



Крестелёва И.М.¹ ✉, Артёмчик Т.А.², Гончарова М.А.³

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Клинический родильный дом Минской области, Минск, Беларусь

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей первого года жизни: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Крестелёва И.М. – концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, окончательное редактирование статьи; Артёмчик Т.А. – написание текста статьи, окончательное редактирование текста статьи; Гончарова М.А. – поиск и анализ литературных источников, написание статьи.

Для цитирования: Крестелёва И.М., Артёмчик Т.А., Гончарова М.А. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей первого года жизни: обзор литературы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(3):510–520. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.3.013>

Подана: 20.07.2024

Принята: 04.09.2024

Контакты: shumaher33@gmail.com

Резюме

Респираторно-синцитиальный вирус занимает доминирующую позицию в структуре инфекционной патологии у детей до 3 лет, госпитализированных с острыми респираторными инфекциями с развитием обструкции дыхательных путей. Респираторно-синцитиальная инфекция, перенесенная у детей до года, ассоциирована с повышенным риском бронхообструкции при последующих острых респираторных инфекциях и развитием бронхиальной астмы. Недоношенные дети, в том числе пациенты с бронхолегочной дисплазией, дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, относятся к группе высокого риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной инфекции с необходимостью госпитализации, включая лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, назначения кислородотерапии, проведения искусственной вентиляции легких. В настоящее время не разработано эффективных лекарственных препаратов для этиотропного лечения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. В данном литературном обзоре рассмотрены иммунопатологические механизмы при респираторно-синцитиальной инфекции, а также обсуждаются вопросы своевременной профилактики этого заболевания.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, дети, новорожденные, паливизумаб, профилактика

Krasteleva I.¹ ✉, Artemchik T.², Goncharova M.³

¹ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Clinical Maternity Hospital of the Minsk Region, Minsk, Belarus

Respiratory Syncytial Viral Infection in Children of the First Year of Life: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Krasteleva I. – concept and design of the study, writing the text of the article, final editing of the article; Artemchik T. – writing the text of the article, final editing of the text of the article; Goncharova M. – search and analysis of literary sources, writing the text of the article.

For citation: Krasteleva I., Artemchik T., Goncharova M. Respiratory Syncytial Viral Infection in Children of the First Year of Life: A Literature Review. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(3):510–520. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.3.013> (in Russian)

Submitted: 20.07.2024

Accepted: 04.09.2024

Contacts: shumaher33@gmail.com

Abstract

Respiratory syncytial virus occupies a dominant position in the structure of infectious pathology in children under 3 years of age hospitalized with acute respiratory infections with the development of airway obstruction. Respiratory syncytial infection suffered by children under one year of age is associated with an increased risk of broncho-obstruction in subsequent acute respiratory infections and the development of bronchial asthma. Premature infants, including patients with bronchopulmonary dysplasia, children with hemodynamically significant congenital heart defects, belong to the high-risk group for severe respiratory syncytial infection with the need for hospitalization, including treatment in the intensive care unit, oxygen therapy, and artificial ventilation. Currently, no effective drugs have been developed for the etiotropic treatment of respiratory syncytial virus infection. This literature review examines the immunopathological mechanisms of respiratory syncytial infection and discusses issues of timely prevention of this disease.

Keywords: respiratory syncytial virus, children, newborns, palivizumab, prevention

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является наиболее распространенной причиной острых респираторных инфекций (ОРИ) среди новорожденных, детей грудного и младшего возраста, с частой вовлеченностью в патологический процесс нижних дыхательных путей и необходимостью госпитализаций. Кроме этого, дети раннего возраста, особенно с хроническими заболеваниями легких или врожденными пороками сердца, подвергаются риску развития тяжелого течения РСВ-инфекции (РСВИ).

РСВ относится к роду Orthopneumovirus семейства Pneumoviridae и представляет собой несегментированный РНК-вирус, который экспрессирует 11 белков: N, P, M, SH, G, F, M2-1, M2-2, L, в том числе два регуляторных неструктурных белка NS1 и NS2, не включающихся в состав зрелого вириона. В состав капсида вируса входят три гликопротеина (F, G, SH). Белок G (attachment protein) является белком присоединения

и служит рецептором, белок F (fusion protein) помогает вирусу проникнуть в клетку [1, 2]. Структура G-белка РСВ уникальна и характеризуется необычно высокой для вирусов степенью гликозилирования (приблизительно 60% молекулярной массы составляют сахара). Один из механизмов защиты вируса от действия иммунной системы хозяина состоит в вариабельности сайтов гликозилирования G-белка, наблюдаемой у изолятов РСВ, что может сильно изменять анти- и иммуногенные свойства патогена [3]. РСВ обладает еще одним необычным свойством – наличием секреторной формы G-белка (sG). До 80% всего синтезированного G-белка секретируется в окружающую эпителиальные клетки среду уже через 24 ч. после инфицирования, выполняя роль антигенной ловушки для вируснейтрализующих антител (АТ). В результате даже при наличии определенного титра РСВ-специфических АТ в организме реципиента вирус может эффективно репродуцироваться [4]. Таким образом, РСВ имеет антигенную структуру, способную к быстрой репликации вируса, ускользанию от иммунного ответа, что приводит к быстрому распространению инфекции в организме хозяина.

Существуют две основные антигенные подгруппы РСВ: А и В. Антигенные различия как между основными подгруппами, так и внутри каждой подгруппы могут быть одним из факторов, позволяющих РСВ вызывать повторное инфицирование. РСВ-антигены А и В могут совместно циркулировать во время эпидемии, но конкретные пропорции этих двух групп будут меняться каждый год.

В исследовании W. Liu и соавт., включавшем 645 детей, сравнивались клинические характеристики этих подгрупп вируса. Было установлено, что бронхолит, одышка, гастроинтестинальный синдром чаще наблюдались у РСВ-А-положительных пациентов. Выраженный интоксикационный синдром, миалгия, слабость чаще встречались у РСВ-В-положительных детей [5].

В 2019 году во всем мире у детей в возрасте от 0 до 5 лет было зарегистрировано 33 миллиона случаев РСВИ с поражением нижних дыхательных путей [6]. В своем исследовании Li You, Wang Xin, D.M. Blau показали, что самый высокий уровень заболеваемости РСВИ встречается у детей до 6-месячного возраста [6]. Авторы выявили, что заболеваемость и необходимость в госпитализации выше у недоношенных детей и происходит преимущественно у детей первых 6 месяцев жизни [7].

По данным одного итальянского исследования, среднегодовая стоимость лечения одного случая РСВИ составляет в среднем 3000–4000 евро для пациентов в возрасте 0–5 лет [8].

В Российской Федерации в течение года 397,2 тыс. детей в возрасте до 5 лет заболевают РСВИ, в том числе в 44,6 тыс. случаев требуется госпитализация, а в 268 случаях инфекция становится летальной. Была изучена, в свою очередь, не стоимость отдельного случая, а общий экономический ущерб от РСВИ у детей от 0 до 5 лет, который составил почти 2,2 миллиарда рублей. Это можно объяснить как большей распространенностью инфекции в этой группе, так и более тяжелым ее течением [9].

Тяжелое течение заболевания РСВИ наиболее часто встречается у младенцев в первые 6 месяцев жизни в Европе, в то время как в Африке чаще отмечается во вторые 6 месяцев жизни.

В Великобритании около 20% случаев госпитализации детей с инфекцией нижних дыхательных путей связаны с РСВИ, что ежегодно составляет 28,3 случая на 1000 младенцев и 1,3 на 1000 детей в возрасте от 1 года до 4 лет со смертностью в 0,1%.

PCV является повсеместно распространенным возбудителем и причиной эпидемий ОРИ в мире. Ежегодные эпидемии этого заболевания случаются практически в каждой стране – с ноября по март в умеренном климате и в сезон дождей в тропическом климате. Для Республики Беларусь и европейской части Российской Федерации характерна четкая сезонность РСВИ в весенне-зимне-осенний период с пиком заболеваемости в период с ноября по февраль [10, 11]. Продолжительность эпидемического подъема заболеваемости обычно составляет 4–6 месяцев [10].

PCV отличается высокой контагиозностью и нередко является причиной обширных вспышек в отделениях новорожденных и детских коллективах, а также среди госпитализированных взрослых людей и в домах престарелых. Новорожденные относительно защищены от тяжелого заболевания в первый месяц жизни материнскими антителами, передаваемыми трансплацентарным путем [12]. В связи с этим у детей первых 4–6 недель жизни частота бронхолитов низкая по сравнению с недоношенными и детьми старше 2-месячного возраста. При первичном инфицировании PCV каждый второй ребенок переносит бронхолит. Первичная инфекция вызывает иммунный ответ с выработкой специфических антител, который не предотвращает повторное инфицирование данным вирусом. Постинфекционный иммунитет недолговременный, что приводит к повторным инфекциям, которые протекают гораздо легче. При частых и тесных контактах в детских учреждениях заболеваемость первичной РСВИ достигает почти 100%. У детей 5–10 лет и у взрослых антитела к PCV присутствуют в 63–68% случаев [1, 13].

Инкубационный период РСВИ составляет 2–8 дней. Факторами повышенного риска развития тяжелого течения РСВИ являются недоношенность, низкий вес при рождении, бронхолегочная дисплазия (БЛД), врожденные пороки сердца (ВПС), пороки развития пищевода, иммунодефицитные состояния, неврологические, респираторные и нервно-мышечные заболевания [7, 14–16]. У таких детей чаще наблюдаются бактериальные осложнения, развитие дыхательной недостаточности с необходимостью госпитализации и дополнительной респираторной поддержки [14].

У взрослых в силу эффективной клеточной иммунологической памяти после ранее перенесенной PCV-инфекции очередное заражение, как правило, не сопровождается проявлением симптомов заболевания, хотя такие пациенты по-прежнему являются важным источником для передачи инфекции [17]. У пациентов с хроническими заболеваниями, а также у лиц старше 65 лет PCV может вызывать тяжелые пневмонии и бронхиты [18]. У взрослых пациентов пассивное курение, пожилой возраст, ослабленный иммунитет утяжеляют течение заболевания.

Заражение происходит воздушно-капельным путем и через загрязненные руки или предметы. Вирус может сохранять жизнеспособность на поверхности в течение примерно 4–7 часов. В домашних условиях заражение младенцев обычно происходит от старших детей, имеющих легкие симптомы заболевания. Исследования показывают, что увеличение многодетности семьи коррелирует с увеличением заболеваемости. PCV может выделяться в течение длительного времени – до 4 недель у младенцев раннего возраста и до 6 недель у пациентов с ослабленным иммунитетом. Дети старшего возраста и взрослые перестают выделять вирус в течение 3–4 дней.

При PCV-бронхолите наблюдается выраженный перибронхиоларный клеточный инфильтрат. На ранних стадиях он состоит из моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов

и нейтрофилов. На поздних стадиях инфекции Т-лимфоциты преобладают над моноцитами. Запускается воспалительный каскад с участием широкого спектра иммунорегуляторных и воспалительных клеток, включая toll-подобные рецепторы, хемокины, цитокины и белки-сурфактанты. В патофизиологии продолжаются обширные исследования, направленные на установление точного баланса между защитными эффектами иммунного процесса и тяжестью заболевания. В последующем происходит некроз эпителия и подслизистый отек мелких дыхательных путей и их обтурация. Полное восстановление может занять несколько недель. Исследования при РСВ-пневмонии продемонстрировали интерстициальную инфильтрацию мононуклеарными клетками с распространенным поражением бронхиол, бронхов и альвеол. Тяжелое течение инфекции может быть связано с гиперактивностью иммунной системы. Дети первых месяцев жизни находятся в группе риска из-за сдвига в сторону Th2-реакций, что может привести к тяжелому течению инфекции и ее отдаленным последствиям, таким как бронхиальная астма в более старшем возрасте. С возрастом устанавливается Th1/Th2-баланс, но в пожилом возрасте снова происходит сдвиг в сторону Th2-реакций. РСВ вызывает более значительный Th1/Th2-дисбаланс, чем другие респираторные вирусы, что объясняет более тяжелое течение заболеваний, вызванных РСВ [13].

РСВИ в большинстве случаев начинается остро, часто с тяжелым течением заболевания и развитием бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста. Из них дети первого года жизни составляют 55,6% по сравнению с детьми старше 3 лет, которые переносят среднетяжелую форму РСВИ [5, 19]. На долю РСВИ приходится более 50% всех случаев бронхоолита, особенно в возрасте 1–5 месяцев. У детей старшего возраста может наблюдаться РСВ-пневмония.

По данным российских исследователей, течение РСВИ у недоношенных младенцев с развитием дыхательной недостаточности требует госпитализации в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (50%) с проведением кислородотерапии (80%) и искусственной вентиляции легких (25%) [20]. В трети случаев (30%) РСВ-бронхоолит у недоношенных младенцев осложняется присоединением бактериальной инфекции. В 2014–2015 гг. Т.К. Чудакова, Е.В. Михайлова и др. выявили, что в 84% случаев РСВИ протекала по типу микст-инфекции. Чаще это была вирусно-бактериальная инфекция (90,5%), тогда как вирусно-вирусная инфекция встречалась в 9,5% случаев [19].

Развитие бронхообструктивного синдрома и бронхоолита у новорожденных и детей раннего возраста связано с анатомо-физиологическими особенностями респираторной системы: мелкий калибр дыхательных путей, большая реактивность бронхов, богатая васкуляризация слизистой оболочки и неполное развитие иммунной системы.

Бронхообструктивный синдром – клинический симптомокомплекс, характеризующийся сужением или окклюзией бронхов различных калибров. Это состояние может быть вызвано скоплением бронхиального секрета, утолщением стенки бронхов, спазмом гладкомышечной мускулатуры. Клинические признаки: сухой или малопродуктивный кашель, экспираторная одышка, удлиненный и шумный выдох, шумное свистящее дыхание, приступы удушья, рассеянные сухие и разнокалиберные влажные хрипы в легких, активация вспомогательной дыхательной мускулатуры. Рентгенологическая картина при обструктивном бронхите характеризуется усилением

Таблица 1
Анатомо-физиологические особенности органов дыхания у детей и их значение для развития бронхиальной обструкции
Table 1
Anatomical and physiological features of the respiratory system in children and their importance for the development of bronchial obstruction

Анатомо-физиологические особенности органов дыхания у детей	Механизмы, приводящие к развитию бронхиальной обструкции
Малое количество гладкой мускулатуры трахео-бронхиального дерева	Снижение механической поддержки с риском развития ателектазов
Гиперплазия слизистых желез бронхов	Увеличение продукции слизи
Малый диаметр дыхательных путей (носовые ходы, гортань, трахея, бронхи)	Нарушение проходимости дыхательных путей, фильтрации мелких частиц, развитие ателектазов
Богатая васкуляризация дыхательных путей, рыхлость подвязочной клетчатки	Склонность к развитию отека слизистой дыхательных путей, обструкция мокротой
Горизонтальное крепление диафрагмы к ребрам; меньшее количество в ней «марафонских» волокон скелетных мышц	Быстрое развитие усталости и истощения диафрагмы, развитие гиповентиляции
Ограничение коллатеральной вентиляции (недо-развитие межальвеолярных пор Кона и альвеоло-бронхиальных каналов Ламберта, межбронхиальных каналов Мартина)	Увеличение риска развития ателектазов, их замедленное разрешение
Снижен кашлевой рефлекс, особенно у недоношенных	Склонность к обструкции дыхательных путей

легочного рисунка, повышением прозрачности легочной ткани при отсутствии очаговых и инфильтративных теней в легких.

Бронхиолит характеризуется генерализованным обструктивным поражением бронхиол и мелких бронхов. Для острого бронхиолита у детей раннего возраста характерно двустороннее диффузное поражение бронхиол. Наиболее раннему поражению при бронхиолите подвергается эпителий мелких бронхов и бронхиол, который замещается клетками росткового слоя, не имеющими ресничек. Перибронхиальное пространство инфильтрируется лимфоцитами, выражен отек подслизистой оболочки и адвентиции. Слущенный эпителий, волокна фибрина, слизь образуют плотные пробки внутри бронхов и бронхиол, приводя к частичной или полной обтурации [21]. Рентгенологическая картина при бронхиолите характеризуется перибронхиальными изменениями и усилением легочного рисунка, эмфизематозным вздутием легких, гиповентиляцией, проявлениями интерстициального отека [13, 14, 22]. Развивается в основном у детей первого года жизни на фоне ОРИ.

Тяжесть бронхиолита в начале заболевания наиболее точно можно оценить по степени насыщения крови кислородом (сатурация, SpO_2) при дыхании атмосферным воздухом. Диагностическими критериями тяжести течения заболевания служат $SpO_2 < 95\%$, парциальное давление кислорода в альвеолярной крови (PaO_2) менее 65 мм рт. ст., частота дыхания > 70 /мин. Тяжелому течению бронхиолита способствуют недоношенность в анамнезе, возраст младше 3 мес. [23]. Летальность у пациентов этой группы составляет, по данным зарубежных авторов, 1–6%. Предрасполагающим фактором может стать отягощенная наследственность по бронхиальной астме. Известно, что риск госпитализации по поводу тяжелого течения РСВ-инфекции в первые 6 мес. жизни у детей с БЛД возрастает в 13 раз по сравнению с доношенными

Таблица 2
Дифференциально-диагностические признаки острого обструктивного бронхита и острого бронхиолита у детей
Table 2
Differential diagnostic signs of acute obstructive bronchitis and acute bronchiolitis in children

Признаки	Острый обструктивный бронхит	Острый бронхиолит
Возраст	Чаще у детей старше 1 года	Чаще у детей первого года жизни
Бронхообструктивный синдром	С начала заболевания или на 2–3-и сутки заболевания	На 3–4-е сутки от начала заболевания
Свистящее дыхание	Выражено	Не всегда
Одышка	Умеренная	Выражена
Тахикардия	Нет	Есть
Аускультативная картина в легких	Сухие, свистящие, влажные мелкопузырчатые хрипы	Влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация

детьми, не имеющими указанной респираторной патологии. Кроме того, госпитализация у этих детей зачастую сочетается с необходимостью реанимационных мероприятий.

Дополнительными факторами, усугубляющими тяжесть течения РСВИ, являются [24, 25]:

- мужской пол младенца;
- низкая масса тела при рождении для данного гестационного возраста;
- рождение ребенка менее чем за 6 мес. до начала эпидсезона РСВИ;
- дети от многоплодной беременности;
- искусственное вскармливание;
- воздействие табачного дыма;
- посещение амбулаторных детских учреждений;
- перенаселенность жилого помещения;
- контакт с детьми более старшего возраста;
- врожденный или приобретенный иммунодефицит;
- муковисцидоз;
- поражения центральной нервной системы (ЦНС);
- синдром Дауна.

Дети с ВПС также находятся в группе высокого риска по развитию тяжелой РСВ-инфекции. Так, 33% детей с ВПС, которые госпитализируются по поводу РСВ, требуют проведения интенсивной терапии; летальность среди них, согласно различным исследованиям, колеблется от 2,5–3,4 до 37% [24].

Для среднетяжелой формы характерны больше явления острого и обструктивного бронхита, поражение верхних дыхательных путей [19]. Чаще всего симптомы развиваются через 3–6 дней после контакта с вирусом, а выздоровление наступает через 8–15 дней. У детей с тяжелой формой заболевания инфекция может затягиваться до 21 дня.

Последствия и особенности течения РСВИ у детей могут варьировать от легких до тяжелых. В большинстве случаев заболевание проходит в легкой форме. Однако у некоторых детей, особенно у младенцев и детей с сопутствующими факторами риска, РСВ может вызвать серьезные осложнения, такие как бронхиолит и пневмония с дыхательной недостаточностью. Подавляющему большинству младенцев

антибиотики не требуются. Бактериальная вторичная инфекция встречается очень редко. Острое заболевание обычно проходит в течение недели, но младенцы могут кашлять и хрипеть после выздоровления. У недоношенных детей могут наблюдаться апноэ или неспецифические признаки сепсиса. Дети старшего возраста и взрослые имеют симптомы РСВИ, сходные с ОРВИ (кашель, насморк, субфебрильная температура), реже отит, конъюнктивит и стенозирующий ларингит.

Осложненное течение РСВИ, особенно перенесенной в младенчестве, может оказаться причиной отдаленных патологических последствий: формирование с возрастом хронических легочных заболеваний, включая бронхиальную астму, а также общую сенсibilизацию организма.

Лабораторное и инструментальное обследование пациентов с РСВИ включает общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, определение SpO_2 , исследование носоглоточных смывов и мокроты на респираторные возбудители, рентгенографию органов грудной клетки. Наличие экспресс-теста на РСВ полезно для реализации мер инфекционного контроля и облегчения подбора группы пациентов для лечения в стационаре. Диагноз бронхолита является клиническим. Данные гемограммы соответствуют вирусным изменениям: лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз, в первые 2 дня возможны нейтрофильный лейкоцитоз, моноцитоз. Повышение уровня провоспалительных маркеров (СРБ, прокальцитонин) указывает на осложненное течение заболевания и присоединение бактериальной инфекции [10]. Для верификации РСВ у пациентов в стационаре используют иммунофлуоресцентный метод анализа носоглоточного аспирата. Чувствительность метода при остром заболевании оценивается в 60–90%. Определение вирусной РНК ПЦР-методом в связи с присущей данному вирусу нестабильностью генома не имеет широкого применения. При использовании серологических тестов с определением антител следует учитывать особенности иммунного ответа на РСВ. При данной инфекции IgM-ответ иногда не регистрируется или является слишком слабым для клинической интерпретации результатов. Присутствие в однократно взятой пробе крови IgG-антител не является свидетельством острой инфекции [18].

В настоящее время в мире нет эффективного этиотропного лечения РСВИ у детей. В большинстве случаев лечение остается симптоматическим и патогенетическим для легких форм заболевания.

Обоснованным и эффективным подходом к терапии является проведение гидратации, адекватной нутритивной поддержки, оксигенации и ингаляций гипертонического солевого раствора [13, 25–27]. Современные исследования показали слабую эффективность бронхолитиков, кортикостероидов, антибиотиков, распыляемого адреналина, ингибиторов лейкотриенов или физиотерапии грудной клетки [11, 22, 25]. Антибиотикотерапия может применяться в случае присоединения бактериальной инфекции.

Из средств этиотропной терапии для лечения РСВИ у детей раннего возраста с 80-х гг. применялся рибавирин. Метаболиты препарата являются конкурентными ингибиторами ферментов, необходимых для репродукции РСВ. Однако метаанализ результатов клинических испытаний не обнаружил достаточных доказательств эффективности рибавирина при лечении РСВИ у детей первого года жизни. Препарат лишь незначительно снижал сроки госпитализации и укорачивал время механической вентиляции легких [28].

В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрирован паливизумаб – моноклональное антитело для профилактики РСВИ [29]. Согласно официальной инструкции паливизумаб показан для профилактики тяжелых заболеваний нижних дыхательных путей, ассоциированных с РСВИ, у детей с высоким риском:

- дети, рожденные в сроке беременности 35 недель или менее, возраст которых к началу сезона РСВ-инфекции младше 6 месяцев;
- дети в возрасте до 2 лет, которым была необходима терапия бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев;
- дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца.

Рекомендованная доза паливизумаба составляет 15 мг/кг массы тела 1 раз в месяц в течение предполагаемого периода риска распространения РСВ в популяции. Объем однократного введения паливизумаба (в мл) при назначении с интервалом 1 месяц рассчитывается исходя из веса пациента в кг $\times 0,15$.

Первую дозу, по возможности, следует вводить до начала сезона РСВИ, а последующие – ежемесячно в течение всего сезона.

Большая часть клинического опыта, включая основные исследования III фазы, была получена при применении 5 инъекций паливизумаба в течение 1 сезона.

В 2016–2017 гг. было проведено проспективное многоцентровое открытое неконтролируемое клиническое исследование фазы IIIb, оно проведено в отделениях реанимации новорожденных, педиатрических реанимациях и отделениях педиатрической помощи в 7 регионах Российской Федерации и одном регионе Республики Беларусь [30].

В данном исследовании использовали критерии включения и исключения, аналогичные критериям предыдущего регистрационного исследования препарата паливизумаб в форме лиофилизата, проведенного в Российской Федерации. Всего в исследование было включено 50 детей.

Критерии включения: недоношенные дети, родившиеся на сроке гестации ≤ 35 недель и в возрасте ≤ 6 мес. на момент включения в исследование; дети в возрасте ≤ 24 мес. на момент включения в исследование с диагнозом БЛД, нуждавшиеся в кислородотерапии, бронходилататорах или кортикостероидах в течение 6 мес. перед включением в исследование; а также дети ≤ 24 -месячного возраста с диагнозом гемодинамически значимого ВПС на момент включения в исследование.

Паливизумаб вводили внутримышечно один раз каждые 30 дней с ноября 2016 г. по март 2017 г. Дети, у которых развилась РСВИ, должны были продолжать получать ежемесячные дозы в течение сезона РСВИ, как минимум 3 дозы, максимум 5 доз. В общей сложности 64% детей получили 4 дозы, 26% – 5 доз, 6% – 3 дозы и 2% – 2 дозы [31].

Согласно результатам, ни один ребенок не был госпитализирован по поводу РСВИ (95% ДИ, 0%) [32], 5 детей были госпитализированы по поводу респираторных (бронхит с назофарингитом, вирусный бронхит, пневмония и вирусная инфекция дыхательных путей) или кардиологических (пароксизмальная тахикардия) заболеваний с отрицательными результатами на РСВИ.

Препарат паливизумаб включен в клинические рекомендации 16 европейских стран для профилактики РСВИ у детей с БЛД, 13 европейских стран – для

профилактики РСВИ у детей с ВПС, 15 европейских стран – для профилактики РСВИ у детей, рожденных ранее или на 29-й неделе гестации [33].

В 2023 году в США Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобрило 2 новых средства для профилактики тяжелых инфекций нижних дыхательных путей, ассоциированных с РСВ: первое – моноклональное антитело длительного действия нирсевимаб для профилактики заболевания РСВИ у младенцев и детей младшего возраста, второе – бивалентная субъединичная вакцина Abrisvo™, которую можно вводить беременным женщинам для защиты их новорожденных с помощью пассивного иммунитета [34].

Нирсевимаб – это новое моноклональное антитело IgG1 с увеличенным периодом полураспада, которое разработано для защиты младенцев в течение всего сезона РСВ с помощью одной внутримышечной дозы. Нирсевимаб нейтрализует РСВ с помощью связывания с эпитопом сайта 0, находящимся на оболочечном белке F, необходимым для соединения патогена с клеткой-хозяином с последующим инфицированием. Нирсевимаб в отличие от паливизумаба связывается с белком слияния F в конформации «до слияния», а не «после слияния», тем самым блокируя вход вируса в клетку [35]. Исследование, проводимое в США, показало, что однократная инъекция в дозе 50 мг нирсевимаба привела к меньшему числу обращений за медицинской помощью по поводу РСВИ и госпитализаций в течение 150-дневного периода после введения дозы [36].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РСВ представляет собой серьезную угрозу для здоровья и жизни новорожденных, детей грудного и раннего возраста, особенно для тех, кто родился недоношенным, имеет хронические заболевания и факторы повышенного риска развития тяжелого течения инфекции. Сезонный подъем заболеваемости РСВИ, совпадающий с эпидемиями других респираторных вирусных инфекций, усугубляет ситуацию, требуя от здравоохранения повышенного внимания в определенные месяцы года.

В настоящий момент нет эффективного этиотропного лечения РСВИ у детей, и основной упор делается на симптоматическое лечение. Однако значительные успехи достигнуты в области профилактики с помощью паливизумаба и нирсевимаба. Важно отметить, что введение этих профилактических средств не мешает проведению вакцинации и может быть интегрировано в существующие вакцинальные программы. Эти достижения открывают новые возможности для защиты самых уязвимых групп населения от серьезных респираторных заболеваний, вызванных РСВ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Belyaeva I.A. *Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection in children: guidelines for pediatricians*. Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Pediatr. 2023; 54 p. (in Russian)
2. *International Committee on Taxonomy of Viruses [Electronic resource]*. Available at: https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=20151071&taxon_name=Human%20respiratory%20syncytial%20virus. (accessed 09.02.2024).
3. Cane P.A., Thomas H.M., Simpson A.F. Analysis of the human serological immune response to a variable region of the attachment (G) protein of respiratory syncytial virus during primary infection. *J. Med. Virol.* 1996;48(3):253–261.
4. Bukreyev A., Yang L., Fricke J. The secreted form of respiratory syncytial virus G glycoprotein helps the virus evade antibody-mediated restriction of replication by acting as an antigen decoy and through effects on Fc receptor-bearing leukocytes. *J. Virol.* 2008;82(24):12191–12204.
5. Liu W., Chen D., Tan W. Epidemiology and Clinical Presentations of Respiratory Syncytial Virus Subgroups A and B Detected with Multiplex Real-Time PCR. *PLOS ONE [Electronic resource]*. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165108>

6. Li Y, Wang X, Blau D.M. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:2047–2064. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0
7. Wang X., Li Y., Shi T. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *Lancet*. 2024;1241–1253. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00138-7
8. Dovizio M., Veronesi C., Bartolini F. Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in children aged 0–5 years in Italy. *Italian Journal of Pediatrics*. 2024;50(57). doi: 10.1186/s13052-024-01628-7
9. Ignatyeva V.I., Ovsyannikov D.Yu., Tsygankov A.E. Socioeconomic burden of respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in children aged birth to 5 years in the Russian Federation: modeling results. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2023;16(4):517–525. doi: 10.17749/2070-4909. (in Russian)
10. Li Y., Reeves R.M., Wang X. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis, RSV Global Epidemiology Network; RESCEU investigators. *Lancet Glob Health*. 2019;E1031–E1045. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30264-5
11. Barr R., Green C.A., Sande C.J. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2019;6. doi: 10.1177/2049936119865798
12. Abu-Raya B., Reichert F., Lavoie P.M. Correlates of protection against respiratory syncytial virus infection in infancy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(3):371–380. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08948-8>
13. Janssen R., Bont L., Christine L.E. Genetic Susceptibility to Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Is Predominantly Associated with Innate Immune Genes. *The Journal of Infectious Diseases*. 2007;196(6):826–834. doi: 10.1086/520886
14. Krsheminskaya I.V., Ovsyannikov D.Yu., Degtyarev D.N. Respiratory syncytial viral bronchiolitis in premature infants and predictors of its severe course. *Neonatology: News. Opinions. Training*. 2016;2(12):67–80. (in Russian)
15. Vartiainen P., Jukarainen S., Rhedin S.A. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection during the first year of life: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health*. 2023;E821–E830. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00175-9
16. Bokeria E.L., Degtyareva E.A., Kovalev I.A. Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart defects: relevance of the problem and recommendations for prevention. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;5:101–108. (in Russian)
17. Munywoki P.K., Koech D.C., Agoti C.N. The source of respiratory syncytial virus infection in infants: a household cohort study in rural Kenya. *J Infect Dis*. 2014;209(11):1685–1692. Available at: <https://doi.org/10.1093/infdis/jit828>
18. Savic M., Penders Y., Shi T. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: a systematic literature review and metaanalysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(1):e13031. Available at: <https://doi.org/10.1111/irv.13031>
19. Chudakova T.K., Mikhailova E.V. Features of the clinical course of respiratory syncytial virus infection in children. *Infectious diseases: News. Opinions. Education*. 2016;3(16):69–73. (in Russian)
20. Kendig & Chernick's Ali S., Plint A.C., Klassen T.P. *Bronchiolitis. Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 2012:443–52.
21. *Childhood diseases: a textbook for universities. 9th edition. In two volumes*. T. 1. St. Petersburg: Peter. 2021; 880 p. (in Russian)
22. Smith D.K., Seales S., Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):94–99.
23. Sommer C., Resch B., Simões E.A. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*. 2011;5:144–154. Available at: <https://doi.org/10.2174/1874285801105010144>
24. Jung J.W. Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: global data and interim Guidelines for pediatricians 43 results of Korean RSV–CHD survey. *Korean J Pediatr*. 2011;54(5):192–196.
25. Ovsyannikov D.Yu., Tserava A.G., Krsheminskaya I.V. Patients with bronchopulmonary dysplasia are a risk group for severe course of acute bronchiolitis of respiratory syncytial virus etiology. *Neonatology: News. Opinions. Training*. 2022;10(4):38:63–74. doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-63-74. (in Russian)
26. Clinical protocol "Diagnostics and treatment of acute respiratory viral infections (children)" (approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 08.12.2023 No. 192). (in Russian)
27. David W. Kimberlin, Brady M.T., Jackson M.A. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31 st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018.
28. Randolph A.G., Wang E.E. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *Cochr. Database Syst. Rev*. 2004;4:CD000181.
29. Appendix 1 to the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 27.12.2012 No. 1536 "Clinical protocols for the diagnosis and treatment of children with respiratory diseases". (in Russian)
30. Clinical Trials.gov: A Study to Assess the Safety and Effectiveness of Palivizumab Administered to Children at High Risk of Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in the Russian Federation and the Republic of Belarus (Synagis Russia). 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02968173>
31. Namazova-Baranova L.S., Davydova I.V. Safety and efficacy of palivizumab in children at high risk for severe RSV infection in Russia and Belarus. *Pediatrics*. 2019;98(4). (in Russian)
32. Turti T., Baibarina E., Degtiareva E. A prospective, open-label, non-comparative study of palivizumab prophylaxis in children at high risk of serious respiratory syncytial virus disease in the Russian Federation. *BMC. Res. Notes*. 2012;5:484.
33. Rachel M.R. A Systematic Review of European Clinical Practice Guidelines for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022:226.
34. Balbi H. Nirsevimab: A Review. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2024;37(1):3–6. doi: 10.1089/ped.2024.0025
35. Qing Zhu. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE*. 2017;9(Issue 388). doi: 10.1126/scitranslmed.aaj1928
36. Topalidou X., Kaleris A.M., Papazisis G. Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. *Pathogens*. 2023;10:1259. doi: 10.3390/pathogens12101259