

## ОГЛЯДИ

---

ехокардиографія, магнітно-резонансна томографія (МРТ), или біопсія міокарда використовуються для постановки діагнозу на основі пропозитованих критерієв цєлевої группи 2010 року.

**Выводи.** Правильна і своєчасна діагностика АДПЖ являється важливою проблемою в медицині.

**Ключевые слова:** аритмогенна дисплазія, правий желудочек, критеріи діагностики, магнітно-резонансна томографія серця, ехокардиографія.

*N.N. Nosenko*

### **Arrhythmogenic right ventricular dysplasia - the difficulty of diagnosis**

**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education**

**Introduction.** Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is a primary disease of heart muscle that results in fibrofatty replacement of the right ventricle and the subepicardial region of the left ventricle. Patients are at high risk for ventricular tachyarrhythmias and sudden death. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is a challenging clinical problem because it is relatively uncommon, a definitive diagnosis may be difficult in some patients, and the consequence of missing the diagnosis could be fatal. Moreover, the onset of symptoms occurs over a broad range of age.

**Purpose.** To increase knowledge level of the problem of medical diagnosis ARVC. To introduce the etiology, criteria diagnosis and treatments ARVC.

**Material and methods.** Review of the world literature has been done on the problem of ARVC. Worldwide registries and consensus documents have improved the criteria used to make the diagnosis and serve to disseminate information to physicians. The medical and family history, electrocardiographic (ECG) characteristics, and morphological criteria on the basis of cardiac catheterization, echocardiography, cardiac magnetic resonance (CMR), or myocardial biopsy are synthesized to make the diagnosis on the basis of the proposed 2010 task force criteria.

**Conclusion.** Correct and timely diagnosis of ARVC is an important problem in medicine.

**Key words:** Arrhythmogenic cardiomyopathy, right ventricular, criteria of the diagnosis, cardiac magnetic resonance, echocardiography.

**Відомості про автора:**

*Носенко Наталія Миколаївна* – к. мед. н., асистент кафедри променевої діагностики НМАПО освіти імені П.Л. Шупика. Адреса: Київ, вул. Баговутівська, 1.

УДК:572.82/.83:616.9-07-08

© О.В.ОБЕРТИНСЬКА, Ю.О.БОЙКО, 2014

*О.В.Обертинська, Ю.О.Бойко*

### **БОКАВІРУСИ ТА ЗАХВОРЮВАННЯ, ЩО ВОНИ ВИКЛИКАЮТЬ: СТРУКТУРА ТА СИСТЕМАТИКА ЗБУДНИКА, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ**

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

**Резюме.** В роботі представлені літературні дані в плані історичного розвитку і сучасних уявлень про будову та систематику бокавірусу людини. Наведено

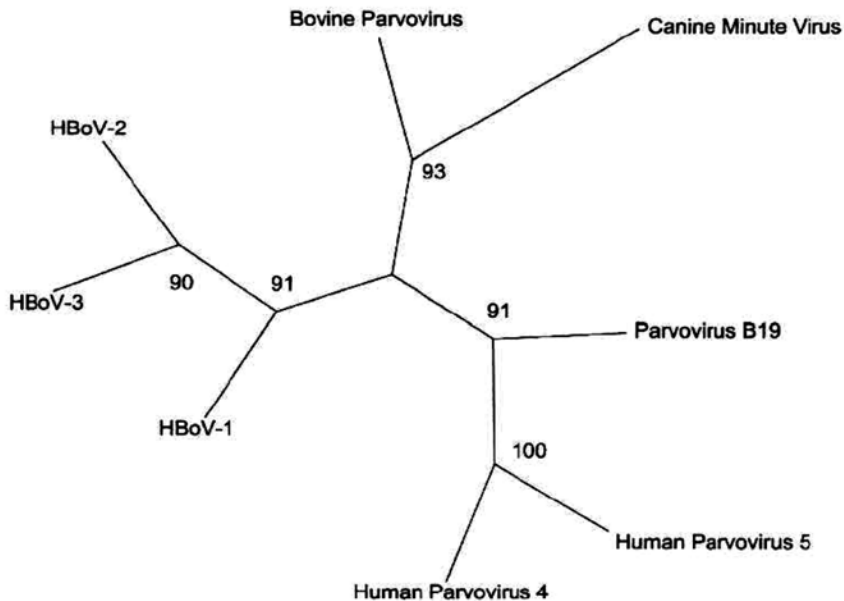
патогенетичні, епідеміологічні, клінічні аспекти розвитку бокавірусної інфекції. Представлені сучасні методи діагностики та особливості лікування бокавірусної інфекції, як етіологічного чинника гострих респіраторних вірусних захворювань.

**Ключові слова:** бокавірусна інфекція, гострі респіраторні вірусні захворювання, дихальні шляхи, бронхолегенева система, лабораторна діагностика, лікування.

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) залишаються однією з актуальних проблем охорони здоров'я та педіатрії в цілому, оскільки мають найбільшу питому вагу в структурі дитячої інфекційної захворюваності, складаючи понад 90% всієї інфекційної патології у дитячого населення. Один з найпоширеніших діагнозів, який ставлять діткам в період з осені і до весняного потепління - це ГРЗ і/або ГРВІ (гострі респіраторні вірусні інфекції) [1, 2]. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) відзначають, що ця найпоширеніша в людській популяції група захворювань в останні роки має постійну тенденцію до зростання. 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 сприятимуть подальшому поширенню ГРЗ. ГРЗ - загальна назва всіх захворювань органів дихання викликаних вірусами і бактеріями. ГРВІ - захворювання викликані тільки респіраторними вірусами [3]. Як інформує МОЗ України, впродовж тільки лютого - березня 2014 р. на грип та ГРВІ захворіло 279 966 осіб, із них 181 172 (64,7 %) становлять діти віком до 17 років. Показник захворюваності на грип та ГРВІ (сумарно) серед населення України складав 61,6 на 10 тисяч населення[1].

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 в медичній вірусології. Цей метод дозволив ідентифікувати цілий ряд нових респіраторних збудників вірусної природи, 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 [4, 5, 6, 7, 8].

Історична довідка. Вперше бокавірус (hBoV) людини був виявлений та ідентифікований методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) Томасом Алландером та колегами у носоглоткових аспіратах від новонароджених та дітей, хворих на ГРЗ верхніх і нижніх дихальних шляхів у 2005 році в Швеції[4, 9]. Вченими було проведено великий молекулярний скринінг на вірусні послідовності генома, що привів до відкриття нового вірусу в аспіратах дихальних шляхів [10, 11, 12]. Ампліфіковані продукти ПЛР були відокремлені по вектору та сіквенсі. Серед ідентифікованих послідовностей були нові ділянки парвовірусу, пов'язаного з маленьким вірусом собачого і бичачого поєднання генетичного матеріалу - novivirus, який далі було визначено "людський bocavirus" (hBoV). Оскільки вірусні послідовності були виявлені із біологічних матеріалів дихальних шляхів, то дослідники висували гіпотезу, що вірус викликає респіраторне захворювання, що згодом було доведено остаточно. Після оцінювання подібностей в структурі hBoV було встановлено, що виділений вірус є новим представником родини парвовірусів [13, 14] (рис. 1).



-10

**Рис. 1. Філогенетичний аналіз парвовірусу тварин та парвовірусу людини [Alexander J. Respiratory Viruses in Pediatric and Adult Population, 2009]**

Філогенетичне дерево побудовано з використанням програми PHYLIP DNAML і показує штами парвовірусів тварин та парвовірусів людини (HBov-1 [Номер у Генетичному Банку .NC\_007455.1], HBov-2 [NC\_012042.1]; HBov-3 [NC\_012564.1]; парвовірус ВРХ [DQ335247.1], парвовірус собак SpMV [NC\_004442.1], Парвовірус В19 [AY386330.1]; Парвовірус людини 4 [EU874248.1], та Парвовірус людини 5 [DQ873391.1]).

Згодом HBov був виявлений від 1,5 до 19% у дітей Канади, Данії, Германії, Ізраїлі, Йорданії, Сполучених штатів, Бразилії, Франції, Китаї з клінічними проявами ГРВІ та близько одного відсотка здорових дітей. Від того часу новий вірус стали пов'язувати із захворюваннями верхніх та нижніх дихальних шляхів дорослих та дітей [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24].

У січні 2009 року надійшло повідомлення від індійських дослідників про виявлення у зразках фекалій дітей педіатричних відділень бокавірусу нового типу, названого HBov-2, а згодом подібні дані опублікували австралійські та японські вчені [25]. Проведений філогенетичний аналіз нового збудника показав, що HBov-2 подібний до HBov-1. Подібність для білків NS1, NP1, VP1/VP2 за складом амінокислот між двома вірусами становила відповідно 78%, 67% та 80%. Проте, між вірусами була виявлена і певна розбіжність у будові геномів, що вірогідно і пояснює феномен відкриття HBov-2 лише через 4 роки поспіль від HBov-1.

В квітні 2009 року в Австралії був відкритий третій бокавірус людини - HBov-3 [15]. Вчені різних країн світу завдячують своїм відкриттям

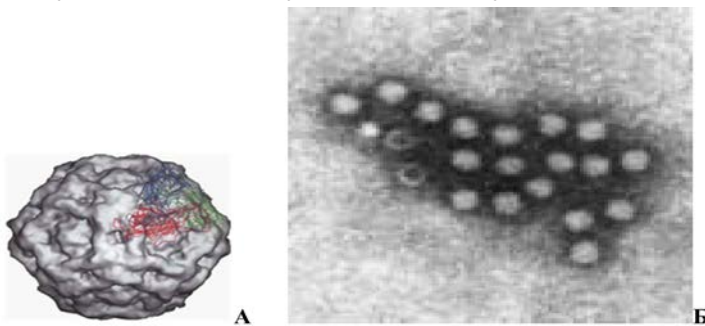
молекулярно - генетичним методам, проте, цього разу вони досліджували дітей хворих на гостру кишкову інфекцію (ГКІ) [26]. Філогенетичний аналіз геному HBoV-3 виявив його близьку гомологію до HBoV-1 в області кодування не структурних білків NS1, NP1.

HBoV-4 вперше був ідентифікований в 2010 році [27].

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. На часі нові повідомлення про виявлення HBoV в матеріалах від хворих різних вікових груп на ГРВІ або ГКІ надходять із Клівленду (штату Огайо, США), Таїланду, Кореї, Ірану, Італії, Іспанії, Нової Зеландії [28,29,30,31,32,33]. При цьому, показники захворюваності людей на бокавірусну інфекцію в цих країнах коливаються досить в широких межах, а їх клінічні прояви характеризуються значним розмаїттям. Заслугове на пильну увагу і той факт, що HBoV дуже часто зустрічаються разом з іншими патогенами бактеріальної або вірусної природи [6, 7, 8, 19].

Структура та систематика бокавірусів людини. За сучасними уявленнями бокавіруси людини віднесені до родини Parvoviridae, що в свою чергу з 1973 року була виділена в окрему родину вірусів еукаріотів. В цю родину входять ДНК-вмісні віруси простої будови, які досить поширені у біосфері і налічують більше 50 вірусів. Розміри парвовірусів такі малі, що це відзеркалено у назві родини ( від лат. parvum – маленький). До родини увійшли дві підродини: Parvovirinae та Densovirinae. До підродини Parvovirinae увійшли 5 родів: Parvovirus, Dependovirus, Erythrovirus, Amdovirus та Bocavirus. До підродини Densovirinae увійшли 4 роди парвовірусів, здатних уражати комах та не патогенні для людини[11]. Таким чином, бокавіруси людини HBoV-1, HBoV-2, HBoV-3 та HBoV-4 віднесені до родини Parvoviridae, підродини Parvovirinae, роду Bocavirus та найбільш подібні до парвовірусу великої рогатої худоби (ВРХ) та парвовірусу собак (СлMV). Бокавіруси людини посіли друге місце серед парвовірусів, патогенних для людини. Перше місце залишилося за парвовірусом В19, збудником інфекційної еритеми[34].

HBoV є простими ДНК-вмісними вірусами, що мають розміри 18-26 нм (рис. 2). Суперкапсидної оболонки не мають. Білкова оболонка (капсид) кубічного типу симетрії, надає вірусній частці (віріону) сферичної форми[35].



**Рис. 2. Схема будови (А) та електроннограма HBoV-1 (Б) [Alexander J. Respiratory Viruses in Pediatric and Adult Population, 2009]**

Капсид НВов складається з 60 симетрично розташованих субодиниць - капсомерів. Кожний капсомер побудований із 2-х капсидних білків, які позначаються як *virus protein 1* (VP1) і *virus protein 2* (VP2). Білки капсиду складають 60-80% всієї маси віріону. Молекулярна маса VP1 (найбільшого капсидного білка) коливається в межах 83-96 кДа, для VP2 вона становить 58-85 кДа. Капсидні білки VP1 і VP2 є структурними білками, оскільки приймають участь у будові віріону. Ліпідів та вуглеводів у складі НВов немає [10, 35].

В серцевині віріону знаходиться геном НВов, який представлено лінійною однострочною нефрагментованою молекулою ДНК. Геном має від 4 до 6 тисяч пар нуклеотидів (п.н.), три відкриті рамки зчитування, що кодують два структурні білки VP1 і VP2 та два неструктурних білки NS1 і NP1 вірусу. Роль неструктурних білків і досі залишається невідомою. Встановлено, що геном НВов не кодує полімерази, а від так, його реплікація залежить виключно від ДНК-полімерази клітини-хазяїна. ДНК-вий геном бокавірусів виявляє інфекційну активність[11].

Резистентність. 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 НВов здатні тривало, протягом багатьох місяців, зберігати свою інфекційну активність. Віруси стійкі до прогрівання при температурі 56оС впродовж 1 год., 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[13, 28, 29].

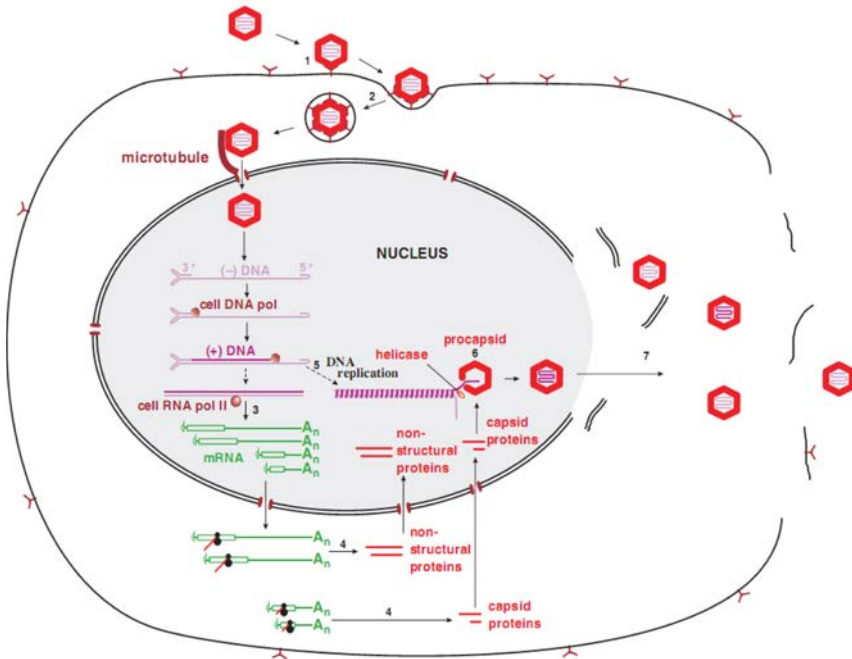
Майже миттєво НВов руйнуються при кип'ятінні, чутливі до обмеженої кількості дезінфектантів (гіпохлорид, глутаральдегід, формальдегід, β-пропіонлактон та деяких інших). У 0,5% розчині формаліну, НВов гинуть впродовж 24 год [36].

Стратегія вірусного геному та репродукція. Всі парвовіруси мають унікальний геном, представлений однострочною лінійною нефрагментованою молекулою ДНК. На обох кінцях геномної ДНК наявні інвертовані послідовності. У багатьох представників родини парвовірусів геномна ДНК має негативну полярність і позначається як ДНК-мінус. У частині представників родини геном має позитивну полярність (ДНК-плюс). Позитивна та негативна нитки ДНК у парвовірусів комплементарні одна одній і в умовах *in vitro* можуть утворювати повнорозмірну двониткову ДНК. У бокавірусів геномна ДНК з позитивною або негативною полярністю включається до складу віріону з різною частотою. Відповідно і співвідношення віріонів з ДНК-плюс та ДНК-мінус геномом буває різним [13].

Життєвий цикл або цикл репродукції НВов в чутливій клітині включає в себе наступні основні етапи:

- Взаємодію вірусу з рецепторами клітини-господаря та проникнення вірусу в чутливу клітину за механізмом рецепторного ендцитозу;
- «Роздягання» вірусу у ядрі клітини, перетворення однострочної молекули геномної ДНК у двониткову ДНК під дією ДНК-полімерази клітини-господаря;
- Транскрипцію неструктурних білків NS1 і NP1 та ініціацію циклів реплікації однострочної молекули ДНК [37];

- Транскрипцію структурних білків VP1 і VP2 під контролем неструктурних протеїнів;
  - Збирання вірусних часток під контролем NS1 в ядрі клітини-господаря, міграцію зрілих вірусних часток у цитоплазму та вихід в міжклітинний простір в результаті лізису інфікованої клітини [38].
- Схема та основні етапи репродукції НВов в чутливій клітині представлено на рис.3.



**Рис. 3. Схема та основні етапи репродукції бокавірусу людини [Flint S. J. Virology. Molecular Biology Pathogenesis, and Control of Animal Viruses, 2004]**

*Примітка: 1. взаємодія вірусу з рецепторами клітини; 2. проникнення вірусу в клітину; 3. транскрипція; 4. трансляція; 5. реплікація геномної ДНК; 6. збирання; 7. вихід вірусу з клітини.*

Бокавіруси і респіраторні захворювання. Після відкриття НВов-1 Алландером у 2005 році, було опубліковано більше 60 досліджень, щодо ролі цього вірусу у виникненні та розвитку захворювань бронхолегеневої системи у дітей та дорослих [17, 24, 32]. Більшість пацієнтів, що приймали участь у цих дослідженнях мали симптоми захворювань верхніх дихальних шляхів, у тому числі кашель (78,9%), гарячку (67,1%) і нежить (66,2%) [30, 39, 40]. Фарингіт і висипання зустрічалися рідко - в 11% -13% випадків. Крім того, пацієнти як правило, скаржилися на біль у вухах (табл. 1).

## Клінічні прояви бокавірусної інфекції, викликаної НВов-1

Кількість досліджених осіб у кожному досліді	Респіраторні симптоми									Симптоми ГКІ		
	Кашель	Гарячка	Нежить	Кисневе голодування	Гіпоксія	Задуха	Хрипи	Фарингіт	Інші	Нудота або блювота	Діарея	Інші
32	26	18	22	10	10	11	10	-	1	8	5	0
68	58	42	46	30	28	-	-	-	59	21	14	-
14	-	10	-	-	7	11	--	14	-	0	0	0
30	23	13	27	-	-	6	6	-	-	6	7	-
9	9	9	0	5	-	2	2	-	-	-	-	-
95	81	75	72	-	-	-	-	11	24	28	7	11
18	12	12	6	-	-	-	-	7	-	2	-	-
32	28	21	28	12	-	-	-	-	26	4	5	-
33	13	-	9	12	-	-	10	1	23	-	-	3
<i>Всього</i>	250	200	210	69	45	30	28	19	147	69	38	14
Кількість пацієнтів, що обстежувалась	317	298	317	174	14	85	104	146	304	289	271	174
Виявлений відсоток (%)	78,9	67,1	66,2	39,7	39,5	35,3	26,9	13,0	48,4	23,9	14,0	8,0

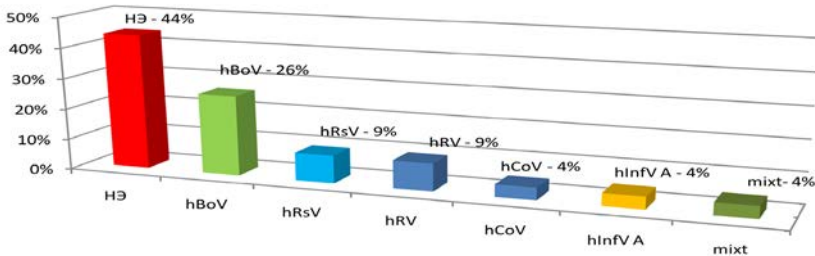
В багатьох дослідженнях повідомлялось, що НВов-1 було виявлено у дітей, госпіталізованих із діагнозами ГРВІ, бронхіоліт, загострення бронхіальної астми, ринофарингіт, ларинготрахеїт, гострий бронхіт та утруднене дихання [23, 30, 31, 32, 39]. Утруднене дихання було помічене у більш ніж 50% дітей, у яких НВов-1 був визнаний в якості єдиного збудника захворювання. Встановлена етіологічна роль НВов-1 у розвитку негоспітальної пневмонії у пацієнтів у Таїланді та Йорданії [20, 29, 41]. Питома вага НВов-1 в етіологічній структурі вірусних негоспітальних пневмоній в Російській Федерації за період 2005-2007 роки коливалась від 4,0% до 28% (рис. 4).

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 [12, 22].

У нещодавній доповіді Алландера було вказано на те, що геномну ДНК НВов-1 було виявлено не тільки в носоглоткових змивах або мазках, але й у сироватці крові важко хворих дітей на респіраторну інфекцію, проте питання про наявність та тривалість віремії, або реальну можливість контролювати вірусне навантаження в крові залишається відкритим [40]. Можна зазначити також, що на часі ще не встановлено тривалість інкубаційного періоду при респіраторній бокавірусній інфекції. Тривала наявність в респіраторному тракті малих концентрацій НВов та виявлення вірусу у пацієнтів при

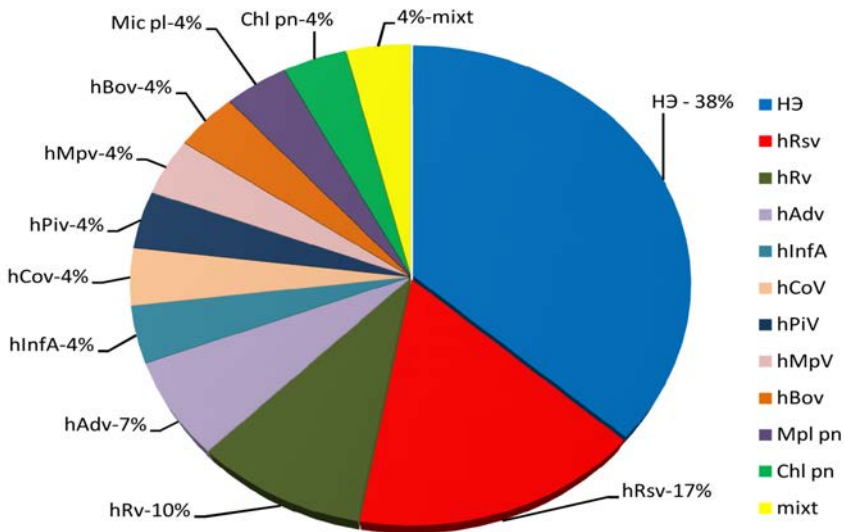
повторній шпиталізації з інтервалом в 1-6 місяць свідчать про можливість формування хронічної інфекції [17, 28, 29].

**N=23**  
вірусна етіологія - 56%



**Рис. 4 (а).** Вірусна етіологія не госпітальних пневмоній в РФ за період з 2005 по 2006 роки [Малеєв В.В. 2005г.]

**N=28**  
вірусная етіологія - 54%



**Рис. 4 (б).** Вірусна етіологія не госпітальних пневмоній в РФ за період з 2006 по 2007 роки [Малеєв В.В. 2005г.]



## ОГЛЯДИ

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 діб, утруднене дихання та кашель. Важливо підкреслити, що на сьогоднішній день, не описано жодного смертельного випадку, пов'язаного з НBoV-1[30, 32, 42].Є повідомлення про те, що досить часто НBoV-1 виявляється одночасно з ентеровірусами, риновірусами, РС-вірусом, вірусами парагрипу, грипу, респіраторними аденовірусами та корона вірусами людини, метапневмовірусом[6, 7, 8, 19]. (табл. 2).

Таблиця 2

### Виявлення НBoV-1 при ко-інфікуванні з іншими респіраторними вірусами

Частота	RSV (%)	Influenza A,B,C (%)	PIV 1-4 (%)	HMPV (%)	Rhino-virus (%)	Entero-virus (%)	Coronaviruses 229E, OC43, HKU1, NL63 (%)
Частота виявлення НBoV-1 серед перелічених респіраторних вірусів	1,6 - 31,3 (7,1)	1,6 -31,2 (9,8)	1,6 - 31,3 (8,0)	1,7 - 19,3 (7,7)	1,6 - 19,3 (7,7)	2,4 – 19,3 (12,5)	1,7 -19,3 (7,8)
Середня частота виявлення НBoV-1 у зразках поряд з іншими ко-патогенами	15,0	9,0	3,8	5,6	8,0	13,0	0,0
Середня частота виявлення позитивних зразків з ко-інфекцією НBoV-1	6,5	10,3	6,5	5,9	9,5	13,45	0,0

*Примітка: в таблиці представлені дані, які наведені в публікаціях: Sloots TP., 2006; Bonzel L., 2008; Smuts H., 2008; Hindiyeh M.Y., 2008.*

Бокавіруси і симптоми ураження ШКТ. В багатьох дослідженнях показано, що у майже 25% пацієнтів, які мають НBoV-1 респіраторні інфекції, реєструються симптоми ураження ШКТ (табл. 1). Це діарея (14%), зневоднення, нудота, блювота (23,9%) та інші прояви, що свідчать про те, що НBoV-1 уражає не тільки дихальні шляхи людини. Важливо підкреслити, що кількість НBoV-1, що виявляється у фекаліях хворих є значно меншою, ніж в зразках, відібраних з дихальних шляхів пацієнтів [12, 22].

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 та 2 типу, ротавіруси групи А, каліцівіруси людини, астровіруси, аденовіруси 40 та 41 типу, *Campylobacter*, *Salmonella*, і *Clostridiumdifficile*. Значно частіше у пацієнтів з гострим гастроентеритом зустрічається НBoV-2. Клінічне значення НBoV-3 та НBoV-4 при ГКІ залишається нез'ясованим [12, 17].

Особливості епідеміології. НВoV – антропонозна інфекція. Джерелом збудника є хвора людина. Шляхами передачі НВoV є повітряно-крапельний та аліментарний. НВoV має повсюдне поширення, про що свідчать дані із різних країн світу. Інфекція викликана вірусом НВoV-1 була визнана у всьому світі як та, що спричинює захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів. Можна стверджувати, що на сьогодні НВoV-1 має поширення в 28 країнах світу на п'яти континентах [28,29, 43, 44].

Встановлено, що в етіологічній структурі ГРВІ населення Європи НВoV-1 займає одне з перших місць. Так, за даними німецьких дослідників, захворювання, що викликані НВoV-1 посідають друге місце після РС-інфекції [18].

У Франції та в Іспанії в етіологічній структурі гострих респіраторних захворювань за останні 2-3 роки НВoV-1 поступається лише РС-вірусу та риновірусам. У Фінляндії НВoV-1 посідає четверте місце після риновірусів, ентеровірусів та РС-вірусу [23, 37]. Бокавіруси виявлено у дітей та дорослих, у осіб віком від 10 днів життя та старших - до 71 року. Більшість НВoV-1-позитивних зразків взяті у дітей переважно у віці до 5 років [13].

Оцінюючи вікові особливості поширення бокавірусної інфекції серед дітей важливо відмітити велику кількість серопозитивних дітей у віці до 2 місяців, що пов'язано з можливістю вертикальної передачі материнських антитіл [43, 44]. 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 дитини. Низький відсоток анти-НВoV 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 [24]. У 5-річному віці більшість дітей вже зустрічались із вірусом, перехворіли і мають антитіла проти НВoV-1 та проти інших респіраторних вірусів, таких як РС-вірус, риновіруси, віруси грипу. Проте, через труднощі культивування НВoV-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 антитіла проти НВoV-1 будуть захищати від НВoV-2, НВoV-3 або НВoV-4, і навпаки. Вважається, що більшість захисних (віруснейтралізуючих) антитіл синтезуються в 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 НВoV-2, НВoV-3 і НВoV-4 ще знаходяться на самому початку свого шляху [43, 44].

Для бокавірусної інфекції (НВoV-1) характерна сезонність. Сезонний підйом захворюваності на бокавірусну інфекцію, зумовлену НВoV-1 у Північній півкулі відбувається на початку зими[28]. Про це свідчить більшість досліджень проведених з грудня по березень іспанським дослідником Vincete, з січня по липень турецькими, китайськими, німецькими вченими без спостереження піків[18, 24]. Австралійським лікарем Sloots було описано пік захворюваності у грудні місяці за осінньо-зимовий період обстеження хворих, шпиталізованих з ГРЗ[15]. Період обстеження в тому числі і дослідження, проведені серед дітей Москви, госпіталізованих у період з 2005 по 2007 роки вказують на неоднозначну сезонність, високий відсоток виявлення НВoV – інфекції в зимовий та ранній весняний періоди зі спадом, а іноді й відсутністю влітку [45].

Отже, в результаті проведення перспективних досліджень було встановлено, що у дітей молодших 5 років госпіталізованих із захворюваннями бронхолегеневої системи, НBoV-1 викликав спорадичну захворюваність протягом року, при цьому пік захворюваності припадав на грудень місяць. Проте є поодинокі роботи, які вказують на збільшення частоти НBoV-1 інфекцій протягом весни, і навіть з травня по липень місяць або зовсім спростовують існування очевидної сезонності [18, 24, 28].

Механізми передачі вірусу остаточно не визначені. Більшість дослідників схиляються до думки, що основним механізмом передачі інфекції є повітряно-крапельний, в якості резервного може виступати фекально-оральний [17, 29].

Лабораторна діагностика. Діагностика бокавірусної інфекції складна. Пройшов 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 НBoV залишається практично не вивченим. Ця невдача є однією з основних перешкод на шляху нашого розуміння цього вірусу [29, 39, 46].

Після відкриття НBoV-1 для лабораторної діагностики бокавірусної інфекції у дітей і дорослих розроблені та широко використовуються молекулярно-генетичні методи дослідження - ПЛР з електрофоретичною детекцією, ПЛР в режимі реального часу та nest-ПЛР (nested PCR, «вкладна» 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 [46, 47, 48, 49].

Праймери, цільові гени і прогнозовані розміри амплікону наведені в таблиці 3.

Є повідомлення про використання ампліфікації, заснованої на сіквенсі нуклеїнової кислоти для виявлення НBoV-1 в зразках фекалій (Nucleic Acids Sequence Based Amplification - NASBA). NASBA у реальному часі – це техніка ізотермічної ампліфікації нуклеїнової кислоти, яка проводиться при плюс 41° С, що дозволяє відмовитися від устаткування, яке забезпечує циклічну зміну високих температур. В лабораторній діагностиці бокавірусної інфекції NASBA використовується в якості альтернативи ПЛР для виявлення вірусів [46].

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 гострому періоді, а друга – через 3-4 тижні у періоді реконвалесценції [50].

Лікування. Етіотропна терапія бокавірусної інфекції не розроблена. Рекомендована базисна або підтримуюча терапія. Додаткова киснева і механічна вентиляція легень можуть бути використані для підтримки пацієнтів, які мають НBoV-1-пов'язані респіраторні захворювання. Корекція кислотно-основного і водно-електролітного стану крові та муколітична терапія за показаннями.

Методи ампліфікації нуклеїнових кислот та праймери, що використовуються для детекції НВов-1

Метод ампліфікації НК	Ген	Локалізація	Розмір	Прямий праймер	Зворотній праймер	Проби	%
ПЛР звичайна	NP1	2351-2704	353	GACCTCTGTA AGTCTATTAC	GTCTGTGTA CTGAATACAG		0.8-45.2 (5.4)
	NS1	2301-2700	399	CCCAGAAAC GTCGTCAAC	GTGTTGACT GAATACAGT GT		2.8-2.9 (2.90)
	VP1/ VP2	1545-1835	290	TATGGCCAAG GCAATCGTCC AAG	GCCGCGTGA AACATGAGA AACGA		0.8-11.3 (5.5)
	VP1/ VP2	4125-4966	841	GTGACCACCA AGTACTTAGA ACTGG	GCTCTCTCC CAGTGACAT		5.1-12.5 (8.8)
	VP1/ VP2	4370-5189	819	GGACCACAGT CATCAGAC	CCACTACCA TCGGGCTG		3.5-5.5 (4.50)
Вкладена ПЛР	NP1	2259-3259 2351-2565	1000 214	Зовн.:GAAGAC ACCGAGCCTG AGAC Внутр.:GAGCT CTGTAAGTAC TATTAC	Зовн.: GCTGATTGG GTTCTGTAT Внутр.: ATATGAGCC CGAGCCTCT CT		7.10
ПЛР в реальному часі	NP1	2254 8-2628 2570		AGAGGCTCGG GCTCATATCA	CAC TTGGTC TTGAGGTCTT CGAA	AGGAACA CCCAATCA RCCACCTA TCGTCT ATG	21,36, 85 22
		2509-2605, 2534		AGGAGCAGGA GCCGCAGCC	CAGTGCAAG ACGATAGGT GGC	AGCCCG AG CCTCT CTCCCCA CTGTGTC	78
		2397-2592 2533		CCACGTGACG AAGATGAGCT C	TAGGTGGCT GATTGGGTG TTC	CCGAGCC TCTCTCC CACTGTGT CG	79
		2351-2704 2480		GAGCTCTGTA AGTACTATTAC	CTCTGTGTT GACTGAATA CAG	GGAAGAG ACATGGC AG ACAAC	94
NASBA	NP1	2567-2424, 2456		AATTCTAAATA CGACTRCACT ATGGGGCTGA TTGGGTGTTC CTGAT	AATTCTAAATA CGACTCACT ATAGGGCGA AGATGAGCT CAGGGAAT	CGATCGA GTCCAGA AAGAGGG GAGAGCG ATCG	94

Примітка: в таблиці представлені дані, які наведені в публікаціях: Moore C., 2008; Lu X., 2006; Neske F., 2007; Kleines M., 2007; Moore C., 2008.

На часі описано лише одне дослідження, в якому до 28% HBoV-1-інфікованих дітей потребувало інтенсивної терапії, хоча і не всі потребували дихальної допомоги, а один з пацієнтів, який мав ко-інфекцію РС-вірусу і HBoV-1, потребував підтримки шляхом екстракорпоральної мембранної оксигенації [6, 7].

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена [7].

### **ВИСНОВКИ**

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. І хоча кількість доказів патогенності бокавірусів людини невпинно зростає, все ж таки через великі відмінності в клінічних проявах, важкості перебігу захворювання, особливостях циркуляції збудника, роль цих вірусів у виникненні захворювань дорослих та дітей продовжує обговорюватись.

### **Література**

1. <http://www.isid.org>.-Published Date: 2014-04-23
2. <http://www.theglobaldispatch.com/greece-reports-first-mers-coronavirus-case-62284>
3. A. Pechinka. Acuterespiratoryinfections: issuesofclinicaldiagnosisand treatment / A.Pechinka // Dzeman-Ukrainian Medicalchasopys. –2010. –№ 5. –(79) IX - X. – onliane <http://www.moz.gov.ua>
4. Allander T. Cloningof a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples / T. Allander // ProcNatlAcadSci U S A. –2005. –Vol. 102 (36). – P. 12891-12896.
5. Arden K.E. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections / K.E Arden // J. Med. Virol. – 2006. – Vol. 78(9). – P. 1232-1240.
6. Sloots T.P. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children / T.P.Sloots, P.McErlean // J. Clin.Virol. – 2006. –Vol. 35(1). – P. 99-102.
7. Bonzel L. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction / L. Bonzel, T. Tenenbaum, H. Schroten // J. Pediatr. Infect. Dis.–2008. –Vol. 27(7). –P. 589-594.
8. Smuts H. Role of human metapneumovirus, human corona- virus NL63 and human bocavirus in infants and young children with acute wheezing / H. Smuts, L. Workman // J. Med. Virol.–2008. –Vol. 80(5). –P. 906-912.
9. Allander T. Cloning of human parvovirus bymolecular screening of respiratory tract samples / T.Allander, M.T.Tammi // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102.–P. 1232-46.
10. Brieu N. Electronmicroscopy observation of human bocavirus (HBoV) in nasopharyngeal samples from HBoV-infected children / N.Brieu, B.Gay // J. Clin. Microbiol.– 2007. –Vol. 45(10). – P. 3419-20.
11. Lindner J. Human bocavirus—a novelparvovirustoinfecthumans / J. Lindner, S. Modrow // Intervirology. — 2008. —Vol. 51(2). — P. 116-22.

12. Campe H. Role of Human Bocavirus infections in outbreaks of gastroenteritis / H. Campe, C. Hartberger // *J. Clin. Virol.* — 2008. — Vol. 43(3). — P. 340-342.
13. Alexander J. Respiratory Viruses in Pediatric and Adult Population / J. Mc Adam Alexander // *Clinics in laboratory medicine.* — 2009. - Vol. 29, N 4. — P. 112-120.
14. Chieochansin T. Human bocavirus (HBoV) in Thailand: clinical manifestations in a hospitalized pediatric patient and molecular virus characterization / T.Chieochansin, R.Samransamruajkit // *J. Infect.*—2008.—Vol. 56(2). — P. 137-42.
15. Arthur J.L. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children / J.L. Arthur, G.D. Higgins // *PLoS.*—2009.—Vol. 5(4). —P. 1000391.
16. Bastien N. Human bocavirus infection, Canada / N. Bastien, K.Brandt K // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 12(5). —P. 848-50.
17. Chieochansin T. Human bocavirus infection in children with acute gastroenteritis and healthy controls / T.Chieochansin, C. Thongmee // *Jpn. J. Infect. Dis.*— 2008. — Vol. 61(6). —P. 479-81.
18. Volz S. Prospective study of Human Bocavirus (HBoV) infection in a pediatric university hospital in Germany 2005-2006 / S.Volz, O.Schildgen // *J. Clin. Virol.* — 2007. — Vol. 40 (3).— P.229-35.
19. Hindiyyeh M.Y. High rate of human bocavirus and adenovirus coinfection in hospitalized Israel children / M.Y.Hindiyyeh, N.Keller // *J. Clin. Microbiol.* —2008.— Vol. 46(1).— P. 334-7.
20. Kaplan N.M. Human bocavirus infection among children / N.M. Kaplan, W. Dove // *Jordan. Emerg. Infect. Dis.* —2006.— Vol. 12(9).— P. 1418-20.
21. Berns K.I. Parvoviridae: the viruses and their replication / K.I.Berns, C.R. Parrish // *Fields Virology.*- Philadelphia: Lippincott-Reven, 2006.- Vol. 2.-P. 2437 – 2465.
22. Albuquerque M.C. Human bocavirus infection in children with gastroenteritis, Brazil / M.C.Albuquerque, L.N. Rocha // *Emerg. Infect. Dis.* — 2007.— Vol. 13(11). — P. 1756-8.
23. Jacques J. Human bocavirus quantitative DNA detection in French children hospitalized for acute bronchiolitis / J.Jacques, H.Moret // *J. Clin. Virol.* — 2008.—Vol. 43(2). — P. 142-147.
24. Lau S.K. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong / S.K.Lau, C.C.Yip // *J.Infect. Dis.* —2007.—Vol. 196 (7).—P. 986-93.
25. Kapoor A. A newly identified bocavirus species in human stool / A.Kapoor, E.Slikas // *J. Infect. Dis.*—2009.—Vol. 199 (2).—P. 196-200.
26. Lee J.L. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis / J.L., Lee, J.Y.Chun // *J. Infect. Dis.* — 2007.—Vol. 196 (7).—P. 994-997.
27. Kapoor A. A newly identified bocavirus species in human / A.Kapoor, E. Slikas // *J. Infect.* — 2010. — Vol. 200 (1). —P. 124-128.
28. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus / D.Kesebir, M.Vazquez, C. Weibel [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2006.—Vol. 194 (9). —P. 1276-1282.
29. Fry A.M. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand / A.M.Fry, X.Lu // *J. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 195 (7). — P. 1038-1045.

30. Chung J.Y. Bocavirus infection in hospitalized children, South Korea / J.Y.Chung, T.H.Han // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006.—Vol. 12 (8):—P. 1254-1256.
31. Naghipour M. Human bocavirus in Iranian children with acute respiratory infections / M.Naghipour, L.Cuevas // *J. Med. Virol.* — 2007. — Vol. 79(5).—P. 539-543.
32. Maggi F. Human bocavirus in Italian patients with respiratory diseases / F.Maggi, E. Andreoli // *J. Clin. Virol.*—2007. — Vol. 38(4). — P. 321-325.
33. Redshaw N. Human bocavirus in infants, New Zealand / N.Redshaw, C. Wood // *Emerg. Infect. Dis.* — 2007. — Vol.13 (11). — P. 1797-1799.
34. Васильева В.В. Парвовирусная (B19) инфекция у беременных и детей раннего возраста / В.В. Васильева // *Журнал. Инфектология.* — 2011. — Т.3, №4-2. — С. 26-31.
35. Львов Д.К. Медицинская вирусология: руководство/ Д.К. Львов. — М: Медицинское информационное агентство. - 2008. — С. 276-284.
36. Chow B.D. Evidence of human bocavirus circulating in children and adults, Cleveland, Ohio / B.D.Chow, Y.T.Huang // *J. Clin. Virol.* — 2008. — Vol. 43 (3). — P. 302-306.
37. Garcia M.L. Detection of human bocavirus in ill and healthy Spanish children: a 2-year study/ M.L.Garcia, C.Calvo // *Arch. Dis. Child.*—2009.—Vol. 94(3).—P. 249.
38. Terrosi C. Human bocavirus detection in an atopic child affected by pneumonia associated with wheezing / C.Terrosi, M.Fabbiani // *J. Clin. Virol.* — 2007.—Vol. 40(1). — P. 43-45.
39. Human bocavirus detection in nasopharyngeal aspirates of children with out clinical symptoms of respiratory infection / M.Garcia, C.Calvo, F. Pozo [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.*—2008.—Vol. 27(4).—P. 358-360.
40. Allander T. Human bocavirus and acute wheezing in children / T. Allander, T. Jartti // *Clin. Infect. Dis.*—2000. — Vol. 44(7).—P. 904-910.
41. Kupfer B. Severe pneumonia and human bocavirus in adult / B.Kupfer, J. Vehreschild // *Emerg. Infect. Dis.*— 2006.—Vol. 12(10). — P. 1614-6.
42. Catalano-Pons C. Human bocavirus infection in hospitalized children during winter / C.Catalano-Pons, M. Bue // *Pediatr. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 26(10). — P. 959-960.
43. Kahn J. Seroepidemiology of human bocavirus defined using recombinant virus-like particles / J.Kahn, D.Kesebir // *J. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 198(1). — P. 41-50.
44. Endo R. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan / R.Endo, N. Ishiguro // *J. Clin. Microbiol.* —2007.—Vol. 45(10).—P. 3218-3223.
45. Малеев В.В. «Новые» респираторные инфекции / В.В. Малеев // *Инфекционные болезни.* — 2005. — Т.3, №4. — С.5-7.
46. Moore C. Dry cotton or flocced respiratory wabs as a simple collection technique for the molecular detection of respiratory viruses using real-time NASBA / C.Moore, S. Corden // *J. Virol. Methods.*—2008.— Vol. 153(2).—P. 84-89.
47. Neske F. Real-time PCR for diagnosis of human bocavirus infections and phylogenetic analysis / F.Neske, K. Blessing // *J. Clin. Microbiol.* — 2007. — Vol. 45(7). —P. 2116-2122.
48. Kleines M. 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 / M.Kleines, S.Scheithauer // *J. Clin. Microbiol.* — 2007. — Vol. 45(3). — P. 1032-1034.

49. Lu X. Real-time PCR as says for detection of bocavirus in humans pecimens / X.Lu, M. Chittaganpitch // J. Clin. Microbiol.— 2006. —Vol. 44(9). — P. 3231-3235.

50. Mona Z. Zaghoul. Human Bocavirus (HBoV) in children with respiratory tract infection by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and qualitative polymerase chain reaction (PCR) / Z. Zaghoul Mona // J. Virology.—2001.—Vol. 8.—P. 239 doi: 10.1186/1743-422X8-239.

*О.В.Обертинская, Ю.О.Бойко*

## **Бокавирусы и заболевания, что они вызывают: структура и систематика возбудителя, эпидемиология, клинические проявления, особенности лечения и методы диагностики**

**Национальная медицинская академия последипломного образования  
имени П.Л. Шупика, Киев**

**Резюме.** В работе представлены литературные данные в плане исторического развития и современных представлений о строении и систематике бокавируса человека. Приведены патогенетические, эпидемиологические, клинические аспекты развития бокавирусной инфекции. Представлены современные методы диагностики и особенности лечения бокавирусной инфекции, как этиологического фактора острых респираторных вирусных заболеваний.

**Ключевые слова:** бокавирусная инфекция, острые респираторные вирусные заболевания, дыхательные пути, бронхолегочная система, лабораторная диагностика, лечение.

*O. Obertyns'ka, Yu.Boiko*

## **Bocavirus and bocavirus associated diseases: causative agent structure and systematics, epidemilology, clinical manifestations, treatment peculiarities, methods of diagnosis**

**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education**

**Summary.** The literary data concerning historical development and modern ideas about human bocavirus structure and systematics is presented in the paper. Pathogenetic, epidemiologic, clinical aspects of Bocavirus infection development are described. The up-to-date diagnosis methods and treatment peculiarities of a Bocavirus infection as an etiologic factor of acute respiratory viral diseases are presented.

**Key words:** bocavirus infection, acute respiratory viral diseases, respiratory ways, Broncho pulmonary system, laboratory diagnosis, treatment.

**Відомості про авторів:**

**Обертинська Оксана Володимирівна** - к.мед.н., доцент кафедри вірусології НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-49-88.

**Бойко Юлія Олександрівна** – очний аспірант кафедри вірусології НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-49-88.