневмовирус, и напротив — метапневмовирус чаще, чем РС-вирус вызывает респираторную инфекцию у взрослых.

Анализ медицинской документации, доступной для 46% обследованных пациентов, показал, что как при РС-инфекции, так и при инфицировании hMPV с одинаковой частотой диагностировалась внебольничная пневмония (15 и 14% инфицированных) и острый бронхит (15 и 9%).

В силу своей широкой распространенности РС-вирус обнаруживался у 32,2% из 264 госпитализированных больных острым бронхитом детей. Еще чаще он встречался при обструктивном бронхите — у 36,4% из 259 детей, hMPV при этих нозологиях выявлялся гораздо реже — в 4,2 и 3,2% случаев.

Метапневмовирусная инфекция осложнялась острым отитом в 2,8% случаев, РС-инфекция — в 1,2%.

Однако наблюдались и различия в клиническом проявлении инфекций. Так, обструктивный бронхит чаще диагностировался при РС-инфекции, чем при hMPV-инфекции — у 16 и 6% инфицированных соответственно ( $p=0,0007$ ). При hMPV-инфекции ларинготрахеит встречался гораздо чаще, чем при РС-инфекции (26 vs 7%,  $p<0,0001$ ).

**Профилактика инфекций.** hRSV и hMPV инфекции являются антропонозами. Источником распространения инфекций служат больные люди. Специальных исследований не проводилось, однако очевидными являются аэрозольный механизм передачи возбудителя, реализующийся посредством воздушно-капельного, воздушно-пылевого, контактного и контактно-бытового путей передачи. Распространение возбудителя происходит, главным образом, посредством крупных капель респираторных секретов, в связи с чем,

для передачи инфекции требуется тесный или продолжительный контакт с больным. Кроме того, происходит инфицирование рук при контакте с загрязненными секретами больных, предметами и поверхностями с последующим переносом возбудителя на слизистые оболочки носа или конъюнктиву глаз.

Таким образом, основным средством профилактики служит выполнение гигиенических процедур, обеспечивающих чистоту рук, формирование навыков правильного поведения и использование средств противоаэрозольной защиты.

В 1960-х годах были предприняты попытки разработки цельно-вирионной инактивированной вакцины против РС-инфекции, однако вследствие ее низкого защитного эффекта и отягощения течения инфекции (госпитализации и летальные исходы у младенцев) при последующем инфицировании природным РС-вирусом, она не нашла применения в клинической практике [31, 32].

Основными нейтрализующими и протективными антигенами РС-вируса являются гликопротеины F и G. Протеин G hMrv, в отличие от РС-вируса, не содержит вирус-нейтрализующих и протективных эпитопов, эти свойства присущи только протеину F [43].

В настоящее время в качестве специфической профилактики РС-инфекции проводят ежемесячную (до 5 доз) пассивную иммунизацию гуманизированными моноклональными антителами IgG1 против нейтрализующих эпитопов протеина F, которая рекомендуется для детей, имеющих при рождении повышенный риск тяжелого течения инфекции и осложнений. Эта мера не предотвращает инфицирования и передачу инфекции, однако в сравнении с плацебо снижает на 55% уровень госпитализации по поводу РС-инфекции недоношенных младенцев (до 35 недели гестации) [21]. Средства специфической профилактики hMrv-инфекции не разработаны.

Инфекция, вызываемая пневмовирусами, регистрируется на протяжении всех сезонов года с преобладанием в циркуляции РС-вируса, для которого наблюдается цикличность. Практически не вызывая инapparантной инфекции, оба патогена вызывают ОРЗ как у детей, так и у взрослых. Однако нами отмечено, что hRSv имеет большее значение при заболевании детей, главным образом младше 6 лет, тогда как hMrv — взрослых. Представители нового семейства пневмовирусов, имея много общего в строении вирионов и структуре генома и обладая набором одинаковых факторов патогенности, вызывают клинически сходную инфекцию. Как при hRSv, так и hMrv-инфекции с практически одинаковой частотой диагностируется поражение нижних отделов дыхательных путей, что отражает их важную роль в этиологии ОРЗ. При инфекции, вызванной пневмовирусами, могут наблюдаться симптомы, сходные с гриппом, что требует дифференциальной лабораторной диагностики. В сравнении с hMrv, РС-вирус имеет дополнительные факторы патогенности, повышающие его вирулентность, что обуславливает более тяжелые заболевания и смертность младенцев. Помимо этого, отмечена более широкая распространенность РС-вируса в популяции детей, одной из причин которой может являться формирование нестойкого секреторного (IgA) иммунитета после перенесенной инфекции [15, 22], что способствует повторным эпизодам инфекции [19]. Уровень специфических антител к hRSv падает за год в 4 раза [19], что может объяснять зарегистрированную нами цикличность заболеваемости с интервалом между подъемами чуть меньше года. В условиях отсутствия



специфической профилактики, эффективно ограничивающей распространение возбудителей, необходимо большое значение уделять неспецифической профилактике данных инфекций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Яцышина С.Б., Спичак Т.В., Ким С.С., Воробьева Д.А., Агеева М.Р., Горелов А.В., Учайкин В.Ф., Покровский В.И. Выявление респираторных вирусов и атипичных бактерий у больных пневмонией и здоровых детей за десятилетний период наблюдения. Журнал педиатрии им. Сперанского. 2016, 95 (2): 43-50.
2. Bitko V., Shulyayeva O., Mazumder B. et al. Nonstructural proteins of respiratory syncytial virus suppress premature apoptosis by an NF-kappaB-dependent, interferon-independent mechanism and facilitate virus growth. *J. Virol.* 2007, 81 (4): 1786-1795.
3. Bont L., Checchia P.A., Fauroux B. et al. Defining the epidemiology and burden of severe respiratory syncytial virus infection among infants and children in Western Countries. *Infect. Dis. Ther.* 2016, 5 (3): 271-298.
4. Bose M.E., He J., Shrivastava S. et al. Sequencing and analysis of globally obtained human respiratory syncytial virus A and B genomes. *PLoS One.* 2015, 10(3): e0120098. Published online 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0120098.
5. Collins P.L., Dickens L.E., Buckler-White A. et al. Nucleotide sequences for the gene junctions of human respiratory syncytial virus reveal distinctive features of intergenic structure and gene order. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986, 83 (13): 4594-4598.
6. Collins P.L., Fearn R., Graham B.S. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2013, 372: 3-38.
7. Collins P.L., Graham B.S. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *J. Virology.* 2008, 82 (5): 2040-2055.
8. Collins P.L., Hill M.G., Cristina J. et al. Transcription elongation factor of respiratory syncytial virus, a nonsegmented negative-strand RNA virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996, 93 (1): 81-85.
9. de Graaf M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. et al. Evolutionary dynamics of human and avian metapneumoviruses. *J. Gen. Virol.* 2008, 89: 2933-2942.
10. Ditt V., Lusebrink J., Tillmann R. L. et al. Respiratory infections by HMPV and RSV are clinically indistinguishable but induce different host response in aged individuals. *PLoS One* 2011; 6: e16314.
11. Dokos C., Masjosthusmann K., Rellensmann G. et al. Fatal human metapneumovirus infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 2013, 15: 97-101.
12. Edwards K.M., Zhu Y., Griffin M.R. et al. New vaccine surveillance network. Burden of human metapneumovirus infection in young children. *New Engl. J. Med.* 2013, 368: 633-643.
13. Englund J.A., Boeckh M., Kuypers J. et al. Brief communication: fatal human metapneumovirus infection in stem-cell transplant recipients. *Ann. Intern. Med.* 2006, 144: 344-349.
14. Eshaghi A., Duvvuri V.R., Lai R. et al. Genetic variability of human respiratory syncytial virus A strains circulating in Ontario: a novel genotype with a 72 nucleotide G gene duplication. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e32807. 10.1371/journal.pone.0032807.
15. Falsey A.R., Singh H.K., Walsh E.E. Serum antibody decay in adults following natural respiratory syncytial virus infection. *J. Med. Virol.* 2006, 78: 1493-1497.
16. Falsey A.R., Hennessey P.A., Formica M.A. et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *New Engl. J. Med.* 2005, 352: 1749-1759.
17. Fearn R., Collins P.L. Role of the M2-1 transcription antitermination protein of respiratory syncytial virus in sequential transcription. *J. Virol.* 1999, 73 (7): 5852-5864.
18. Gould P.S., Easton A.J. Coupled translation of the second open reading frame of M2 mRNA is sequence dependent and differs significantly within the subfamily Pneumovirinae. *J. Virol.* 2007, 81 (16): 8488-8496.
19. Habibi M.S., Jozwik A., Makris S. et al. Mechanisms of severe acute influenza consortium investigators. Impaired antibody-mediated protection and defective IgA B-cell memory in experimental infection of adults with respiratory syncytial virus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015, 191: 1040-1049.

20. Haerskjold A., Kristensen K., Kamper-Jørgensen M. et al. Risk factors for hospitalization for respiratory syncytial virus infection: a population-based cohort study of Danish children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016, 35: 61-65.
21. Hall C.B. The burgeoning burden of respiratory syncytial virus among children. *Infect. Disord Drug. Targets.* 2012, 12:92-97.
22. Hall C.B., Walsh E.E., Long C.E. et al. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J. Infect. Dis.* 1991, 163:693-698.
23. Hall C.B., Weinberg G.A., Iwane M.K. et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *New Engl. J. Med.* 2009, 360: 588-598.
24. Hasvold J., Sjoding M., Pohl K. et al. The role of human metapneumovirus in the critically ill adult patient. *J. Crit. Care.* 2016, 31 (1): 233-237.
25. Jansen R.R., Wieringa J., Koekkoek S.M. et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *J. Clin. Microbiol.* 2011, 49: 2631-2636.
26. Jartti T., Jartti L., Peltola V. et al. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatr. Infect. Dis J.* 2008, 27: 1103-1107.
27. Jeffree C.E., Rixon H.W., Brown G. et al. Distribution of the attachment (G) glycoprotein and GM1 within the envelope of mature respiratory syncytial virus filaments revealed using field emission scanning electron microscopy. *Virology.* 2003, 306 (2): 254-267.
28. Johnson J.E., Gonzales R.A., Olson S.J. et al. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Modern Pathology.* 2007, 20 (1): 108-119.
29. Johnson S.M., McNally B.A., Ioannidis I. et al. Respiratory syncytial virus uses CX3CR1 as a receptor on primary human airway epithelial cultures. *PLoS Pathog.* 2015 Dec 11; 11(12):e1005318. doi: 10.1371/journal.ppat.1005318.
30. Kahn J.S. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006, 19: 546-557.
31. Kapikian A.Z., Mitchell R.H., Chanock R.M. et al. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am. J. Epidemiol.* 1969, 89 (4): 405-401.
32. Kim H.W., Canchola J.G., Brandt C.D. et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am. J. Epidemiol.* 1969, 89 (4): 422-434.
33. Lamb R.A., Jardetzky T.S. Structural basis of viral invasion: lessons from paramyxovirus F. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2007, 17 (4): 427-436.
34. Lifland A.W., Jung J., Alonas E. et al. Human respiratory syncytial virus nucleoprotein and inclusion bodies antagonize the innate immune response mediated by MDA5 and MAVS. *J. Virol.* 2012, 86 (15): 8245-8258.
35. Morrison T.G. The three faces of paramyxovirus attachment proteins. *Trends Microbiol.* 2001, 9 (3): 103-105.
36. Nair H., Nokes D.J., Gessner B.D. et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010, 375: 1545-1555.
37. Nolan T., Borja-Tabora C., Lopez P. et al. Prevalence and incidence of respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in children aged 6 months to 10 years with influenza-like illness enrolled in a randomized trial. *Clin. Infect. Dis.* 2015, 11 (60): 80-89.
38. Paes B.A., Mitchell I., Banerji A. et al. A decade of respiratory syncytial virus epidemiology and prophylaxis: Translating evidence into everyday clinical practice *Can Respir. J.* Published online. 2011, 18 (2): e10-e19.
39. Peret T.C., Hall C.B., Schnabel K.C. et al. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. *J. Gen. Virol.* 1998, 79 (Pt 9): 2221-2229.
40. Ren J., Wang Q., Kolli D. et al. Human metapneumovirus M2-2 protein inhibits innate cellular signalling by targeting MAVS. *J. Virol.* 2012, 86: 13049-13061.
41. Schildgen V., van den Hoogen B., Fouchier R. et al. Human metapneumovirus: lessons learned over the first decade. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011, 24 (4): 734-754.
42. Schuster J.E., Williams J.V. Human metapneumovirus. *Pediatr. Rev.* 2013, Dec; 34 (12): 558-565.

43. Skiadopoulos M.H., Biacchesi S., Buchholz U.J. et al. Individual contributions of the human metapneumovirus F, G, and SH surface glycoproteins to the induction of neutralizing antibodies and protective immunity. *Virology*. 2006, 345: 492-501.
44. Spann K.M., Collins P.L., Teng M.N. Genetic recombination during coinfection of two mutants of human respiratory syncytial virus. *J. Virol.* 2003, 77 (20): 11201-11211.
45. Stein R.T., Bont L.J., Zar H. et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Pulmonol.* 2017, 52 (4): 556-569.
46. Swedan S., Andrews J., Majumdar T. et al. Multiple functional domains and complexes of the two nonstructural proteins of human respiratory syncytial virus contribute to interferon suppression and cellular location. *J. Virol.* 2011, 85 (19): 10090-10100.
47. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch. Child.* 2009, 94: 99-103.
48. Tripp R.A., Jones L.P., Haynes L.M. et al. CX3C chemokine mimicry by respiratory syncytial virus G glycoprotein. *Nat. Immunol.* 2001, 2 (8): 732-738.
49. 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.
50. van den Hoogen B.G., Herfst S., Sprong L. et al. Antigenic and genetic variability of human metapneumoviruses. *Emerg. Infect. Dis.* 2004, 10: 658-666.
51. Venter M., van Niekerk S., Rakgantsa A. et al. Identification of deletion mutant respiratory syncytial virus strains lacking most of the G protein in immunocompromised children with pneumonia in South Africa. *J. Virol.* 2011, 85 (16): 8453-8457.
52. Williams J.V., Harris P.A., Tollefson S.J. et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *New. Engl. J. Med.* 2004, 350: 443-450.
53. Williams J.V., Wang C.K., Yang C.F. et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J. Infect. Dis.* 2006, 193: 387-395.
54. Yang C.F., Wang C.K., Tollefson S.J. et al. Genetic diversity and evolution of human metapneumovirus fusion protein over twenty years. *Virol. J.* 2009. 6:138. doi: 10.1186/1743-422X-6-138.

*Поступила 10.05.17*

Контактная информация: Яцышина Светлана Борисовна, к.б.н.,  
111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а, р.т. (495)974-69-46

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

*И.Г.Карнаухов<sup>1</sup>, Н.Б.Челдышова<sup>1</sup>, А.К.Гражданов<sup>1</sup>, А.А.Крицкий<sup>1</sup>,  
С.П.Заднова<sup>1</sup>, О.В.Кедрова<sup>1</sup>, А.В.Иванова<sup>1</sup>, В.П.Топорков<sup>1</sup>,  
Н.И.Смирнова<sup>1</sup>, А.Boiro<sup>2</sup>, S.Boimbali<sup>2</sup>, М.У.Boiro<sup>2</sup>, В.В.Кутырев<sup>1</sup>*

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СИТУАЦИИ ПО ХОЛЕРЕ НА ТЕРРИТОРИИ АФРИКИ И ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ**

<sup>1</sup>Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Россия; <sup>2</sup>Исследовательский институт прикладной биологии Гвинеи, Киндия, Гвинейская Республика

В настоящее время Африканский континент является одним из наиболее пораженных холерой регионов мира. Ежегодно холерой в Африке заболевают более 55 000 человек. В обзоре проведен сравнительный анализ эпидемических проявлений текущей пандемии, вызванной холерными вибрионами Эль Тор биовара, и шести предыдущих пандемий, вызванных холерными вибрионами классического биовара. Рассмотрены причины масштабного распространения холеры на Африканском континенте в современный период и проблемы ее профилактики.

Журн. микробиол., 2017, № 6, С. 105—113

Ключевые слова: холера, пандемия, эпидемия, эпидемические проявления, холерные вибрионы классического и Эль Тор биовара