

Бокавірус людини – новий інфекційний патоген в етіології гострих респіраторних захворювань

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) залишаються однією з актуальних проблем педіатрії та охорони здоров'я в цілому і становлять понад 90% всієї інфекційної патології у дитячого населення. Один із найпоширеніших діагнозів, який ставлять дітям в період з осені до весняного потепління – це ГРЗ та гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ). Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) відзначають, що ця група захворювань в останні роки має постійну тенденцію до збільшення. Соціальні причини, пов'язані з глобальним процесом постійного зростання урбанізації, більш тісні контакти людей практично в будь-якій точці земної кулі та посилення міжконтинентальних міграційних процесів сприяють повсюдному поширенню респіраторних захворювань. ГРЗ – загальна назва всіх захворювань, викликаних вірусами і бактеріями, що вражають органи дихання. ГРВІ ж включає тільки респіраторні вірусні інфекції. Як інформує МОЗ України, впродовж тільки лютого-березня 2014 року на грип та ГРВІ захворіло 279 966 осіб, із них 181 172 (64,7%) – діти віком до 17 років. Показник захворюваності на грип та ГРВІ (сумарно) серед населення України становив 61,6 на 10 тисяч населення.

Розвиток сучасних підходів та нових технологій у вірусології в останні роки дозволив виділити від хворих з ГРЗ та ідентифікувати нові, раніше невідомі респіраторні збудники. Так, відкриття методу ампліфікації нуклеїнових кислот відіграло революційну роль у медичній вірусології. Цей метод дозволив ідентифікувати цілий ряд нових респіраторних збудників вірусної природи,

І.В. Дзюблик, д. мед. н., професор;
О.В. Обертинська, к. мед. н. доцент;
Ю.О. Соломко; **С.О. Соловійов**, к. біол. н.
/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

в тому числі коронавіруси (NL-63, 229E, HKU-1, OC43), метапневмовірус людини (hMPV), бокавіруси людини (hBoV), які посіли одне з перших місць в етіології захворювань дихальних шляхів.

Бокавірус людини (human Bocavirus, HBoV) було виявлено в 2005 році у Швеції у дітей з гострою респіраторною інфекцією. В результаті аналізу організації генома новий ідентифікований вірус було віднесено до родини *Parvoviridae*, підродини *Parvovirinae*, роду *Bocavirus*. Рід *Bocavirus* об'єднує 2 віруси: бичачий парвовірус (bovine parvovirus, BPV) і вірус собак (minute virus of canines, MVC). Назва роду отримана в результаті комбінації перших двох букв «bo» зі слова «bovine» і «ca» зі слова «canine». Крім HBoV, патогенним для людини також є парвовірус B19, який викликає у людини хронічну гемолітичну анемію. Філогенетичний аналіз показав, що виділений вірус є новим представником родини парвовірусів (рис. 1).

Згодом HBoV було виявлено у 1,5–19% дітей Канади, Гонконгу, Нідерландів, Іспанії, Йорданії, Сполучених штатів Америки, Італії, Франції, Китаю, Кореї, Південної Африки з клінічними проявами ГРВІ та у близько 1% здорових дітей. Від того часу новий вірус стали пов'язувати із захворюваннями верхніх та нижніх дихальних шляхів дорослих та дітей.

У 2009 році отримано повідомлення від індійських вчених про виявлення у зразках фекалій дітей бокавірусу нового типу, названого HBoV-2, що згодом отримало підтвердження в роботах австралійських та японських вчених. У 2009 році в Австралії було відкрито третій бокавірус людини – HBoV-3. HBoV-4 вперше був ідентифікований також у 2009 році.

Через те, що HBoV були ідентифіковані та визнані як нові збудники не так давно, епідеміологічні та клінічні прояви захворювань, пов'язаних з цими вірусами, стають зрозумілими тільки зараз. Нові повідомлення про виявлення HBoV в матеріалах від хворих різних вікових груп на ГРВІ або гострі кишкові інфекції (ГКІ) надходили із багатьох штатів США, Таїланду, Японії, Гонконгу, Ірану, Німеччини, Нової Зеландії, Швейцарії, України. При цьому показники захворюваності людей на бокавірусну інфекцію в цих країнах коливаються у досить широких межах, а їх клінічні прояви характеризуються значним розмаїттям. Заслугує на пильну увагу і той факт, що HBoV дуже часто зустрічаються разом з іншими патогенами бактеріальної або вірусної природи.

HBoV є простими ДНК-вмісними вірусами розміром 18–26 нм, без суперкапсидної оболонки. Білкова оболонка (капсид) кубічного типу симетрії надає вірусній частці (віріону) сферичної форми. Проста будова бокавірусів забезпечує їм надзвичайно високу стійкість у навколишньому середовищі до дії різних фізико-хімічних чинників та органічних розчинників. За межами організму людини в навколишньому середовищі HBoV здатні тривало, протягом багатьох місяців, зберігати свою інфекційну активність. Віруси стійкі до прогрівання при температурі 56°C протягом 1 години, до перебування у кислому середовищі (рН 3,0). Бокавіруси людини стійкі до дії формаліну у концентрації 0,1%, органічних розчинників (хлороформу, спиртів, жовчі, трипсину), впливу фізичних методів інактивації.

Майже миттєво HBoV руйнуються при кип'ятінні, чутливі до обмеженої кількості дезінфектантів (гіпохлорид, глютаральдегід, формальдегід, в-пропіонлактон та деяких інших). У 0,5% розчині формаліну HBoV гинуть протягом 24 годин.

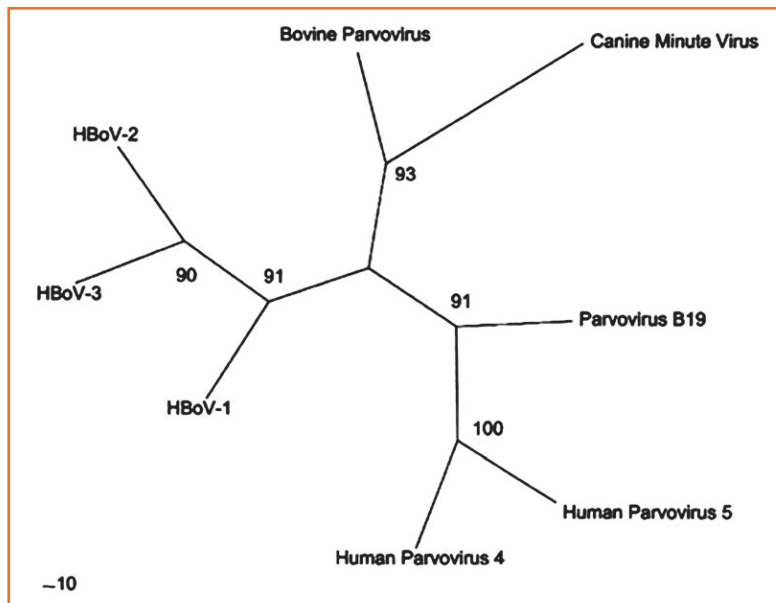


Рис. 1. Філогенетичний аналіз парвовірусу тварин та парвовірусу людини (Т. Allander, 2005)

Після відкриття HBoV-1 Т. Аландером було опубліковано понад 60 досліджень щодо ролі цього вірусу у виникненні та розвитку захворювань бронхолегеневої системи у дітей та дорослих. Більшість пацієнтів, що брали участь у цих дослідженнях, мали симптоми захворювань верхніх дихальних шляхів, у тому числі кашель (78,9%), гарячку (67,1%) і нежить (66,2%). Фарингіт і висипання зустрічалися рідко – в 11–13% випадків. Крім того, пацієнти, як правило, скаржилися на біль у вухах (рис. 2).

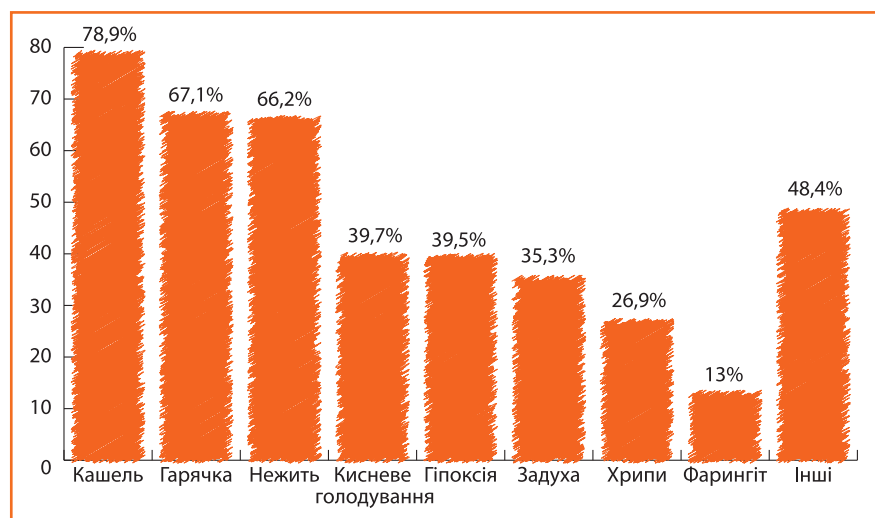


Рис. 2. Клінічні прояви бокавірусної інфекції, викликаной HBoV-1 (І.В. Дзюблик, О.В. Обертинська, 2013; О.В. Обертинська та ін., 2013)



Рис. 3. Вірусна етіологія ГРВІ серед дітей з обструктивним бронхітом та бронхіальною астмою в Україні (С.М. Руденко та ін., 2013)

В багатьох дослідженнях повідомлялося, що НВов-1 було виявлено у дітей, госпіталізованих із діагнозами ГРВІ, бронхіоліт, загострення бронхіальної астми, ринофарингіт, ларинготрахеїт, гострий бронхіт та утруднене дихання. Утруднене дихання було помічене у понад 50% дітей, у яких НВов-1 було визнано як єдиний збудник захворювання. Встановлено етіологічну роль НВов-1 у розвитку негоспітальної пневмонії у пацієнтів у Таїланді та Йорданії. Питома вага НВов-1 в етіологічній структурі ГРВІ серед дітей з обструктивним бронхітом (ОБ) та бронхіальною астмою (БА) в Україні за період 2011–2014 рр. становила близько 39,3% (рис. 3). У дітей обох груп було ідентифіковано 75% збудників вірусної етіології (таблиця). У пацієнтів з ОБ НВов-1 виявляли в 25% випадків, у пацієнтів з БА – у 58,4%. Відносний

Таблиця. Частота виявлення вірусів у дітей з обструктивним бронхітом та бронхіальною астмою в Україні (О.В. Обертинська, Ю.О. Бойко, 2014)

Виявлений збудник	Діти з обструктивним бронхітом (n=16)		Діти з бронхіальною астмою (n=12)	
	n	%	n	%
Бокавірус	4	25	7	58,4
Метапневмовірус	2	12,5	1	8,3
Респіраторно-синцитіальний вірус	2	12,5	–	–
Риновірус	1	6,25	1	8,3
Парагрип	2	12,5	–	–
Ко-інфекція (метапневмовірус та віруси парагрипу)	1	6,25	–	–
Не виявлено	4	25	3	25
Всього	16	100	12	100

ризик, тобто загострення БА у дітей, у 2,3 рази частіше були пов'язані з НВов-1 порівняно з хворими на ОБ (RR = 2,3; 95% CI 0,9–6,2).

Бокавірусну інфекцію було виявлено у пацієнтів з імунodefіцитом при респіраторних і шлунково-кишкових захворюваннях, у пацієнтів після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, у дітей з гострим лімфобластним лейкозом, у дорослих осіб з ВІЛ-інфекцією.

У нещодавній доповіді Т. Алландера було вказано на те, що геном ДНК НВов-1 було виявлено не тільки в носоглоткових змивах або мазках, але й у сироватці крові тяжкохворих дітей з респіраторною інфекцією, проте питання про наявність та тривалість віремії або реальну можливість контролювати вірусне навантаження в крові залишається відкритим. Можна зазначити також, що на сьогодні ще не встановлено тривалість інкубаційного періоду при респіраторній бокавірусній інфекції. Тривала наявність у респіраторному тракті малих концентрацій НВов та виявлення вірусу у пацієнтів при повторній госпіталізації з інтервалом в 1–6 місяців свідчать про можливість формування хронічної інфекції.

Найчастіше до основних клінічних проявів респіраторної бокавірусної інфекції відносяться: підвищення температури тіла (від 37,5° до 40,2°С), фарингіт, ринорея тривалістю від 2 до 23 днів, утруднене дихання та кашель. Важливо підкреслити, що на сьогоднішній день не описано жодного смертельного випадку, пов'язаного з НВов-1. Є повідомлення про те, що досить часто НВов-1 виявляється одночасно з ентеровірусами, риновірусами, респіраторно-синцитіальним вірусом (РС-вірусом), вірусами парагрипу, грипу, респіраторними аденовірусами та коронавірусами людини, метапневмовірусом (див. таблицю).

У багатьох дослідженнях показано, що у майже 25% пацієнтів, які мають НВов-1 респіраторні інфекції, реєструються симптоми ураження травного каналу (див. таблицю). Це діарея (14%), зневоднення, нудота, блювота (23,9%) та інші прояви, що свідчать про те, що НВов-1 уражає не тільки дихальні шляхи людини. Важливо підкреслити, що кількість НВов-1, що виявляється у фе-

каліях хворих, є значно меншою, ніж у зразках, відібраних з дихальних шляхів пацієнтів.

Подібно до досліджень при респіраторних захворюваннях, бокавіруси знаходять при ГКІ у дітей і дорослих разом з відомими кишковими патогенами вірусної та бактеріальної природи з рівнем ко-інфекції в межах 21–77,6%. До виявлених ко-патогенів належать норовіруси 1-го та 2-го типу, ротавіруси групи А, каліцівіруси людини, астровіруси, аденовіруси 40-го та 41-го типу, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Clostridium difficile*. Значно частіше у пацієнтів з гострим гастроентеритом зустрічається НВов-2. Клінічне значення НВов-3 та НВов-4 при ГКІ залишається нез'ясованим.

Джерелом збудника НВов хвора людина. Шляхами передачі НВов є повітряно-крапельний та аліментарний. НВов має повсюдне поширення, про що свідчать дані з різних країн світу. Інфекція, викликана вірусом НВов-1, була визнана у всьому світі як така, що спричиняє захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів. Можна стверджувати, що на сьогодні НВов-1 має поширення в 28 країнах світу на п'яти континентах.

Встановлено, що в етіологічній структурі ГРВІ населення Європи НВов-1 займає одне з перших місць. Так, за даними німецьких дослідників, захворювання, викликані НВов-1, посідають друге місце після РС-інфекції.

У Франції та Іспанії в етіологічній структурі ГРЗ за останні 2–3 роки НВов-1 поступається лише РС-вірусу та риновірусам. У Фінляндії НВов-1 посідає четверте місце після риновірусів, ентеровірусів та РС-вірусу. Бокавіруси виявлено у дітей та дорослих, у осіб віком від 10 діб життя та старших – до 71 року. Більшість НВов-1-позитивних зразків взято у дітей переважно у віці до 5 років.

Оцінюючи вікові особливості поширення бокавірусної інфекції серед дітей, важливо відмітити значну кількість серопозитивних дітей у віці до 2 місяців, що пов'язано з можливістю вертикальної передачі материнських антитіл. Встановлено, що подальше зниження частки інфікованих дітей спостерігається протягом перших 4–6 місяців життя, що, ймовірно, свідчить про зменшення титрів материнських антитіл класу IgG в організмі дити-

ни. Низький відсоток анти-НВов антитіл у дітей від 6 до 12 місяців корелює з популяційними дослідженнями, які показують, що діти у цьому віці мають більш високий ризик виникнення бокавірусної інфекції. У 5-річному віці більшість дітей вже зустрічалися з вірусом, перехворіли і мають антитіла проти НВов-1 та проти інших респіраторних вірусів, таких як РС-вірус, риновіруси, віруси грипу. Проте через труднощі культивування НВов-1 в умовах *in vitro* та за відсутності експериментальної моделі на лабораторних тваринах ще належить визначити, які саме антитіла забезпечують захист дитини від бокавірусної інфекції. Також важливо уточнити, чи будуть антитіла проти НВов-1 захищати від НВов-2, НВов-3 або НВов-4 – і навпаки. Вважається, що більшість захисних (вірус-нейтралізую-

Для бокавірусної інфекції (НВов-1) характерна сезонність. Сезонний підйом захворюваності на бокавірусну інфекцію, зумовлену НВов-1, у Північній півкулі відбувається на початку зими

чих) антитіл синтезуються у відповідь на бокавірусну інфекцію проти структурних білків VP1 і VP2, при цьому висока гомологія білків вірусного капсиду може створити перехресно реагуючі антитіла для всіх видів бокавірусу. Проте дослідження сероепідеміології інфекцій, викликаних збудниками НВов-2, НВов-3 і НВов-4, знаходяться на самому початку свого шляху.

Для бокавірусної інфекції (НВов-1) характерна сезонність. Сезонний підйом захворюваності на бокавірусну інфекцію, зумовлену НВов-1, у Північній півкулі відбувається на початку зими. Про це свідчить більшість досліджень, проведених з грудня до березня та з січня до липня турецькими, китайськими, німецькими вченими без спостереження піків. Австралійськими вченими було описано пік захворюваності у грудні місяці за осінньо-зимовий період обстеження хворих із ГРВІ. Період обстеження, в тому числі і дослідження, проведені серед дітей України, госпіталізованих

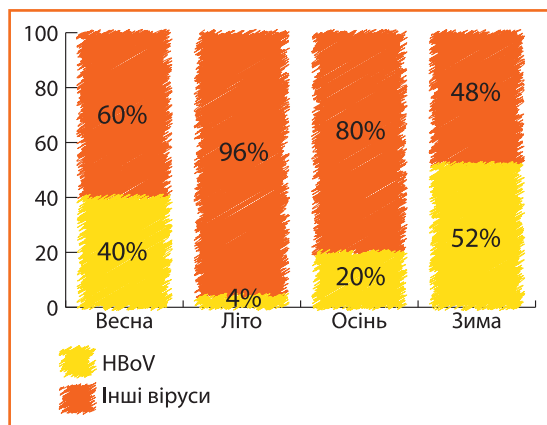


Рис. 4. Виявлення НВoV в структура GPVI серед дітей в Україні за сезонами року (І.В. Дзюблик, О.В. Обертинська, 2013)

у період з 2010 до 2012 рр., вказують на неоднозначну сезонність, високий відсоток виявлення НВoV-інфекції в зимовий та ранній весняний періоди зі спадом, а іноді й відсутністю влітку (рис. 4).

Отож проведені перспективні дослідження встановили, що у дітей молодше 5 років, госпіталізованих із захворюваннями бронхолегеневої системи, НВoV-1 викликав спорадичну захворюваність протягом року, при цьому пік захворюваності припадав на грудень місяць. Проте є поодинокі роботи, які вказують на збільшення частоти НВoV-1 інфекцій протягом весни, і навіть з травня до липня, або зовсім спростовують існування очевидної сезонності.

Механізми передачі вірусу остаточно не визначені. Більшість дослідників схиляються до думки, що основним механізмом передачі інфекції є повітряно-крапельний, резервним може виступати фекально-оральний.

Діагностика бокавірусної інфекції складна. Проїшов вже достатній відрізок часу з моменту відкриття вірусу, проте перещеплюваних клітинних ліній або допустимих моделей культивування вірусу на тваринах в лабораторних умовах так і не описано, у зв'язку з чим патогенез НВoV залишається практично не вивченим. Ця невдача є однією з основних перешкод на шляху нашого розуміння цього вірусу.

Після відкриття НВoV-1 для лабораторної діагностики бокавірусної інфекції у дітей і дорослих розроблено та широко використовуються молекулярно-гене-

тичні методи дослідження – полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) з електрофоретичною детекцією, ПЛР в режимі реального часу та nest-ПЛР (nested PCR, «вкладена» ПЛР або гніздова ПЛР). Останній метод використовується в ПЛР-діагностиці для підвищення специфічності реакції, а також для зменшення числа побічних продуктів реакції та підвищення її чутливості. Це досягається завдяки використанню двох пар праймерів, специфічних щодо ДНК-мішені, та проведення двох послідовних реакцій ПЛР.

Є повідомлення про використання ампліфікації, заснованої на сіквенсі нуклеїнової кислоти, для виявлення НВoV-1 в зразках фекалій (Nucleic Acids Sequence Based Amplification – NASBA). NASBA у реальному часі – це техніка ізотермічної ампліфікації нуклеїнової кислоти, яка проводиться при температурі +41°C, що дозволяє відмовитися від устаткування, яке забезпечує циклічну зміну високих температур. В лабораторній діагностиці бокавірусної інфекції NASBA використовується як альтернатива ПЛР для виявлення вірусів.

Серологічна діагностика здійснюється дуже рідко. Вона проводиться у парних сироватках крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) і дозволяє виявити специфічні антитіла класів IgM, IgG та наростання титрів антитіл в 4 та більше разів. Значним обмеженням серологічної діагностики є її ретроспективний характер, оскільки перша сироватка крові відбирається у гострий період, а друга – через 3–4 тижні у період реконвалесценції.

Специфічна профілактика та етіотропна терапія бокавірусної інфекції не розроблені. Рекомендована базисна або підтримуюча терапія. Додаткова киснева і механічна вентиляція легень можуть бути використані для підтримки пацієнтів, які мають НВoV-1-пов'язані респіраторні захворювання. Корекція кислотно-основного та водно-електролітного стану крові та муколітична терапія – за показаннями. На часі описано лише одне дослідження, в якому до 28% НВoV-1-інфікованих дітей потребували інтенсивної терапії, хоча і не всім була потрібна дихальна допомога, а один із пацієнтів, який мав ко-інфекцію РС-вірусу і НВoV-1,

потребував підтримки шляхом екстракорпоральної мембранної оксигенації.

Широка поширеність в усьому світі інфекційних захворювань і смертність, особливо серед дітей, відкриття нових респіраторних вірусів на даний час вимагає термінового визначення ролі, яку відіграють ці віруси у виникненні та розвитку захворювань бронхолегеневої системи людини.

Чотири види бокавірусу людини тепер визнаються та досліджуються у зв'язку

з респіраторними і шлунково-кишковими захворюваннями. Бокавірусна інфекція може мати різноманітні клінічні прояви з переважним ураженням нижніх дихальних шляхів і мати перебіг як в легкій, так і в тяжкій формі. Продовження подальших досліджень і проведення регулярного моніторингу циркуляції HBoV на території України дозволить отримати більш повну картину про епідеміологічні особливості вірусу та оцінити його внесок у загальну структуру збудників ГРВІ.

Література

1. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples / Allander T., Tammi M.T., Eriksson M. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2005. – Vol. 102 (36). – P. 12891–12896.
2. A newly identified bocavirus species in human stool / Kapoor A., Slikas E., Simmonds P. [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 199 (2). – P. 196–200.
3. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children / Arthur J.L., Higgins G.D., Davidson G.P. [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2009. – Vol. 5 (4). – e1000391.
4. Chow B.D. Evidence of human bocavirus circulating in children and adults, Cleveland, Ohio / B.D. Chow, Y.T. Huang, F.P. Esper // *J. Clin. Virol.* – 2008. – Vol. 43 (3). – P. 302–306.
5. International committee on Taxonomy of Viruses. Virus index database (ICTvDB). 00.050. Parvoviridae. In: *The Universal Virus Database, version 4* / C. Buchen-Osmond ed. – N.-Y.: Columbia University, 2006.
6. Human bocavirus quantitative DNA detection in French children hospitalized for acute bronchiolitis / Jacques J., Moret H., Renois F. [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2008. – Vol. 43 (2). – P. 142–147.
7. Detection of human bocavirus in ill and healthy Spanish children: a 2-year study / Garcia M.L., Calvo C., Pozo F. [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2009. – Vol. 94 (3). – P. 249.
8. Low prevalence of human metapneumovirus and human bocavirus in adult immunocompromised high risk patients suspected to suffer from Pneumocystis pneumonia / Muller A., Klinkenberg D., Vehreschild J. [et al.] // *J. Infect.* – 2009. – Vol. 58 (3). – P. 227–231.
9. von Linstow M.L. Clinical and epidemiologic characteristics of human bocavirus in Danish infants: results from a prospective birth cohort study / M.L. von Linstow, M. Høgh, B. Høgh // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – Vol. 27 (10). – P. 897–902.
10. Cloning of human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples / Bosis S., Esposito S., Niesters H.G. [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2008. – Vol. 14 (7). – P. 677–684.
11. Campe H. Role of Human Bocavirus infections in outbreaks of gastroenteritis / H. Campe, C. Hartberger, A. Sing // *J. Clin. Virol.* – 2008. – Vol. 43 (3). – P. 340–342.
12. Schildgen O. Human bocavirus and gastroenteritis / O. Schildgen, A. Muller, A. Simon // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 13 (10). – P. 1620–1621.
13. Швець Е.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009.
14. Дзюблик І.В. Бокавіруси людини та захворювання, що вони викликають / І.В. Дзюблик, О.В. Обертинська // *Укр. хіміотерапевт. журн.* – 2013. – №1. – С. 22–30.
15. Надрага О.Б. Сучасні аспекти етіології гострих стенозуючих ларинготрахеїтів у дітей / О.Б. Надрага, О.І. Гладченко, О.В. Обертинська // *Современная педиатрия.* – 2013. – №7. – С. 93–97.
16. Обертинська О.В. Бокавіруси та захворювання, що вони викликають: структура та систематика збудника, епідеміологія, клінічні прояви, особливості лікування та методи діагностики / О.В. Обертинська, Ю.О. Бойко // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика.* – 2014. – Вип. 23 (3). – С. 626–641.
17. Дзюблик І.В. Новий парвовірус людини та клінічні прояви захворювання, що він викликає / І.В. Дзюблик, О.В. Обертинська // *Здоров'я суспільства.* – 2013. – №1. – С. 91–98.
18. Обертинская О.В. Детекция бокавирусов I типа у детского населения в Украине с клиническими признаками острой респираторной вирусной инфекции / О.В. Обертинская, Ю.А. Бойко, И.В. Дзюблик // *Инфекц. контроль.* – 2013. – №2. – С. 14.
19. Нові респіраторні віруси у дітей молодшого віку з бронхообструктивним синдромом / Руденко С.М., Обертинська О.В., Бойко Ю.О. [та ін.] // *Здоров'я ребенка: науч.-практ. журн.* – 2014. – №4. – С. 84–88.