

formed groups A1.1 (74% isolates) and A1.2 (20% isolates); a branch B-small, including 17% strains with medium degree homology 70%, 3 strains from which formed cluster and were identical.

For estimation of degree of prevalence of strains *M. tuberculosis* of genetic family Beijing in Tomsk oblast MIRU-codes strains from analyzed sample with strains codes of Beijing family were compared. It is established, that Beijing strains concern to isolates of groups A1.1 and A1.2 branches A, among which their share made not less than 48% with medium degree homology 75%. Directly in structure of strains of Beijing family it is allocated numerous (70% from the general number of Beijing strains) homogeneous subgroup with degree homology 92%. It is revealed, that drug-resistant variants of *M. tuberculosis* among Beijing strains meet in 18,6 times more often, than among not Beijing strains. Cluster of Beijing strains, common genotype of which strongly associated with multiple drug resistance ($p < 0,03$), was revealed on UPGMA dendrogram.

Литература

1. Вишневский Б.И. Фтизиобактериология сегодня и завтра // БЦЖ. 1999. № 3. С. 14, 15.
2. Марьяндышев А.О., Тунгусова О.С., Каугант Д. и др. Молекулярная эпидемиология микобактерий туберкулеза в Баренцевом регионе России и Норвегии // Проблемы туберкулеза. 2001. № 6. С. 17 – 19.
3. Мокеева А.В., Орешкова С.Ф., Попова А.Г. и др. Генетический полиморфизм клинических штаммов микобактерий туберкулеза, циркулирующих на территории Новосибирской области // Вестник РАМН. 2005. № 1. С. 20 – 23.
4. Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Оттен Т.Ф. и др. Генетическое маркирование полирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на Северо-Западе России // Проблемы туберкулеза. 1999. № 3. С. 39 – 41.
5. Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Лимещенко Е.В. Молекулярная эпидемиология туберкулеза // БЦЖ. 2000. № 3. С. 4 – 6.
6. Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Каюмова Э.Ю. и др. Экспрессия Apo-1 / FAs (CD95)-антигена на лимфоцитах периферической крови в норме, при туберкулезе легких и воздействии наркотоксикантов // Гематология и трансфузиология. 1999. Т. 4. № 2. С. 18 – 20.
7. Сивков А.Ю., Болдырев А.Н., Азаев М.Ш. и др. Определение причин распространения MDR-штаммов на основе анализа популяции рифампицин- и/или изониазидустойчивых изолятов *M. tuberculosis* // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2006. № 2. С. 20 – 24.
8. Скотникова О.И. Молекулярно-биологические методы во фтизиатрии // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005. № 8. С. 13 – 15.
9. Сурикова О.В., Войтих Д.В., Кузьмичева Г.А. и др. Дифференциация микобактерий туберкулеза семейства *W-Beijing*, распространенных на территории Российской Федерации, на основании VNTR-типирования // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2005. № 3. С. 23 – 29.
10. Тунгусова О.С., Марьяндышев А.О., Бьюне Г. и др. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза легких генотипа *Beijing* в местах лишения свободы Архангельской области // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2004. № 8. С. 35 – 41.
11. Тунгусова О.С., Марьяндышев А.О., Каугант Д.А. и др. Влияние лекарственной устойчивости на фитнес микобактерий туберкулеза генотипа *Beijing* // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005. № 8. С. 46 – 50.
12. Урсов И.Г. Эпидемиология туберкулеза и диспансеризация населения. – Новосибирск, 2003. – 182 с.
13. Хоменко А.Г. Современные представления о патогенезе туберкулеза // ПМЖ. 1998. Т. 6. № 17. С. 23 – 29.
14. Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г. и др. Генотипирование микобактерий, выделенных от больных туберкулезом из пенитенциарного учреждения // Проблемы туберкулеза. 2001. № 7. С. 60 – 62.
15. Cole S.T., Parkhill J., Barrell B. Deciphering the biology of *M. tuberculosis* from the complete genome sequence // Nature. 1998. V. 393. P. 537 – 544.
16. Escalante P., Ramaswamy S., Sanabria H. et al. Genotypic characterization of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Peru // Tuber. Lung Dis. 1998. V. 79. № 2. P. 111 – 118.
17. Feng C.G., Bean A.G.D., Hooi H. et al. Increase in gamma interferon-secreting CD8 p, as well as CD4 p, T-cells in lungs following aerosol infection with *Mycobacterium tuberculosis* // Infect. Immun. 1999. V. 67. P. 324 – 327.
18. Kapur V., Whittam T.S., Musser J.M. Is *Mycobacterium tuberculosis* 15,000 years old? // J. Infect. Dis. 1994. V. 170. № 5. P. 1348, 1349.
19. Narvskaya O., Otten T., Limeschenco E. et al. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by a strain of *Mycobacterium tuberculosis* *W-Beijing* family in St. Petersburg, Russia // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2002. V. 21. № 8. P. 596 – 602.
20. Raviglione M.C., Snider D.E. Jr., Koshi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of worldwide epidemic // JAMA. 1995. V. 273. P. 220 – 226.
21. Sharma S., Sharma M., Roy S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* induces high production of nitric oxide in coordination with production of tumour necrosis factor- α in patients with fresh active tuberculosis but not in MDR tuberculosis // Immunology and Cell Biology. 2004. V. 82. P. 432 – 446.

Эпидемиологические особенности новой респираторной инфекции – бокавируса человека

Т.Ю. Кондратьева

ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»

В сентябре 2005 года был описан новый вирус, принадлежащий к семейству *Parvoviridae* и получивший название – бокавирус человека (human Bocavirus, hBoV) [3]. Впервые его обнаружили в назофарингеальных аспиратах (НФА) детей, страдающих острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) [3].

Семейство *Parvoviridae* включает два подсемейства: *Parvovirinae*, поражающее позвоночных

животных, и *Densovirinae* – поражающее насекомых. Подсемейство *Parvovirinae* состоит из пяти родов: *Parvovirus*, *Erythrovirus*, *Dependovirus*, *Amdovirus* и *Bocavirus*. Наиболее хорошо изученным патогеном человека из подсемейства *Parvovirinae* является парвовирус B19, принадлежащий к роду *Erythrovirus* и вызывающий инфекционную эритему («пятую болезнь») у детей и артриты у взрослых,

а также водянку плода и спонтанные аборт [13]. Другие представители подсемейства *Parvovirinae*, выявленные у людей, – аденоассоциированные вирусы (род *Dependovirus*) и вирус PARV4, систематическое положение которого пока не определено, предположительно он будет выделен в отдельный род [20]. Аденоассоциированные вирусы не патогенны для человека.

Парвовирусы – мелкие безоболочечные однонитевые ДНК-содержащие вирусы, для них характерна икосаэдрическая форма вириона. С помощью электронной микроскопии установлено, что частицы hBoV имеют шестигранную форму, их размер составляет 25 нм [8], что полностью соответствует характеристикам семейства *Parvoviridae*.

Строение генома hBoV в значительной мере сходно со строением генома других представителей рода *Bocavirus*. 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) [3]. Наличие гена неструктурного протеина NP1 отличает *Bocavirus* от других представителей подсемейства *Parvovirinae*.

Выделяют два генетических кластера hBoV – ST1 и ST2, изменчивость выявлена в основном в области кодирования капсидных белков VP1/VP2 [3, 7, 10, 11, 23, 27, 30, 39, 53]. Консервативность самого вариабельного участка генома hBoV, VP1/VP2, – 97,2 – 100%, между кластерами ST1 и ST2 изменчивость представлена в основном консервативными заменами, сходство аминокислотных последовательностей составляет 99,7% [10, 39].

Для лабораторной диагностики hBoV большинством исследователей используется полимеразная цепная реакция (ПЦР). Метод обладает высокой специфичностью, чувствительностью, позволяет работать с любым типом клинического материала, а также с образцами, хранившимися в замороженном состоянии. Разработаны количественные методы на основе ПЦР [2, 24, 29, 31, 39, 40].

Помимо ПЦР для hBoV разработаны серологические методы идентификации, о применении методов иммуноферментного анализа и иммунофлюоресценции сообщений нет [14, 21].

До сих пор не удалось реплицировать вирус hBoV в культуре клеток, нет и животной модели бокавирусной инфекции, что существенно затрудняет изучение свойств вируса.

Бокавирус обнаружен на всех континентах. По большей части исследования проводились в развитых странах (США, Канада, Япония, Корея, Новая Зеландия, Австралия, страны ЕС, Израиль, Иордания); есть данные из Китая, Таиланда, Бразилии, Южной Африки [1, 2 – 7, 10, 11, 14, 16, 17, 19, 22 – 24, 27, 29, 30, 32, 34, 35, 38 – 40, 41, 42, 46, 47, 52, 53]. Связи заболеваемости с социальными факторами не отмечено.

Поиски hBoV проводились в основном в респираторном тракте у детей, страдающих ОРЗ как верхних, так и нижних дыхательных путей (НДП) [2 – 7, 11, 14, 16, 17, 19, 22 – 24, 29 – 32, 34, 35, 38 – 42, 46, 47, 52, 53]. Частота выявления hBoV в респираторном тракте при ОРЗ варьирует от 1,5 до 19%. Было установлено, что вирус обнаруживается в основном у детей до 5 лет [2 – 6, 11, 16, 17, 27, 32, 35, 40, 46, 52, 53]. Наименьшая частота выявления hBoV в респираторном тракте (1,5%) отмечена при исследовании назофарингеальных проб у пациентов (всех возрастов) с ОРЗ, у которых не были выявлены другие респираторные вирусы [6]. Наибольшая частота обнаружения hBoV (19%) – среди детей с экспираторной одышкой в возрасте до 15 лет [2]. Согласно данным T. Allander et al., в этой группе пациентов hBoV занимает четвертое место – после риновирусов, энтеровирусов и респираторно-синцитиального (РС) вируса и третье место – по данным J.Y. Chung et al. (после риновирусов и РС вируса) [12]. У детей при ОРЗ, требующем госпитализации, hBoV занимает по частоте выявления третье – четвертое место [4, 16, 17, 35, 52, 53].

Многими авторами отмечается сезонность выявления hBoV – подъем заболеваемости в зимние месяцы и спад или отсутствие летом, есть наблюдения о пике частоты выявления вируса осенью и/или весной [3 – 5, 12, 16, 17, 22, 23, 24, 27, 32, 35, 46, 52]. Сообщается и о равномерном круглогодичном выявлении hBoV [4, 6, 11, 34, 53].

Заметим, что при тестировании образцов, в которых не обнаружено других возбудителей, упускаются случаи микст-инфекции с участием исследуемого инфекционного агента, что может повлиять на частоту его выявления. Данные, полученные при наблюдении пациентов с определенными формами заболевания (например, ОРЗ НДП или ОРЗ с обструктивным синдромом), позволяют судить об участии исследуемого возбудителя в данной патологии, но не позволяют делать вывод о том, что именно он вызвал заболевание.

Выявляемость hBoV зависит также от чувствительности лабораторной диагностики. Все исследования, посвященные эпидемиологическим аспектам hBoV, проводились с использованием ПЦР. При этом чувствительность методов, разработанных для детекции hBoV, варьирует в пределах 5×10^2 – 1×10^4 копий генома в 1 мл клинического образца [2, 16, 29, 30, 39, 40] и зависит от ряда параметров: способа детекции продуктов амплификации, способа экстракции нуклеиновых кислот из клинического материала, подготовки исследуемых проб, что немаловажно при исследовании таких образцов, как НФА и мокрота.

В разных странах среди детей, обратившихся за медицинской помощью, вирус выявлялся в 3,1 – 18,3% случаев; среди детей, госпитализированных с ОРЗ НДП, – в 2,7 – 12,8%; при экспираторной одышке – в 11,3 – 19% случаев. По данным

исследований, в которых участвовали госпитализированные и амбулаторные пациенты (разных возрастов) с диагнозом «ОРЗ», частота выявления hBoV составляла 1,5 – 8,2% [6, 16, 35].

Все исследователи отмечают значительное число случаев инфекции hBoV при коинфекции другими вирусными возбудителями ОРЗ, в основном РС-вирусом, риновирусами и аденовирусами [2, 4, 11, 14, 16, 17, 19, 22, 24, 29, 30, 34, 35, 38, 41, 42, 46, 47, 52, 53]. Частота выявления hBoV при микст-инфекции, по разным данным, составляет 18 – 80% и зачастую превышает частоту выявления hBoV в отсутствие других вирусных агентов ОРЗ [4, 16, 17, 22, 30, 42, 46, 50]. Это обстоятельство вызывает сомнения у многих специалистов относительно патогенности hBoV. Однако следует отметить, что при обследовании детей и взрослых из контрольных групп без признаков ОРЗ hBoV обнаружен лишь в двух исследованиях из шести и в очень небольшом числе случаев (не более 1%) [2, 3, 16, 23, 34, 35].

Наиболее корректное исследование по выявлению hBoV среди разных групп населения было проведено в Таиланде [16]. Обследовались группы госпитализированных и амбулаторных пациентов с ОРЗ, а также группа лиц без симптомов ОРЗ. Все образцы были исследованы на присутствие 13-ти вирусных возбудителей ОРЗ, включая hBoV, независимо от выявления в них прочих возбудителей. Среди всех трех перечисленных категорий были выделены группы сходной численности, совпадающие по возрасту и дате обращения за медицинской помощью (дате обследования для бессимптомных лиц). Частота выявления hBoV при пневмонии среди пациентов всех возрастов составила 4,5% (из них 70% пришлось на детей в возрасте 1 – 4-х лет), среди амбулаторных пациентов с ОРЗ – 3,9% (70% – дети до 5 лет), в группе без симптомов ОРЗ – менее 1% (3 из 280). При пневмонии hBoV в составе микст-инфекций выявлен в 83% случаев, у амбулаторных пациентов с ОРЗ – в 90% случаев.

В связи с частым выявлением hBoV в составе микст-инфекций обсуждается возможная роль hBoV в качестве фактора, усугубляющего тяжесть заболевания [16, 33, 35]. Отмечается более тяжелое течение заболевания при сочетании риновирусной либо РС-вирусной инфекции с инфекцией hBoV [16, 24].

При анализе выявления hBoV в разных возрастных группах установлено, что вирус встречается преимущественно у детей до 5 лет [2 – 7, 11, 16, 17, 22, 27, 29, 30, 32, 34, 35, 40, 41, 46, 47, 52, 53]. Средний возраст пациентов с инфекцией hBoV составляет, по разным данным, от 8 до 24 месяцев. У взрослых пациентов с ОРЗ hBoV в респираторном тракте выявляют с существенно меньшей частотой, чем у детей [6, 30, 34, 35] либо не выявляют вовсе [3, 46]. J. Longtin et al. обнаружили ДНК hBoV у одного пациента 71 года из 126 (0,8%)

среди взрослых госпитализированных с пневмонией либо хронической обструктивной болезнью легких [30]; A. Manning et al. обнаружили ДНК hBoV у трех взрослых 50 – 65 лет (у двух – иммунодефицит), госпитализированных с ОРЗ [35]; F. Maggi et al. выявили ДНК hBoV у одной пациентки 31 года (с лимфомой) среди 84 пациентов с пневмонией, [34]; A. Fry et al. сообщают о выявлении ДНК hBoV у 4% пациентов старше 65 лет, госпитализированных с пневмонией, и о единичных случаях выявления hBoV среди пациентов с пневмонией в возрасте от 18 до 65 лет [16].

По результатам сероэпидемиологического исследования, проведенного в Японии, все дети к 6 годам имеют антитела к hBoV [14]. Было исследовано 204 образца сыворотки крови госпитализированных и амбулаторных пациентов шести госпиталей префектуры Хоккайдо (Япония). Возраст пациентов варьировал от недели до 41 года. Меньше всего серопозитивных (5,6%) оказалось среди детей 6 – 8 месяцев, с увеличением возраста доля серопозитивных возрастала, и к 6 годам все дети имели антитела к hBoV. В группе от 6 до 19 лет доля серопозитивных составила 100%, старше 19 лет – 94%. Большинство младенцев до 6 месяцев (74%) имели антитела к hBoV – вероятно, получив их от матери через плаценту.

Впервые бокавирус был обнаружен в НФА у детей, госпитализированных с ОРЗ [3]. Есть сообщения о преимущественном выявлении hBoV в респираторном тракте у детей с заболеваниями НДП [3, 4, 16, 17, 22, 35, 47, 52], другие не отмечают «склонности» вируса поражать именно НДП [6, 27, 53]. D. Gendrel et al. обнаружили hBoV у 7 из 50 (14%) детей с обострением астмы в возрасте от 2-х до 15 лет [18], при обследовании 22-х взрослых пациентов с обострением астмы hBoV не выявлен [34]. Обследование детей с ОРЗ НДП выявляет ДНК hBoV в 2,7 – 19% случаев [2, 12, 16, 29, 32], из них до 83% – в составе микст-инфекции с другими вирусными возбудителями ОРЗ.

Основные клинические проявления hBoV-инфекции – кашель, ринорея, повышение температуры тела; длительность госпитализации составляет в среднем 4 – 5 дней. При обследовании группы пациентов (247 человек) с экспираторной одышкой было показано, что клиническая картина при бокавирусной инфекции статистически значимо не отличается от таковой при экспираторной одышке, обусловленной другими респираторными вирусными инфекциями [2]. К аналогичному заключению пришли M. Kleines et al. на примере обследования группы детей до 3-х лет с ОРЗ НДП [24]. Гипоксия наблюдается у 30 – 57% госпитализированных пациентов с hBoV, патологические изменения на рентгенограмме – у 44 – 100% (в основном инфильтрат в перибронхиальной области либо в легких). Диарея отмечена у 11 – 29% hBoV-позитивных пациентов с ОРЗ [4, 23, 27, 34, 38, 40]. В небольшом проценте случаев при инфекции hBoV

отмечено развитие эритемы (6%) либо экзантемы в сочетании с признаками системной инфекции [4, 17, 38].

При использовании количественного метода детекции hBoV (ПЦР в режиме реального времени, РВ-ПЦР) вирус в респираторном тракте выявлен как в низкой, так и в очень высокой концентрации, разброс составляет $2 \times 10^2 - 2 \times 10^{11}$ геномных эквивалента в 1 мл образца; в респираторном тракте у большинства пациентов концентрация hBoV – около 5×10^4 ГЭ/мл [2, 16, 24, 27, 31, 39, 40]. Большинство авторов не отмечает связи между вирусной нагрузкой hBoV в респираторном тракте и тяжестью течения заболевания [16, 24, 29, 39, 40]. Небольшие вирусные нагрузки hBoV, часто наблюдаемые у детей при ОРЗ, могут быть свидетельством перенесенной ранее инфекции hBoV. В ряде случаев наблюдалось присутствие ДНК вируса в респираторном тракте в течение достаточно долгого времени (более 1 месяца) после эпизода острой инфекции [27].

Показано, что присутствие hBoV в НФА ассоциируется с экспираторной одышкой, выраженной в период обследования или имевшей место ранее (46% при hBoV против 16% при других вирусах) [2]. Такая связь прослежена только у пациентов с высокой вирусной нагрузкой hBoV в НФА. Сравнение проводилось среди пациентов, у которых инфекция была вызвана только одним вирусом. У всех 9 пациентов с бокавирусной инфекцией на рентгенограмме наблюдали интерстициальный инфильтрат [2]. На основании полученных данных сделан вывод об ассоциации высокой вирусной нагрузки hBoV в НФА с экспираторной одышкой у детей.

В 2007 году появились сообщения об обнаружении ДНК hBoV в фекалиях у детей с гастроэнтеритами, как правило, с существенно меньшей частотой, чем в респираторном тракте при ОРЗ (по данным: S.K. Lau et al. – 0,8%, M. Albuquerque et al. – 2,0%, J.I. Lee et al. – 2,1%) [1, 27, 28]. При выявлении hBoV в фекалиях частота коинфекции другими возбудителями составила 21,4 – 62,5% [1, 27, 28, 50]. Среди клинических проявлений при гастроэнтеритах, ассоциированных с hBoV, помимо диареи отмечены повышение температуры тела у 62 – 68% пациентов, рвота у 32 – 38%, ринорея и кашель у 25 – 56% [27, 28]. J.I. Lau et al. наблюдали у 7 пациентов в дополнение к гастроэнтериту ОРЗ НДП (3 пациента (12%) – пневмония, 4 пациента (16%) – бронхиолит) [27]. Респираторные пробы пациентов с гастроэнтеритами не были исследованы.

По данным D. Vicente et al., hBoV выявлен в фекалиях у 9,1% детей с острым гастроэнтеритом в отсутствие симптомов ОРЗ, при этом в НФА у детей с ОРЗ вирус был обнаружен в 7,7% случаев [50]. Все специалисты, проводившие параллельное обследование детей с ОРЗ и детей с гастроэнтеритами, отмечают совпадение по времени выяв-

ления hBoV в респираторном тракте у детей с ОРЗ и в фекалиях у детей с гастроэнтеритами [27, 50]. По результатам филогенетического анализа обе формы инфекции ассоциируются с одним генотипом вируса [27].

В фекалиях у детей с ОРЗ также выявлена ДНК hBoV [39]. Есть сообщения об обнаружении ДНК hBoV в фекалиях у 34 пациентов из 84, в НФА которых обнаружен вирус. При этом прослеживается связь между присутствием ДНК hBoV в фекалиях и вирусной нагрузкой в НФА: чем выше концентрация hBoV в НФА, тем выше вероятность присутствия hBoV в фекалиях (при обнаружении ДНК hBoV в фекалиях медианная концентрация вируса в НФА составила $7,2 \times 10^6$ копий/мл, при отсутствии – $1,3 \times 10^3$ копий/мл). Рассматриваются два возможных объяснения присутствия ДНК hBoV в фекалиях: репликация вируса в кишечном эпителии либо заглатывание вирусных частиц вместе с отделяемым из респираторного тракта. Тот факт, что присутствие hBoV в фекалиях наблюдалось чаще при высокой концентрации hBoV в НФА, свидетельствует скорее в пользу второй гипотезы. Однако вопрос этот требует специального изучения.

Есть сообщения, что у пациентов с ОРЗ НДП ДНК hBoV выявлена не только в респираторном тракте, но и в крови [2, 14, 16, 21, 27, 34, 39, 40]. R. Endo et al. наблюдали виремию hBoV у 4 пациентов с ОРЗ НДП одновременно с присутствием ДНК hBoV в НФА и нарастанием титра антител к hBoV в период реконвалесценции [14]. T. Allander et al. исследовали кровь в острой и реконвалесцентной фазах у 43 из 49 hBoV-позитивных по НФА пациентов с экспираторной одышкой [2]. ДНК hBoV обнаружена в сыворотке крови у 53% пациентов в острой фазе и у 19% – в период реконвалесценции. Концентрация ДНК hBoV в крови варьировала от $1,0 \times 10^3$ до $5,9 \times 10^5$ копий/мл, корреляции между количеством вируса в крови и в НФА не наблюдалось. K. Kantola et al. провели серологический анализ описанной выше группы пациентов [21]. Среди 49 hBoV-позитивных по НФА пациентов у 24 выявлены IgM к hBoV, у 29 – IgM либо нарастание титра IgG, у 36 пациентов – IgG к hBoV. Из 22 пациентов, у которых наблюдали нарастание титра IgG, 20 (91%) имели высокую вирусную нагрузку в НФА. Среди 9 пациентов, имеющих признаки первичной острой инфекции hBoV по результатам ПЦР (виремия, высокая нагрузка вируса в НФА, отсутствие других вирусных агентов), все 9 имели и серологические признаки первичной инфекции hBoV.

Обсуждается возможность системной инфекции hBoV по аналогии с другими парвовирусами [2, 14, 17, 21, 35, 33]. Аргументами в пользу этого предположения служат виремия и выявление hBoV в отсутствие других возбудителей у пациентов с признаками системной инфекции неясной этиологии [2, 14, 16, 17, 21, 38, 39, 40].

Принимая во внимание высокую консервативность ДНК hBoV, можно предположить, что иммунитет, сформировавшийся в результате перенесенной инфекции hBoV, будет эффективно защищать организм от повторного инфицирования. Отсутствие ассоциации hBoV с заболеваниями у взрослых иммунокомпетентных лиц [3, 6, 16, 23, 30, 34, 35, 46] и ранний возраст большинства пациентов, у которых обнаружен hBoV (средний возраст составляет 8–24 месяца), свидетельствуют в пользу такого предположения. По результатам сероэпидемиологического исследования, проведенного в Японии, все дети к 6 годам (100%) и практически все взрослые (96%) имеют антитела к бокавирусу [14].

Длительное присутствие малых концентраций вируса в респираторном тракте и выявление hBoV у пациентов при повторной госпитализации (интервал 1 – 6 месяцев) свидетельствуют о возможности формирования хронической инфекции hBoV [7, 16, 17, 25, 27]. M.L. Garcia-Garcia et al. описывают эпизод повторной госпитализации 2-х детей с ОРЗ [17]. Одна пациентка (3,5 года) была госпитализирована в стационар с ОРЗ дважды с интервалом в 5 месяцев (первый раз – с пневмонией, второй – с повышенной температурой и ринореей), оба раза в НФА обнаруживали ДНК hBoV. Другой пациент грудного возраста был госпитализирован трижды на протяжении 3-х месяцев с обострением астмы, все три раза в НФА обнаруживали ДНК hBoV, в двух из трех эпизодов отмечена ассоциация с другими респираторными вирусами. N. Bastien et al. также сообщают о случаях повторного выявления hBoV в НФ мазках у двух детей с интервалом в 131 и 154 дня [7]. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей показал, что в одном случае у пациента выявлен один и тот же вирус, в другом случае вирус принадлежал к разным генетическим кластерам. Первый эпизод можно отнести к свидетельствам формирования хронической инфекции hBoV, второй может быть интерпретирован как повторное инфицирование другим генетическим вариантом вируса либо как мутирование вируса в процессе его персистенции в организме. M. Koskenvuo et al. наблюдали ДНК hBoV в фекалиях при каждом эпизоде острого гастроэнтерита (пять эпизодов госпитализации в течение шести месяцев) у пациента 2-х лет с лимфомой [25].

Известна длительная персистенция парвовируса B19. Несмотря на наличие защитных антител в крови, вирус может присутствовать в организме пожизненно, находясь под контролем иммунной системы [13]. Для hBoV такая возможность обсуждается, случаи пневмонии бокавирусной природы у пациентов с иммунодефицитами могли бы быть объяснены как непосредственным инфицированием hBoV, так и реактивацией вируса. A. Manning et al. с целью выявления парвовирусов hBoV, B19 и PARV4 изучили образцы аутопсийного материала

(лимфатические узлы, кровь, костный мозг, головной мозг) пациентов 21 – 89 лет, обследовав группы пациентов с нормальным иммунным статусом, ВИЧ-инфицированных до и в стадии СПИДа [36]. ДНК hBoV не была выявлена ни в одном из образцов – в отличие от B19 и PARV4, что свидетельствует против гипотезы о длительной персистенции hBoV.

Крайне интересные данные опубликованы в феврале нынешнего года J. Longtin et al. Авторы сообщают о выявлении hBoV в НФА в группе детей, госпитализированных для тонзиллэктомии и аденоидэктомии, при этом частота выявления hBoV у них самая высокая из всех отмеченных в литературе (43%) и значительно превышает частоту выявления hBoV среди детей с острой инфекцией дыхательных путей [30].

Заключение

Число работ, посвященных hBoV, продолжает расти. В целом создается впечатление об инфекции hBoV как о преимущественно респираторной; отмечены случаи сочетания респираторной и кишечной симптоматики при инфекции hBoV с преобладанием респираторных симптомов (до 29%), а также случаи выявления hBoV при гастроэнтеритах в сочетании с респираторными симптомами или без них (до 2,1%). К настоящему моменту большинство исследователей склоняются к мнению, что hBoV – возбудитель острых респираторных и, возможно, кишечных заболеваний у детей младшего возраста, преимущественно 0,5 – 2-х лет.

Отмечено повышение титра антител к hBoV в период реконвалесценции у пациентов с ОРЗ нижних отделов респираторного тракта при одновременном обнаружении ДНК hBoV в назофарингеальных мазках и в крови [14, 21]. Количественный метод детекции выявляет в респираторном тракте у некоторых пациентов вирус hBoV в очень высокой концентрации: до 10^8 – 10^{11} геномных эквивалентов вируса в 1 мл образца [2, 24, 29, 39]. Рентгенологические данные пациентов с инфекцией hBoV свидетельствуют о присутствии у них патологических изменений в легких [2 – 4, 16, 17, 23, 24, 26, 43]. Следует также отметить, что частота выявления hBoV в респираторном тракте у детей при ОРЗ с одышкой значительно выше, чем при ОРЗ легкого течения, что может свидетельствовать о способности hBoV-инфекции вызывать ОРЗ с одышкой [2, 38]. K. Kantola et al. на основе сопоставления результатов ПЦР и серологии показали связь первичной острой инфекции hBoV с одышкой у детей [21]. При исследовании контрольных групп без симптомов ОРЗ hBoV в респираторном тракте не выявлен в большинстве исследований либо выявлен в очень небольшом числе случаев (не более 1%) [2, 3, 16, 23, 34, 35]. Приведенные факты стали вескими аргументами в пользу патогенности hBoV.

Растущее число сообщений об этиологической структуре ОРЗ и ОКИ, указывающих на высокую

долю микст-инфекций, заставляет задуматься о роли отдельно взятых микроорганизмов в развитии респираторных и кишечных заболеваний. Использование современных высокочувствительных методов лабораторной диагностики, каким является РВ-ПЦР, привело к накоплению фактов, свиде-

тельствующих о полиэтиологической природе большого числа случаев ОРЗ и ОКИ, кроме того, есть данные о более тяжелом течении заболевания в случае микст-инфекций по сравнению с заболеваниями, вызванными теми же агентами в отдельности [16, 24, 44, 49].

Литература

- Albuquerque M., Rocha L., Benati F. et al. Human bocavirus infection in children with gastroenteritis // *Brasil. Emerg. Infect. Dis.* 2007. Nov. V. 13. № 11. P. 1756 – 1758.
- Allander T., Jartti T., Gupta S. et al. Human bocavirus and acute wheezing in children // *Clin. Infect. Dis.* 2007. V. 44. P. 904 – 910.
- Allander T., Tammi M. T., Eriksson M. et al. Cloning of human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005. V. 102. P. 12891 – 12896.
- Arden K.E., McErlean P., Nissen M.D. et al. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections // *J. Med. Virol.* 2006. V. 78. № 9. P. 1232 – 1240.
- Arnold J., Singh K., Spector S., Sawyer M. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital // *Clin. Infect. Dis.* 2006. V. 43. P. 283 – 288.
- Bastien N., Brandt K., Dust K. et al. Human bocavirus infection // *Canada. Emerging Infect. Dis.* 2006. V. 12. № 5. P. 848 – 850.
- Bastien N., Chui N., Robinson J.L. et al. Detection of human bocavirus in Canadian children in a 1-year study // *J. Clin. Microbiol.*, 2007. V. 45. № 2. P. 610 – 613.
- Brieu N., Gay B., Segondy M., Foulongne V. Electron microscopy observation of human bocavirus (HBoV) in nasopharyngeal samples from HBoV-infected children // *J. Clin. Microbiol.* 2007. V. 45. № 10. P. 3419 – 3420.
- Catalano-Pons C., Giraud C., Rozenberg F. et al. Detection of human bocavirus in children with Kawasaki disease // *Clin. Microbiol. Infect.* 2007. V. 13. № 12. P. 1220 – 1222.
- Chieochansin T., Chutinimitkul S., Payungporn S. et al. Complete coding sequences and phylogenetic analysis of human bocavirus // *Virus Research*. 2007. V. 129. P. 54 – 57.
- Chung J.Y., Han T.H., Chung K.K., Kim S.W. Bocavirus infection in hospitalized children, South Korea. *Emerg Infect Dis* // 2006. V. 12. № 8. P. 1254 – 1256.
- Chung J.Y., Han T.H., Kim S.W. et al. Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing // *J. of Med. Virol.* 2007. V. 79. № 8. P. 1238 – 1243.
- Corcoran A., Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19 // *J. Med. Microbiol.* 2004. V. 53. P. 459 – 475.
- Endo R., Ishiguro N., Kikuta H. et al. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture of Japan // *J. Clin. Microbiol.*, 2007. V. 45. № 10. P. 3218 – 3223.
- Fox J.D. Respiratory virus surveillance and outbreak investigation // *J. of Clin. Virol.* 2007. V. 40. (Suppl. 1). S24 – S30.
- Fry A., Lu X., Chittaganpitch M. et al. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand // *J. of Infect. Dis.* 2007. V. 195. P. 1038 – 1045.
- Garcia-Garcia M.L., Calvo Rey C., Pozo Sanchez F. et al. Human bocavirus infections in Spanish 0–14 year-old: clinical and epidemiological characteristics of an emerging respiratory virus // *An. Pediatr. (Barc)* 2007. V. 67. P. 212 – 219.
- Gendrel D., Guedj R., Pons-Catalano C. et al. Human bocavirus in children with acute asthma // *Clin. Infect. Dis.* 2007. V. 45. P. 404, 405.
- Hindiye M., Keller N., Mandelboim M. et al. High rate of human bocavirus and adenovirus co-infection in hospitalized Israeli children // *J. of Clin. Microbiol.* 2008. V. 46. № 1. P. 334 – 337.
- Jones M.S., Kapoor A., Lukashov V.V. et al. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome // *J. Virol.* 2005. V. 79. P. 8230 – 8236.
- Kantola K., Hedman L., Allander T. et al. Serodiagnosis of human bocavirus infection // *Clin. Infect. Dis.* 2008. V. 46. № 4. P. 547 – 549.
- Kaplan N., Dove W., Abu-Zeid A. et al. Human bocavirus infection among children // *Jordan. Emerg. Infect. Dis.* 2006. V. 12. № 9. P. 1418 – 1420.
- Kesebir D., Vazquez M., Weibel C. et al. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus // *J. Infect. Dis.* 2006. V. 194. № 9. P. 1276 – 1282.
- Kleines M., Scheithauer S., Rackowitz A. et al. High prevalence of human bocavirus detected in young children with severe acute lower respiratory tract disease by use of a standard PCR protocol and a novel real-time PCR protocol // *J. Clin. Microbiol.* 2007. V. 45. № 3. P. 1032 – 1034.
- Koskenvuo M., Möttönen M., Waris M. et al. Human bocavirus in children with acute lymphoblastic leukemia // *Eur. J. Pediatr.* Nov. 24 [epub ahead of print].
- Kupfer B., Vehreschild J., Cornely O. et al. Severe pneumonia and human bocavirus in adult // *Emerg. Infect. Dis.* 2006. V. 12. № 10. P. 1614 – 1616.
- 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.
- 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.
- Lin F., Zeng A., Yang N. et al. Quantification of human bocavirus in lower respiratory tract infections in China // *BioMed Central, Infectious agents and cancer* 2007, 2:3 (публикация доступна только в электронном варианте: <http://www.infectagentscancer.com/content/2/1/3>).
- Longtin J., Bastien M., Gilca R. et al. Human bocavirus infections in hospitalized children and adults // *Emerging Infect. Dis.* 2008. V. 14. № 2. P. 217 – 221.
- Lu X., Chittaganpitch M., Olsen S.J. et al. Real-time PCR assays for detection of bocavirus in human specimens // *J. Clin. Microbiol.* 2006. V. 44. № 9. P. 3231 – 3235.
- Ma X., Endo R., Ishiguro N. et al. Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections // *J. Clin. Microbiol.* 2006. V. 44. № 3. P. 1132 – 1134.
- Mackay I. Human bocavirus: multisystem detection raises questions about infection // *J. of Infect. Dis.* 2007. V. 196. P. 968 – 970.
- Maggi F., Andreoli E., Pifferi M. et al. Human bocavirus in Italian patients with respiratory diseases // *J. of Clin. Virol.* 2007. V. 38. P. 321 – 325.
- Manning A., Russell V., Eastick K. et al. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses // *J. of Infect. Dis.* 2006. V. 194. P. 1283 – 1290.
- Manning A., Willey S., Bell J.E., Simmonds P. Comparison of tissue distribution persistence and molecular epidemiology of parvovirus B19 and novel human parvoviruses PARV4 and human bocavirus // *J. Infect. Dis.* 2007. V. 195. P. 1345 – 1352.
- Mochizuku M., Hashimoto M., Hajima T. et al. Virologic and serologic identification of minute virus of canines (canine parvovirus type 1) from dogs in Japan // *J. Clin. Microbiol.* 2002. V. 40. P. 3993 – 3998.
- Monteny M., Niesters H.G., Moll H.A., Berger M.Y. Human bocavirus in febrile children, the Netherlands // *Emerg. Infect. Dis.* 2007. V. 13. P. 180 – 182.
- Neske F., Blessing K., Tollmann F. et al. Real-Time PCR for diagnosis of human bocavirus infections and phylogenetic analysis // *J. of Clin. Microbiol.* 2007. V. 45. № 7. P. 2116 – 2122.
- Qu X.W., Duan Z.J., Qi Z.Y. et al. Human bocavirus infection, People's Republic of China // *Emerg. Infect. Dis.* 2007. V. 13. № 1. P. 165 – 168.
- Redshaw N., Wood C., Rich F. et al. Human bocavirus in infants, New Zealand // *Emerg. Infect. Dis.* 2007. V. 13. № 11. P. 1797 – 1799.
- Regamey N., Frey U., Deffernez C. et al. Isolation human bocavirus from Swiss infants with respiratory infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007. V. 26. P. 177 – 179.
- Schenk T., Strahm B., Kontny U. et al. Disseminated bocavirus infection after stem cell transplant // *Emerg. Infect. Dis.* 2007. V. 13. № 9. P. 1425 – 1427.
- Semple M.G., Cowell A., Dove W. et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis // *J. Infect. Dis.* 2005. V. 191. P. 382 – 386.
- Shildgen O., Müller A., Simon A. Human bocavirus and gastroenteritis // *Emerg. Infect. Dis.* 2007. V. 13. № 4. P. 638.
- Sloots T., McErlean P., Speicher D. et al. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children // *J. of Clin. Virol.* 2006. V. 35. P. 99 – 102.
- Smuts H., Hardie D. Human bocavirus in hospitalized children, South Africa // *Emerg. Infect. Dis.* 2006. V. 13. P. 636, 637.
- Storz J., Leary J.J., Carlson J.H., Bates R.C. Parvoviruses associated with diarrhea in calves // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1978. V. 173. P. 624 – 627.
- Templeton K.E., Scheltinga S.A., van den Eeden W.C. et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction // *Clin. Infect. Dis.* 2005. V. 41. P. 345 – 351.
- Vicente D., Cilla G., Montes M. et al. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus // *Emerg. Infect. Dis.* 2007. V. 13. № 4. P. 636, 637.
- Vicente D., Cilla G., Montes M. et al. In response // *Emerg. Infect. Dis.* 2007. V. 13. № 4. P. 638, 639.
- Völz S., Schildgen O., Klinkenberg D. et al. Prospective study of human bocavirus infection in a pediatric university hospital in Germany 2005/2006 // *J. of Clin. Virol.* 2007. V. 40. P. 229 – 235.
- Weissbrich B., Neske F., Schubert J. et al. Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infections // *BioMed Central, Infectious Diseases* 2007. № 6. P. 109 (публикация доступна только в электронном варианте: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/6/109>).
- Williams J.V., Harris P.A., Tollefson S.J. et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children // *N. Engl. J. Med.* 2004. V. 350. P. 443 – 450.