

УДК:616.988:616.211/.232-022-053.8-039

Особливості перебігу метапневмовірусної інфекції у дорослих

О.К. Дуда, А.Р. Вега, Л.П. Коцюбайло

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: встановлення клінічних особливостей перебігу метапневмовірусної інфекції у дорослих та визначення впливу коінфекції на тяжкість перебігу.

Матеріали та методи. Для проведення даного дослідження використовували бібліосемантичний та аналітичний методи. Проводили аналіз останніх наукових публікацій таких електронних баз даних, як PubMed, Skopus, Cochrane.

Результати. Частка метапневмовірусної інфекції в етіологічній структурі ГРВІ становить 4–13%. Хоча більшість дітей інфікуються HMPV ще до 5 років, проте реінфекція можлива протягом усього дорослого життя. Так, HMPV був виявлений у 13% госпіталізованих дорослих у Рочестері (штат Нью-Йорк, США). Клінічні прояви HMPV-інфекції різноманітні, але найчастіше спостерігаються: бронхіоліт, пневмонія, круп і загострення бронхіальної астми. Частота виникнення вірусної коінфекції становить від 6 до 23%.

Заключення. HMPV-інфекція здебільшого перебігає легко у здорових молодих людей, але інфікування HMPV у літньому віці на тлі супутньої патології призводить до збільшення тяжкості захворювання і вищої захворюваності та смертності. Коінфекція з іншими вірусами або бактеріями може спричинити до погіршення симптомів та стану пацієнта, проте на тяжкість захворювання скоріш за все не впливає.

Ключові слова: метапневмовірус, метапневмовірусна інфекція, гостра респіраторна вірусна інфекція, HMPV.

Features of the course of metapneumoviral infection in adults

О.К. Дуда, А.Р. Вега, Л.П. Котсубайло

The objective: to determine the clinical features of metapneumovirus infection in adults and to determine the effect of coinfection on the severity of the course.

Materials and methods. Bibliosemantic and analytical methods were used for this work. Recent scientific publications of such electronic databases as PubMed, Skopus, Cochrane have been analyzed.

Results. The prevalence of metapneumovirus infection is 4–13%. Although most children are infected with HMPV by the age of 5, reinfection is possible throughout adulthood. HMPV was detected in 13% of hospitalized adults with acute respiratory disease in Rochester, New York. Clinical manifestations of HMPV infection are diverse. Most common symptoms are bronchiolitis, pneumonia, exacerbation of bronchial asthma. The incidence of viral coinfection is from 6 to 23%.

Conclusions. HMPV-infection has a mild course in healthy young people, but in the elderly, with concomitant pathology, has a more severe course and is characterized by higher mortality. Coinfection with other viruses or bacteria can worsen the patient's symptoms and condition, but the severity of the disease does not seem to be affected.

Key words: human metapneumovirus, metapneumovirus infection, acute respiratory disease, HMPV.

Особенности течения метапневмовирусной инфекции у взрослых

А.К. Дуда, А.Р. Вега, Л.П. Коцюбайло

Цель исследования: установление клинических особенностей течения метапневмовирусной инфекции у взрослых и определение влияния коинфекции на тяжесть течения болезни.

Материалы и методы. Для проведения данного исследования использовали библиосемантический и аналитический методы. Проводили анализ новейших научных публикаций таких электронных баз данных, как PubMed, Skopus, Cochrane.

Результаты. Доля метапневмовирусной инфекции в этиологической структуре ОРВИ составляет от 4 до 13%. Хотя большинство детей инфицируются HMPV еще до 5 лет, однако реинфекция возможна в течение всей взрослой жизни. Так, HMPV был обнаружен у 13% госпитализированных взрослых в Рочестере (штат Нью-Йорк, США). Клинические проявления HMPV-инфекции разнообразны, но чаще всего наблюдают: бронхиолит, пневмония, круп и обострение бронхиальной астмы. Частота возникновения вирусной коинфекции составляет от 6 до 23%.

Заключение. HMPV-инфекция в основном протекает легко у здоровых людей, но инфицирование HMPV в пожилом возрасте на фоне сопутствующей патологии приводит к увеличению тяжести заболевания и повышению заболеваемости и смертности. Коинфекция с другими вирусами или бактериями может привести к ухудшению симптомов и состояния пациента, однако на тяжесть течения заболевания скорее всего не влияет.

Ключевые слова: метапневмовирус, метапневмовирусная инфекция, острая респираторная вирусная инфекция, HMPV.

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є однією з найпоширеніших причин захворюваності та смерті в усьому світі. Частка ГРВІ в етіологічній структурі загальної інфекційної захворюваності становить 85%.

Епідемічний процес у сезоні 2018–2019 рр. характеризувався переважно регіональним поширенням та низькою інтенсивністю. В Україні, за даними «Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», протягом епідемічного сезону 2018–2019 рр. зареєстровано 5,4 млн випадків захворювань на грип та інші ГРВІ. Показник захворюваності

на 100 тис. населення становив 13827,9 випадків. Із загальної кількості хворих 65,3% становили діти до 17 років. Зареєстровано 64 летальні випадки від грипу.

На сьогодні відомо більше 200 вірусів, що здатні викликати ГРВІ, але в більшості випадків етіологічний агент залишається невідомим. Після широкого впровадження в практику діагностики ГРВІ полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) вдалося значно збільшити ймовірність ідентифікації збудника, проте виявити вірус вдається далеко не в усіх випадках. Причиною цього може бути як недостатня чутливість лабора-

Функції білків метаневмовірусу людини

Ген	Протеїн	Довжина амінокислоти	Функція
N	Нуклеопротеїн	394	Інкапсуляція геному РНК
P	Фосфопротеїназа	294	Полімеразний кофактор
M	Матричний білок	254	Допомагає при збиранні вірусу і брунькуванні
F	Білок злиття	539	Зв'язування вірусу з клітиною, злиття мембран
M2	Білок M2-1	187	RNS фактор транскрипційної процесивності
	Білок M2-2	71	Регулює транскрипцію/реплікацію РНК
SH	Малий гідрофобний білок	177 – 183	Можливо віропорін або вроджене імунне інгібування
R	Включення глікопротеїну	229 – 236	Зв'язується з клітинними глікозаміногліканами
L	Великий полімеразний білок	+2000	Каталітична активність для реплікації вірусу

Мал. 1. Електронна мікрофотографія частинок НМРВ

Примітка. Віріони, сконцентровані із супернатантів інфікованої клітинної культури, були візуалізовані за допомогою негативно-контрастної електронної мікроскопії після фарбування фосфотунгстичною кислотою. Збільшення × 92 000.// Verena Schildgen, Bernadette van den Hoogen, Ron Fouchier, et al. Clin Microbiol Rev. 2011 Oct; 24(4): 734–754.

торних тест-систем, недосконалість методів діагностики, так і наявність нових вірусів, ще невідомих людству.

Так, у ХХІ столітті були виділені нові, раніше невідомі віруси, які здатні спричиняти ГРВІ. До них належить і метаневмовірус людини (НМРВ), описаний Bernadette van den Hoogen у 2001 році. Подальші серологічні дослідження довели, що даний вірус циркулює вже десятки років.

Мета дослідження: встановлення клінічних особливостей перебігу метаневмовірусної інфекції у дорослих та визначення впливу коінфекції на тяжкість перебігу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для проведення даного дослідження використовували бібліосемантичний та аналітичний методи. Проводили аналіз останніх наукових публікацій таких електронних баз даних, як PubMed, Skopus, Cochrane.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У Нідерландах у 28 дітей із симптомами ГРВІ методом електронної мікроскопії та ПЛР зі зворотною транскрипцією було виділено новий вид параміксовірусів. Ураховуючи вірусологічні характеристики, його віднесли до роду Metarneuvovirus.

Людський метаневмовірус був вперше виявлений при інюкації клітин нирок третинної мавпи респіраторними зразками, взятими у дітей із симптомами ГРВІ з невстановленим раніше збудником.

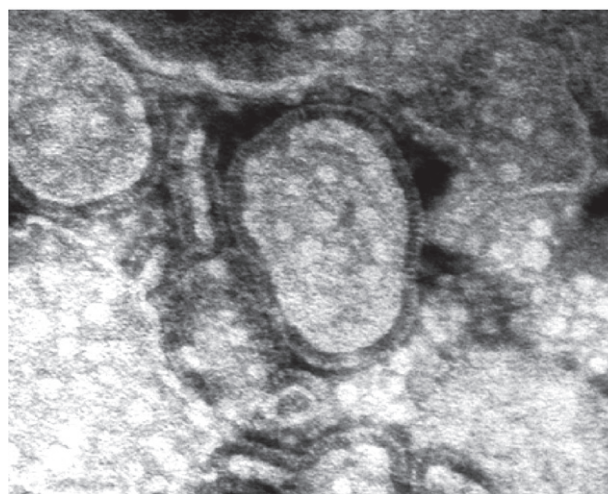
ПЛР і аналіз нуклеотидних послідовностей виявили вірусний геном, дуже схожий на ген пташиного метаневмовірусу (AMPV). Цей вірус викликає синдром опухлої голови і ринотрахеїт у курей та індиків.

Клінічні симптоми у дітей з НМРВ-інфекцією були схожі на симптоми, що викликає респіраторно-синцитіальний вірус. Спостерігались ураження різної тяжкості: від легких захворювань верхніх дихальних шляхів до тяжких бронхіолітів і пневмоній.

Серологічні дослідження продемонстрували, що до п'яти років майже всі діти в Нідерландах піддаються впливу людського метаневмовірусу, тобто мають антитіла до даного вірусу [1].

Рід Metarneuvovirus нараховує два види у своєму складі: вже нам відомий – метаневмовірус людини НМРВ (мал. 1) та пташиний пневмовірус.

Метаневмовірус – це оболонковий, несегментований, одноланцюговий, РНК-вмісний вірус, який поряд із респі-



Мал. 1. Електронна мікрофотографія частинок НМРВ

Примітка. Віріони, сконцентровані із супернатантів інфікованої клітинної культури, були візуалізовані за допомогою негативно-контрастної електронної мікроскопії після фарбування фосфотунгстичною кислотою. Збільшення × 92 000.// Verena Schildgen, Bernadette van den Hoogen, Ron Fouchier, et al. Clin Microbiol Rev. 2011 Oct; 24(4): 734–754.

раторно-синцитіальним вірусом (RSV) належить до родини Paramyxoviridae. Як свідчать дані, наведені у табл. 1, вірус має геном довжиною близько в 13 000 нуклеотидів, який містить вісім генів, що кодують дев'ять білків [2–9]:

- нуклеопротеїн (N),
- фосфопротеїн (P),
- матричний білок (M),
- білок злиття (F),
- білки матриці-2 (M2-1 і M2-2),
- невеликий гідрофобний (SH) білок,
- глікопротеїн (G)
- великий (L) полімеразний білок.

Білки N, L і Р утворюють вірусний реплікаційний комплекс, як і в інших параміксовірусів. Хоча геном пташиного метаневмовірусу і НМРВ схожі за геномом на RSV, проте порядок генів у ньому дещо відрізняється від останнього. Відсутність таких неструктурних білків, як NS1 і NS2, може бути причиною меншої вірулентності метаневмовірусу порівняно з RSV (саме ці білки здатні протидіяти інтерферонам).

Під час вірусологічних досліджень було виявлено, що додавання нейтралізуючих антитіл або видалення гепарансульфату на клітинній поверхні не перешкоджають поширенню вірусу від інфікованих до нових клітин-мішеней. Для порівняння, інгібування полімеризації актину або змін у сигнальних шляхах Rho GTPase значно зменшувало міжклітинну передачу вірусу. Крім того, вірусні білки і вірусна РНК були виявлені в міжклітинних розширеннях, що передбачає пряму передачу генетичного матеріалу вірусу в нові клітини-мішені [10].

Реплікація HMPV відбувається в тканинах носа і легень. Основними клітинами-мішенями HMPV є епітеліальні клітини дихальних шляхів. Вважається, що HMPV прикріплюється до клітини-мішені за допомогою взаємодії G-білка з гепарансульфатом і іншими глікозаміногліканами [11].

Цікавою темою є імунна відповідь на зараження HMPV. Так, у мишей нейтралізуючі антитіла вперше виявляються через 5–7 днів після зараження, досягаючи максимуму через 4–6 тиж. У моделях на дрібних гризунах нейтралізуючі антитіла, що виробились у відповідь на первинне інфікування HMPV, захищають від повторного зараження [12].

Проте ситуація з приматами і людьми абсолютно протилежна, оскільки в останніх рівні антитіл з часом зменшуються, сприяючи повторному зараженню. У проспективному дослідженні на людях було відзначено, що рівень антитіл до HMPV був нижчим у літніх людей, які згодом заразилися, порівняно з тими, хто не заразився [13]. Це може свідчити про захисні властивості нейтралізуючих антитіл і значну перспективу використання вакцинації для попередження інфікування, особливо в групах високого ризику.

Розрізняють два основні генотипи HMPV: А і В [14]. Різні генетичні лінії метапневмовірусу не репрезентують окремі серотипи. Дослідження на гризунах і приматах демонструють високий ступінь перехресної нейтралізації і перехресного захисту між підгрупами [15].

Філогенетичний аналіз HMPV передбачає, що вірус пішов від пташиного типу С 200–400 років тому. HMPV не може викликати захворювання у птахів. Отже, якщо HMPV дійсно виник у людей як зоонозна інфекція, то сьогодні він повністю адаптований до людей [16].

Пташиний метапневмовірус був вперше виділений в індиків у 1978 році в Південній Африці [17]. Відтоді було встановлено, що вірус поширений в усьому світі та здатний заражати також курей і качок, призводячи до значних економічних втрат. Вірус спричинює низьку смертність, але має високий рівень захворюваності (до 100%) і зумовлює тяжкі інфекції верхніх дихальних шляхів у птахів [18].

Сьогодні розрізняють чотири підтипи пташиного метапневмовірусу на основі генетичної різноманітності білка прикріплення (G) [19]. Вважається, що дикі перелітні птахи відіграють ключову роль у поширенні пташиного метапневмовірусу.

HMPV зустрічається у всьому світі. Інфікування HMPV можуть відбуватися спорадично протягом року. Сезонність була описана в кількох дослідженнях, причому епідеміологічний пік настає на 1–2 міс пізніше, ніж для епідемій RSV [20]. Інтригуюче питання про те, чи пов'язані різні генетичні лінії HMPV з відмінностями в клінічних проявах захворювання, до сьогодні залишається невирішеним.

HMPV-інфекція спостерігається у всіх вікових групах, з високою поширеністю серед дитячого населення. Вперше інфікування HMPV переважно відбувається у ранній період життя дитини, проте і далі можливі повторні зараження.

HMPV представляє особливу небезпеку для людей похилого віку, у яких метапневмовірусна інфекція часто перебігає тяжко з ураженням нижніх дихальних шляхів, незважаючи на високий рівень серопревалентності [21]. Повідомлення щодо HMPV-інфекції у здорових дорослих людей зустрічаються значно рідше. Дослідження серопревалентності засвідчили, що майже усі дорослі інфікуються HMPV до 25 років [22].

HMPV має сезонність, аналогічну поширенню інших респіраторних вірусів та тенденцію до пікового значення у більш пізні місяці порівняно з RSV та грипом [23].

Подібно до інших респіраторних патогенів, HMPV викликає найбільш тяжкі захворювання у немовлят і дітей раннього віку, людей похилого віку і людей з такими хронічними захворюваннями, як бронхіальна астма (БА), ХОЗЛ з явищами емфіземи та імунodefіциту.

Хоча більшість дітей інфікуються HMPV до 5 років, проте повторна інфекція HMPV можлива протягом усього дорослого життя. Так, HMPV був виявлений у 13% госпіталізованих дорослих у Рочестері (штат Нью-Йорк, США) [24]. HMPV-інфекція здебільшого перебігає легко у здорових молодих людей, але інфікування HMPV у літньому віці на тлі супутньої патології призводить до збільшення тяжкості захворювання, вищої захворюваності та смертності.

Нозокоміальний вплив HMPV оцінюється так само високо, як і для RSV. Так, під час спалаху HMPV в Японії 8 із 23 (34,8%) літніх пацієнтів, які перебували у тій самій кімнаті денного догляду в лікарні, були інфіковані HMPV. У двох пацієнтів спостерігали бронхіоліт, у п'яти – бронхіт і в одного ураження верхніх дихальних шляхів. Середня тривалість екзотермічної реакції (>37,0 °C) становила 4 дні. Хрипи і задишка зафіксовані тільки у двох суб'єктів; нежить і продуктивний кашель спостерігалися у всіх. Ген злиття HMPV був виявлений за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР) у назальних мазках у всіх суб'єктів на початку захворювання [25].

За даними гістологічних досліджень, проведених на HMPV-інфікованих мишах, у результаті зараження в легенях розвивається паренхіматозна пневмонія і лімфоцитарні інфільтрати [26].

Нещодавно стало відомо про дослідження матеріалу (бронхоальвеолярного лаважу та зразків біопсії легень), відібрано у хворих на метапневмовірусну інфекцію дітей. У результаті було виявлено:

- дегенерацію епітеліальних клітин або некроз з відокремленими пучками війок і круглими червоними цитоплазматичними включеннями,
 - гемосидеринові макрофаги,
 - значну кількість нейтрофільних гранулоцитів і слизу [27].
- Слід варто зазначити, що всі пацієнти вже мали основне захворювання, що могло певною мірою вплинути на результат.

Коінфекція з іншими вірусами або бактеріями може призвести до погіршення симптомів та стану пацієнта, проте на тяжкість захворювання схоже не впливає [28]. Частота виникнення вірусної коінфекції у пацієнтів із HMPV коливається від 6 до 23% [29].

HMPV асоціюється з різними симптомами і скаргами, але в більшості випадків, пов'язаними з респіраторним трактом. Діти з HMPV-інфекцією найчастіше мають скарги з боку верхніх дихальних шляхів, а саме: лихоманка, кашель або ринорея. Висип, блювання, діарея і кон'юнктивіт теж зустрічались, але рідко [30].

Найбільш часті захворювання нижніх дихальних шляхів, пов'язані з HMPV, – це бронхіоліт, пневмонія, круп і заострення бронхіальної астми (БА). Клінічні ознаки і симптоми інфекції HMPV частково збігаються із симптомами інших поширених респіраторних вірусів. Хоча симптоми зазвичай схожі, можуть виникнути розбіжності в клінічній картині. Повідомлялося, що лихоманка частіше зустрічається у HMPV-інфікованих пацієнтів, тим часом як ринорея спостерігається частіше у RSV-інфікованих пацієнтів [31].

Супутні захворювання, особливо БА, мають значний вплив на тяжкість захворювання і потребу в госпіталізації. Так, в одному з досліджень HMPV був виділений у 7% дорослих, госпіталізованих через заострення БА [32]. HMPV

може мати серйозні наслідки для пацієнтів з ослабленим імунітетом. У групі пацієнтів, інфікованих HMPV, віком від 15 до 65 років 67% мали основні захворювання, як-от: лімфома, пухлини легень, ішемічна хвороба серця, епілепсія [33].

HMPV є порівняно поширеною причиною гострої респіраторної інфекції у дітей та дорослих зі злоякісними новоутвореннями або з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин [34–35] і навіть може бути причиною летальних наслідків [36]. Підвищений ризик розвитку тяжкої інфекції в цих групах, ймовірно, залежить від зниженої здатності організму контролювати реплікацію вірусу. Цей механізм ще не зовсім зрозумілий і потребує подальшого вивчення.

Люди літнього віку становлять групу ризику щодо розвитку тяжкої метаневмовірусної інфекції. HMPV посідає вагомe місце в етіологічній структурі ГРВІ у людей похилого віку (>65 років) і дорослих із супутніми захворюваннями, як-от: ХОЗЛ, БА, онкологічні захворювання або легенева трансплантація і є частою причиною госпіталізації цих пацієнтів [37, 38].

В одному дослідженні було представлено випадок летальної пневмонії, спричиненої HMPV, у літньої жінки без фонових захворювань [39], що може свідчити про те, що HMPV здатний викликати важку пневмонію у здорових літніх людей.

Отже, у людей похилого віку відзначається вища захворюваність, порівнюючи з пацієнтами працездатного віку. Клінічні симптоми тривають довше, що, можливо, пов'язано з порушенням вродженого і адаптивного імунітету, зазвичай асоційованого зі старінням. Проте ще рано робити висновки, дане питання вимагає більшої уваги і подальших досліджень.

Діагностика

Молекулярно-генетичні методи, засновані на ЗТ-ПЛР, здебільшого є методами вибору для виявлення HMPV. Більшість протоколів ПЛР виявляють всі генотипи HMPV та базуються на консервативних і важливих областях у гені N або F.

Проте розглядаються й інші методи дослідження, наприклад, ізотермічна ампліфікація на основі послідовності нуклеїнової кислоти в реальному часі (NASBA). Причому є дані, що підтверджують високу чутливість NASBA, яку можна порівняти зі ЗТ-ПЛР [40].

Імуноферментний аналіз (ІФА) має певне значення у діагностиці метаневмовірусної інфекції. Діагностика ґрунтується на прямому виявленні вірусних компонентів (білка, часток або РНК), а не на непрямому виявленні антивірусних антитіл у сироватці пацієнта. Проте для визначення ефективності вакцини (у дослідженнях) та визначення давності інфікування має значення оцінювання рівнів антитіл. Утім, чутливість даного методу значно поступається чутливості ПЛР.

І, нарешті, культуральний метод. Однією з причин пізнього відкриття HMPV стали труднощі, пов'язані з вирощуванням вірусу в клітинній культурі. Для реплікації HMPV *in vitro* необхідний екзогенний трипсин. HMPV викликає сильні цитопатичні ефекти в клітинах нирки третинної мавпи і LLC-MK2. Крім того, розростання вірусу може бути досить тривалим (іноді довше 14 днів) [41], що значно знижує цінність методу для загальної практики.

Лікування

На жаль, етіологічного лікування не розроблено. Основним напрямком залишається симптоматична терапія. Було досліджено два можливих підходи до лікування HMPV-інфекції: перший – на основі рибавіріну, а другий – за участю імуноглобулінів.

Рибавірін є нуклеозидом, що активний проти РНК-вірусів. Як рибавірін, так і поліклональні імуноглобуліни людини демонструють *in vitro* нейтралізуючу активність проти HMPV, яка є еквівалентна такій при RSV [42]. Проте обидва підходи потребують подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

Незважаючи на те, що HMPV виявили тільки у 2001 році, вже зроблено багато досягнень щодо розуміння механізмів розвитку захворювання; розкрито антигенну структуру вірусу, створено надійні моделі на тваринах, розроблено перші вакцинні-кандидати. Проте залишається чимало прогалин, які потрібно заповнити. Це стосується особливостей клінічного перебігу, імунної відповіді, ефективних протівірусних препаратів та аспектів патогенезу. Саме тому пов'язані з ними досягнення і відкриття – ще попереду.

Сведения об авторах

Дуда Александр Константинович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Вега Алена Рикардовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Коцюбайло Любовь Петровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al.: A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001;7(6):719–24. 10.1038/89098
- Biacchesi S, Skiadopoulos MH, Yang L, et al.: Recombinant human Metapneumovirus lacking the small hydrophobic SH and/or attachment G glycoprotein: deletion of G yields a promising vaccine candidate. *J Virol.* 2004;78(23):12877–87. 10.1128/JVI.78.23.12877-12887.2004
- Chang A, Masante C, Buchholz UJ, et al.: Human metapneumovirus (HMPV) binding and infection are mediated by interactions between the HMPV fusion protein and heparan sulfate. *J Virol.* 2012;86(6):3230–43. 10.1128/JVI.06706-11
- Derdowski A, Peters TR, Glover N, et al.: Human metapneumovirus nucleoprotein and phosphoprotein interact and provide the minimal requirements for inclusion body formation. *J Gen Virol.* 2008;89(Pt 11):2698–708. 10.1099/vir.0.2008/004051-0
- Fearnls R, Collins PL: Role of the M2-1 transcription antitermination protein of respiratory syncytial virus in sequential transcription. *J Virol.* 1999;73(7):5852–64.
- Ren J, Wang Q, Kolli D, et al.: Human metapneumovirus M2-2 protein inhibits innate cellular signaling by targeting MAVS. *J Virol.* 2012;86(23):13049–61. 10.1128/JVI.01248-12
- Masante C, El Najjar F, Chang A, et al.: The human metapneumovirus small hydrophobic protein has properties consistent with those of a viroporin and can modulate viral fusogenic activity. *J Virol.* 2014;88(11):6423–33. 10.1128/JVI.02848-13
- Thammawat S, Sadlon TA, Halls-worth PG, et al.: Role of cellular glycosaminoglycans and charged regions of viral G protein in human metapneumovirus infection. *J Virol.* 2008;82(23):11767–74. 10.1128/JVI.01208-08
- Shafagati N, Williams J. Human metapneumovirus – what we know now. *F1000Res.* 2018; 7:135. Published 2018 Feb 1. doi:10.12688/f1000research.12625.1
- El Najjar F, Cifuentes-Muñoz N, Chen J, et al.: Human metapneumovirus Induces Reorganization of the Actin Cytoskeleton for Direct Cell-to-Cell Spread. *PLoS Pathog.* 2016;12(9):e1005922. 10.1371/journal.ppat.1005922
- Thammawat S, Sadlon TA, Halls-worth PG, et al.: Role of cellular glycosaminoglycans and charged regions of viral G protein in human metapneumovirus infection. *J Virol.* 2008;82(23):11767–74. 10.1128/JVI.01208-08

12. Hamelin ME, Couture C, Sackett M, et al. : The prophylactic administration of a monoclonal antibody against human metapneumovirus attenuates viral disease and airways hyperresponsiveness in mice. *Antivir Ther.* 2008;13(1):39–46
13. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, et al. : Humoral immunity to human metapneumovirus infection in adults. *Vaccine.* 2010;28(6):1477–80. 10.1016/j.vaccine.2009.11.063
14. van den Hoogen BG, Herfst S, Sprong L, et al. : Antigenic and genetic variability of human metapneumoviruses. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(4):658–66. 10.3201/eid1004.030393
15. MacPhail M, Schickli JH, Tang RS, et al. : Identification of small-animal and primate models for evaluation of vaccine candidates for human metapneumovirus (hMPV) and implications for hMPV vaccine design. *J Gen Virol.* 2004;85(Pt 6):1655–63. 10.1099/vir.0.79805-0
16. Yang CF, Wang CK, Tollefson SJ, et al. : Human metapneumovirus G protein is highly conserved within but not between genetic lineages. *Arch Virol.* 2013;158(6):1245–52. 10.1007/s00705-013
17. McDougall JS, Cook JK: Turkey rhinotracheitis: preliminary investigations. *Vet Rec.* 1986;118(8):206–7. 10.1136/vr.118.8.206
18. Easton AJ, Domachowske JB, Rosenberg HF: Animal pneumoviruses: molecular genetics and pathogenesis. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(2):390–412. 10.1128/CMR.17.2.390-412.2004
19. Juhasz K, Easton AJ: Extensive sequence variation in the attachment (G) protein gene of avian pneumovirus: evidence for two distinct subgroups. *J Gen Virol.* 1994;75(Pt 11):2873–80. 10.1099/0022-1317-75-11-2873
20. Aberle J.H., Aberle S.W., Redlberger-Fritz M., Sandhofer M.J., Popow-Kraupp T. 2010. Human metapneumovirus subgroup changes and seasonality during epidemics. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 29:1016–1018
21. Ditt V., Lusebrink J., Tillmann R.L., Schildgen V., Schildgen O. 2011. Respiratory infections by HMPV and RSV are clinically indistinguishable but induce different host response in aged individuals. *PLoS One* 6:e16314.
22. Lusebrink J., et al. High seroprevalence of neutralizing capacity against human metapneumovirus in all age groups studied in Bonn, Germany. *Clin. Vaccine Immunol.* 17:481–484
23. Williams JV, Edwards KM, Weinberg GA, et al. : Population-based incidence of human metapneumovirus infection among hospitalized children. *J Infect Dis.* 2010;201(12):1890–8. 10.1086/652782
24. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR: Human metapneumovirus infections in adults: another piece of the puzzle. *Arch Intern Med.* 2008;168(22):2489–96. 10.1001/archinte.168.22.2489
25. Honda H., et al. 2006. Outbreak of human metapneumovirus infection in elderly inpatients in Japan. *J. Am. Geriatr. Soc.* 54:177–180
26. Darniot M., Petrella T., Aho S., Pothier P., Manoha C. 2005. Immune response and alteration of pulmonary function after primary human metapneumovirus (hMPV) infection of BALB/c mice. *Vaccine*23:4473–4480
27. Vargas S.O., Kozakewich H.P., Perez-Atayde A.R., McAdam A.J. 2004. Pathology of human metapneumovirus infection: insights into the pathogenesis of a newly identified respiratory virus. *Pediatr. Dev. Pathol.* 7:478–486
28. Beneri C., Ginocchio C.C., Manji R., Sood S. 2009. Comparison of clinical features of pediatric respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infections. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*30:1240–1241
29. Howard LM, Edwards KM, Zhu Y, et al.: Clinical Features of Human Metapneumovirus Infection in Ambulatory Children Aged 5–13 Years. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017. 10.1093/jpids/pix012
30. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al. : Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004;350(5):443–50. 10.1056/NEJMoa025472
31. van den Hoogen B.G., Osterhaus D.M., Fouchier R.A. 2004. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23:S25–S32
32. Williams JV, Crowe JE, Jr, Enriquez R, et al. : Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis.* 2005;192(7):1149–53. 10.1086/444392
33. Boivin G, Abed Y, Pelletier G, et al. : Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis.* 2002;186(9):1330–4. 10.1086/344319
34. Boeckh M., Erard V., Zerr D., Englund J. 2005. Emerging viral infections after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr. Transplant.* 9(Suppl. 7):48–54
35. Williams J.V., et al. 2005. A prospective study comparing human metapneumovirus with other respiratory viruses in adults with hematologic malignancies and respiratory tract infections. *J. Infect. Dis.*192:1061–1065
36. Cane P.A., van den Hoogen B.G., Chakrabarti S., Fegan C.D., Osterhaus A.D. 2003. Human metapneumovirus in a haematopoietic stem cell transplant recipient with fatal lower respiratory tract disease. *Bone Marrow Transplant.* 31:309–310
37. van den Hoogen B.G. 2007. Respiratory tract infection due to human metapneumovirus among elderly patients. *Clin. Infect. Dis.* 44:1159–1160
38. Vicente D., Montes M., Cilla G., Perez-Trallero E. 2004. Human metapneumovirus and chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg. Infect. Dis.* 10:1338–1339
39. Boivin G., et al. 2007. An outbreak of severe respiratory tract infection due to human metapneumovirus in a long-term care facility. *Clin. Infect. Dis.* 44:1152–1158
40. Ginocchio C.C., Manji R., Lotlikar M., Zhang F. 2008. Clinical evaluation of NucliSENS magnetic extraction and NucliSENS analyte-specific reagents for real-time detection of human metapneumovirus in pediatric respiratory specimens. *J. Clin. Microbiol.* 46:1274–1280
41. Tollefson SJ, Cox RG, Williams JV: Studies of culture conditions and environmental stability of human metapneumovirus. *Virus Res.* 2010;151(1):54–9. 10.1016/j.virusres.2010.03.018
42. Wyde P.R., Chetty S.N., Jewell A.M., Boivin G., Piedra P.A. 2003. Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral Res.* 60:51–59

Статья поступила в редакцию 11.10.2019