

Респираторно-Синцитиальная Вирусная Инфекция И Иммунопрофилактика Среди Детей Групп Риска

Юлия Николаевна Ибрагимова[✉], Ирина Вениаминовна Вахлова, Анастасия Андреевна Ткач

Уральский Государственный Медицинский Университет, Екатеринбург, Россия

Abstract

Introduction. Respiratory syncytial virus (RSV) is a common virus worldwide causing lower respiratory tract infections (LRTIs) with hospitalizations and fatal outcomes in children under 5 years of age. The aim of the work is to systematize the current data on the epidemiological situation of respiratory syncytial virus infection (RSV-infection) and immunoprophylaxis RSVI in children at high risk of severe RSV bronchiolitis at an early age.

Materials and methods. A search of scientific articles by the keywords - "Respiratory syncytial virus" and "Immunoprevention", "RSV-bronchiolite" was conducted in the PubMed, Medline, Embase, Global Health, RINTS databases and 375 publications were processed.

Results and discussion. Children in the neonatal period are a high-risk group for severe RSV and its long-term consequences due to the immune antiviral response. The highest rates of RSV morbidity and mortality were registered in children with chronic lung diseases (CLD), children with hemodynamically significant congenital heart defects (hsCHD) or in very premature infants. According to the literature data, in the Russian Federation annually approximately 350,000 children under 5 years of age fell ill with RSV-INDP, including 45,000 cases requiring hospitalization, and in 268 cases the infection leads to death. About 50% of cases are children under 6 months of age. Specific immunoprophylaxis of RSV with monoclonal antibodies is currently the safest and most effective prophylaxis for reducing the incidence rates and preventing severe RSV in high-risk children.

Conclusion. RSV remains a relevant infectious pathology, the methods of epidemiological surveillance for which require further improvement. The lack of an effective vaccine and the severity of the disease require additional preventive measures to assist young children at risk of severe RSVI.

Keywords: respiratory syncytial virus infection (RSVI), respiratory syncytial virus (RSV), immunoprophylaxis, premature babies, risk groups, BLD.

Date of Submission: 19-03-2025

Date of Acceptance: 29-03-2025

I. Аннотация

Введение. Во всем мире респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является распространенным вирусом, вызывающим инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) с госпитализациями и летальными исходами у детей до 5 лет.

Цель работы – систематизировать текущие данные об эпидемиологической ситуации респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ) и иммунопрофилактики РСВИ у детей групп высокого риска тяжелого течения РСВ – бронхолитов в раннем возрасте.

Материалы и методы. Проведен поиск научных статей по ключевым словам - «Respiratory syncytial virus» и «Immunoprevention», «RSV-bronchiolite» в базах данных PubMed, Medline, Embase, Global Health, РИНЦ и обработано 375 публикаций.

Результаты и обсуждение. Дети в неонатальном периоде представляют собой группу повышенного риска в отношении тяжелого течения РСВИ и ее отдаленных последствий вследствие иммунного противовирусного ответа. У детей с хроническими заболеваниями легких (ХЗЛ), детей с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (гзВПС) или у глубоко недоношенных детей были зарегистрированы самые высокие показатели заболеваемости РСВИ и смертности. По литературным данным в РФ ежегодно примерно 350 000 детей в возрасте до 5 лет заболевали РСВ-ИНДП, в том числе в 45 000 случаев требовали госпитализация, а в 268 случаях инфекция приводит к летальному исходу. Около 50% заболевших составляют дети в возрасте до 6 месяцев. Специфическая иммунопрофилактика РСВИ моноклональными антителами на сегодняшний день является самой безопасной и эффективной профилактикой для снижения показателей заболеваемости и предотвращения тяжелого течения РСВИ у детей групп высокого риска.

Заключение. РСВИ остается актуальной инфекционной патологией, методы эпидемиологического надзора за которой нуждаются в дальнейшем совершенствовании. Отсутствие эффективной вакцины и тяжесть заболевания запрашивают дополнительных мер профилактики в оказании помощи детям раннего возраста, входящим в группу риска тяжелого течения РСВИ.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВ-инфекция), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), иммунопрофилактика, недоношенные дети, группы риска, БЛД.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

II. Literature Review

Respiratory Syncytial Viral Infections and Immunoprophylaxis in Children at Risk

Iuliia N. Ibragimova[✉], Irina V. Vakhlova, Anastasia A. Tkach

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

III. Введение

РСВ связан с высокой частотой инфицирования у детей в возрасте до 5 лет в год [1]. В периоде сезонного подъема заболеваемости РСВ примерно инфицируется до 30% населения, среди детского населения – 70 % детей переносят РСВИ на первом году жизни. У детей до 2-х лет РСВ является причиной 63-80% всех случаев ИНДП [2]. Тяжелое течение РСВ-инфекция характерно для детей грудного возраста, поэтому пик госпитализации приходится на младенцев 2–5 месяцев жизни с необходимостью применения искусственной вентиляции легких [2, 3, 17]. Примерно каждый 10-й ребенок, инфицированный РСВ, госпитализируется из-за тяжелых симптомов, вызванных этим вирусом. В настоящее время тяжелая клиника РСВ-бронхиолита у младенцев обусловлена генезализованным воспалительным синдромом с клиникой бронхиальной обструкции и тяжелой дыхательной недостаточности у детей первых 2 лет жизни. Дети с бронхолегочной дисплазией, муковисцидозом, гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца относятся к группе высокого риска тяжелого РСВ-бронхиолита, которые требуют обязательной госпитализации в стационар с респираторной терапией. Главное помнить, что высокая заболеваемость РСВ-бронхиолитом имеет сезонный характер, а именно осенне-весенний период для нашего региона [3, 4, 17]. Лечебные мероприятия проводимые в отделениях реанимации и интенсивной терапии, оксигенотерапия, искусственная вентиляция легких носят симптоматический характер с индивидуальным иммунным ответом каждого маленького пациента. РСВ-инфекция у младенцев очень часто начинается с симптомов поражения верхних дыхательных путей, приводя к поражению нижних дыхательных путей различной степени тяжести и клиника тяжелого РСВ-бронхиолита чаще развивается на 3-5 день заболевания и может сопровождаться симптомами: гипертермия, вялость, затруднением носового дыхания и кашлем, с появлением дыхательной недостаточности тяжелой степени [5, 10]. По оценкам ВОЗ, от 66 000 до 253 000 ежегодных смертей происходят по причине РСВ во всем мире [3, 6, 12, 25]. По данным Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА) в России диагноз РСВ-инфекция установлен у 25 % детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет, у 10,3% в возрасте от 5 до 10 лет, у 5,3% детей – старше 10 лет. Умерло 7601 детей в возрасте до 5 лет, в том числе 5876 детей в возрасте до 1 года [4]. РСВ-инфекция определяет 3,5% младенческой смертности и 3,3% смертности детей до 1 года [5]. В настоящее время нет эффективной вакцины и специфических методов лечения РСВИ, что приводит к увеличению показателей смертности среди группы детей высокого риска развития РСВ-бронхиолитов [6, 37]. Возможности лечения РСВ-инфекции ограничены, поэтому основным в защите младенцев на сегодняшний день является пассивная иммунопрофилактика, которая описана в обновленных и пересмотренных Методических рекомендациях для педиатров, 2023 [2]. Проведение иммунопрофилактики против РСВ-инфекции моноклональными антителами (препарат палавизумаб) является единственным и высокоэффективным методом защиты младенцев из группы высокого риска [2, 3, 6, 17].

Цель работы – систематизировать текущие данные эпидемиологической ситуации РСВ-инфекции и иммунопрофилактики РСВ у детей групп высокого риска тяжелого течения РСВ-бронхиолитов в раннем возрасте.

Материалы и методы

Данный обзор не является систематическим, поскольку РСВИ рассматривается в нем во многих аспектах. Поиск информации был проведен в библиотеке Cochrane.org («Кокрановское сотрудничество») и в базах данных PubMed, Medline, Embase, Global Health (2021-2024гг.) по следующим поисковым запросам с использованием ключевых терминов «Respiratory syncytial virus», «Immunoprevention», «RSV - pediatric infection», «RSV and diagnosis», «RSV and immunization», «Passive immunoprophylaxis», «RSV-bronchiolite», и в базе данных РИНЦ (2022-2024гг.) по ключевым словам. Поиск включал клинические испытания, рандомизированные контролируемые исследования, исследования типа "случай-контроль", когортные исследования, мета-анализы, обсервационные исследования, клинические рекомендации, отчеты о случаях, серии наблюдений и обзоры. Из поисковых баз данных были обработаны 375 публикаций.

Результаты и обсуждение

Характеристика РСВ-инфекция

В 1956 г. у шимпанзе с симптомами ринита J.A. Morris и соавт. выделили РСВ и назвали - вирус насморка обезьян (*Chimpanzee coryza agent*) [8, 9, 38].

Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) с 2016 года РСВ отнесен к семейству *Pneumoviridae*, роду *Orthopneumovirus*. РСВ представляет собой частицы сферической или неправильной формы (диаметр 150-300 нм) и содержит однонитевую несегментированную "-" РНК из 15 222 нуклеотидов, кодирующих синтез 11 белков: 2 неструктурных – NS и 9 структурных белков [13, 38]. В вирионной РНК нуклеотидные последовательности, кодирующие белки, расположены в следующем порядке: 3'- NS1–NS2-N-P-M-SH-G-F-M2.1-M2.2-L-5' [38] (рис.1).



Рисунок 1- Локализация нуклеотидных последовательностей РСВ, кодирующих вирусные белки, на матрице вирионной РНК

Геномная РНК: L – протеин полимера; M21, M22 – регуляторные субъединицы; F – протеин слияния; G – протеин прикрепления; SH- малый гидрофобный протеин; M – протеин матрикса; P – фосфопротеин; N – нуклеопротеин; NS1 и NS2- неструктурный протеин 1 и 2 [8]. F – протеин является относительно стабильным. G – протеин более варибельный и создает основание для деления РСВ на подтипы: тип А и тип В [11, 12, 13].

В состав оболочки вириона входит 3 белка: G – белок прикрепления (attachment protein), F – белок слияния (fusion protein) и SH – малый гидрофобный белок (small hydrophobic protein). С помощью F-белка вирус проникает в эпителиальную клетку респираторного тракта и тем самым способствует распространению инфекции за счет слияния оболочки вируса с мембраной эпителиальной клетки. G-белок отвечает за присоединение вируса к поверхности клеток респираторного тракта [2, 13, 14, 38, 46].

После проникновения РСВ в цитоплазму клетки и его депротенинизации начинается синтез вирусных белков, репликация вирусного генома и сборка новых вирусных частиц. Обладая особенностью проникновения из клетки в клетку посредством слияния клеточных мембран с образованием синцития, вирус очень быстро распространяется в дистальные отделы респираторного тракта [10, 13, 21, 35, 37]. Процесс слияния РСВ с клеткой хозяина позволяет ввести генетический материал, который может быть использован для репликации (синтез РНК) и транскрипции (синтез рибонуклеиновых кислот для информационной функции) вируса, из белков вируса (N-, P- и L-) образуется комплекс репликаза/транскриптаза [9, 12]. Другие вирусные белки: M21 и M22, используются в качестве кофакторов для этого комплекса - репликазы / транскриптазы, который используется для создания нового генетического материала вируса [5, 7, 37]. Параллельно вирусный геном будет транскрибироваться (переписываться/копироваться) в «+» мРНК, которая будет использоваться для синтеза белка. Данные процессы приводят к синтезу нового генома ssRNA «-», который будет использоваться в качестве матрицы для синтеза новых белков рибосомами хозяина и инфицирования клеток [3, 13, 38].

У многих новорожденных антитела к РСВ получены от матери, однако врожденный пассивный иммунитет довольно быстро утрачивается, и уже у детей 5-6-месяцев жизни антитела обнаружить не удается [12]. В этот период дети становятся особенно восприимчивыми к РСВ и это приводит к росту

заболеваемости РСВ-ИНДП в младенческом возрасте [3, 7, 14]. Перенесенные РСВ-бронхиолиты не вызывают развития устойчивого защитного иммунного ответа, что обуславливает повторное инфицирование. У детей в возрасте 5–10 лет антитела к РСВ обнаруживаются в 63–68% случаев [13, 15, 17, 29].

Отличительной чертой РСВ является способность «ускользнуть» от иммунного ответа, реплицироваться в клетках иммунной системы, проявляя иммуносупрессивные и иммуномодулирующие свойства, что приводит как к повторным заболеваниям, так и к развитию иммунопатологических процессов в организме [15]. Данные современных исследований свидетельствуют о том, что тяжелое течение РСВ-инфекции может быть связано не со сниженным уровнем врожденного и/или адаптивного иммунного ответа, а с его гиперактивностью [18, 44, 61]. Показано, что деструкция легочной ткани при осложненном течении РСВИ может быть обусловлена не только прямым цитопатологическим действием вируса, а также избыточной активностью клеток воспаления: РСВ-специфичных цитотоксических лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов [13, 15, 19].

Для защиты от заболеваний, вызываемыми РСВ, вскоре после его открытия было разработано несколько вакцин [20, 22, 31]. Однако, после их многочисленных испытаний, которые могли бы позволить одобрить использование вакцины у людей, никаких убедительных результатов - как в отношении безопасности, так и в отношении иммуногенности - не было получено [21,20-23, 37, 40].

Эпидемиология РСВИ

На сегодняшний день РСВ является самым распространенным возбудителем и причиной эпидемий во всем мире [11]. Тяжелые РСВ-инфекции очень часто способствуют развитию ИНДП у детей раннего возраста [1, 13, 41]. РСВ-инфекция передается воздушно-капельным путем при прямом контакте (чихании, кашле) и контактно-бытовым путем, а именно через загрязненные предметы, игрушки и грязные руки. Источником инфекции являются больные (5-14 дней), которые выделяют большое количество вируса, и редко вирусоносители [7, 11, 24, 41]. Передача IgG-антител к РСВ трансплацентарно объясняется низкой частотой РСВИ у малышек первых 4-6 недель жизни, за исключением детей рожденных раньше срока, которые получили меньше IgG. Поэтому недоношенные дети и дети с БЛД относятся к группе высокого риска тяжёлого течения РСВ-инфекции на первом году жизни [17, 24]. Среди детей групп риска к частому реинфицированию приводят нестойкость постинфекционного иммунитета в отношении РСВ и неадекватное антителообразование, поэтому к 3 годам инфицированность РСВ составляет 100% [1, 25, 27].

У детей грудного возраста примерно в 70% случаев заражение РСВ происходит в первый год жизни, и примерно к 2 годам жизни все дети переносят данную инфекцию хотя бы один раз [28, 30]. РСВ-инфекции у детей групп риска является причиной госпитализаций в РАО по поводу РСВ-бронхиолита в 55 – 90% случаев, по поводу пневмонии — в 5 – 40%, по поводу трахеобронхита — в 10 – 30%. Тяжелые РСВ-бронхиолиты и пневмонии приводят к летальному исходу в 25% случаев у ВИЧ-инфицированных детей, в 37% - при гзВПС и 73% - при легочной гипертензии [5, 19, 55].

В глобальном масштабе был проведен систематический обзор опубликованных исследований по эпидемиологии РСВ серотипов А и В. Всего было идентифицировано и включено в анализ 76 668 положительных образцов (45 990 (60%) образцов РСВ А и 30 678 (40%) - РСВ В) из 83 стран [23]. Наблюдались две модели циркуляции РСВ: непрерывные эпидсезоны с преобладанием РСВ А и эпидсезоны с переменным преобладанием серотипов РСВ А и В. Эти модели наблюдались во всех регионах, но преобладающая циркуляция серотипов А и В редко совпадала на всех континентах в течение данного года или сезона.

Часто идентифицируемым генотипом РСВ А был NA1 - 76,30% (голубой цвет), а наиболее часто идентифицируемым генотипом РСВ В был ВА - 70,65% (розовый цвет). На протяжении всей эволюционной истории РСВ одновременно циркулировало несколько генотипов, но после 2000 года разнообразие генотипов уменьшилось [23, 42]. Классификация группы и генотипа РСВ важна для разработки вакцин, а также для понимания динамики генотипов вируса. В этом исследовании были показаны глобальные и континентальные схемы циркуляции РСВ, начиная с первого сообщения о РСВ-инфекции человека и до конца 2020 года (**рис.2**).

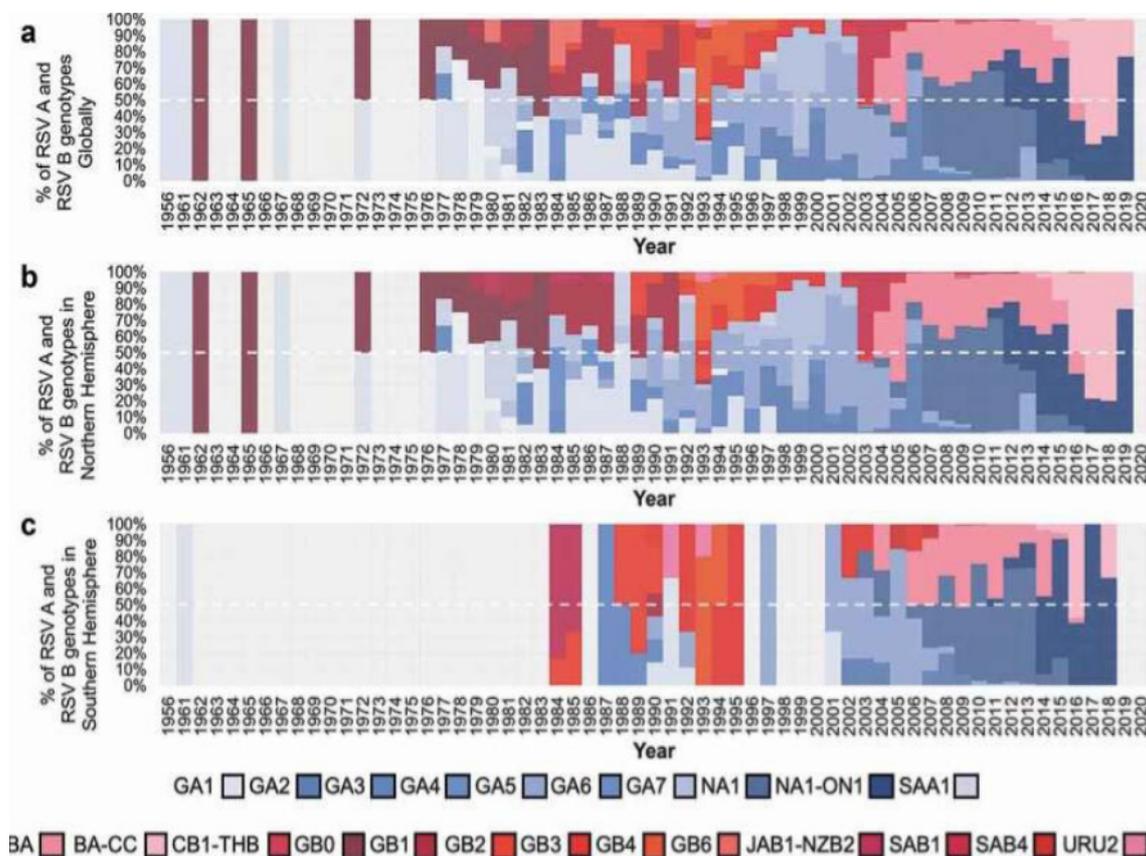


Рисунок 2 - Доля генотипов РСВ в течение каждого года в глобальном масштабе (а), в Северном полушарии (б), в Южном полушарии (с), основанная на анализе последовательностей гена РСВ, доступных в GenBank до 31 декабря 2020 г.

По данным эпидемиологических исследований в разных регионах мира и в России выявляли отсутствие характерных сезонных подъемов заболеваемости РСВ-инфекции в период пандемии COVID19 [18, 44, 52]. Подъем заболеваемости острыми респираторными инфекциями, часто вызванными РСВ, риновирусом и вирусами гриппа регистрировался после снятия социальных ограничений в 2021–2022 гг. [2, 21, 46, 68]. По литературным данным, рост случаев РСВ-инфекции часто отмечался вне традиционного сезона заболеваемости с вовлечением в эпидемический процесс значительной доли населения, независимо от их возраста [2, 18, 33, 47, 51, 69].

По литературным данным 2021 года в Израиле (г. Ашдод) были описаны весенне-летние вспышки РСВ в сравнении с осенне-зимними сезонами во время пандемии COVID-19. С 1 января 2018 г. по 24 июня 2021 г. было проведено 5263 теста на РСВ, из них 430 (8%) оказались положительными. Осенне-зимний сезон РСВ был смещен на календарные недели 40 - 14 (октябрь – апрель) и в течение 2021 года положительных случаев РСВ осенью/зимой не отмечалось, но они появились с 19-й недели (май) [28].

В период с 2018 по 2020 год все случаи РСВ были выявлены между 40-й и 14-й неделями (октябрь - апрель). Для сравнения, из 172 тестов на РСВ, проведенных осенью/зимой 2020 года, ни один не дал положительных результатов. С 1 мая по июнь 2021 г. (19–26 недели) выявлено 70 случаев РСВ из 430 протестированных пациентов (16%) [28]. Аналогичным образом, исследования, проведенные в Соединенных Штатах (США), не показали зарегистрированных случаев РСВ с сентября 2020 г. по январь 2021 г., после чего последовал рост с февраля 2021 по январь 2022 г. и с июля 2022 по январь 2023 г. [29].

Высокий всплеск заболеваемости РСВ-инфекцией предположительно может быть обусловлен отсутствием иммунной стимуляции во время длительного ограничения социальных контактов в период пандемии COVID19 [2, 47]. Также по причине способности взаимодействовать с вирусом SARS-CoV2 и конкурировать с другими высокопатогенными возбудителями (РСВ, риновирус и вирус гриппа), это приводило к сложившейся глобальной эпидемиологической ситуации, называемой «тридемия» (COVID19+грипп+РСВ-инфекция) или «тетрадемия» (COVID19+грипп+РСВ-инфекция+пневмококковая инфекция). Так например, в США и Великобритании был отмечен резкий рост числа детей, госпитализированных с РСВ-инфекцией в отделения реанимации именно в период

после снятия карантинных ограничений на фоне нетипично раннего начала активной циркуляции вирусов гриппа и роста числа случаев SARS-CoV-2 [2, 18, 47, 78].

Проведенное исследование 2232 госпитализированных детей в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с симптоматикой ОРВИ в 2022 г., показало наличие вирусов в мазках из носоглотки у 583 (26,1 %) из них: у 62 % детей с подтвержденной вирусной этиологией пневмоний и у 26 % детей в этиологической структуре бронхитов преобладал РСВ [27]. Анализ микст-инфекций за период с 2016 по 2022 г при ИНДП более 1 вируса выявляли у 16%, более 2 вирусов у 41 %: РСВ и риновирус (23 %), РСВ и аденовирус (18 %) [28].

Данные мониторинга ФГБОУ «Научно-исследовательского института гриппа имени А.А. Смородинцевой», после периода минимальной активности в 2020–2021 гг. по сравнению с допандемическим периодом наблюдался очень ранний выраженный рост заболеваемости РСВИ с сентября 2021 г. по февраль 2022 г. [49, 50] (рис. 3).

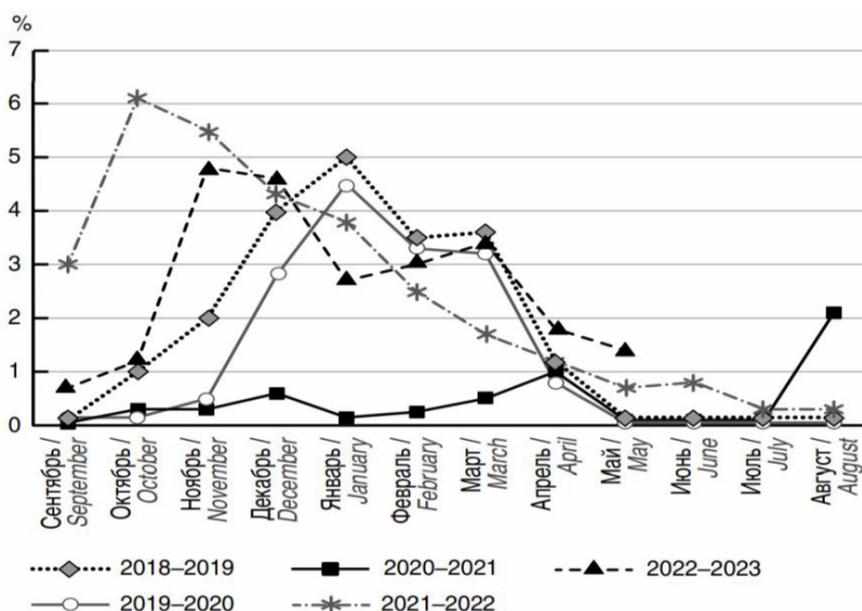


Рисунок 3 - Циркуляция РСВ в РФ в эпидсезоны 2018-2019 гг., 2019-2020 гг., 2020-2021 гг., 2021-2022 гг. и в начале сезона 2022-2023 гг. (по данным сайта ФГБУ НИИ гриппа)

Такая необычная циркуляция РСВ могла быть связана со снижением к нему популяционного иммунитета и повышением уязвимости детей до 2 лет. Не исключено, что ряд респираторных инфекций, прошедших с кодом «COVID-19 U07.2 вирус не идентифицирован», были вызваны РСВ [31, 49, 50].

Этиологическая структура ОРВИ в России в 2017-2024 гг. по данным НИИ гриппа представлена на рисунке 4 [50].



Рисунок 4 - Этиологическая структура ОРВИ в России в 2017-2024 гг. по данным НИИ гриппа [https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/]

Группы высокого риска развития РСВИ

У детей раннего возраста РСВ-инфекция может приобретать жизнеугрожающее течение в виде тяжелого РСВ-бронхиолита, эпизодов бронхиальной обструкции и пневмонии с незрелостью и/или патологией дыхательной системы [1, 2, 32, 43].

Недоношенные дети (до 35 недели гестации включительно), дети с БЛД, дети с гзВПС, относятся к группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции, требующие обязательной госпитализации с назначением дополнительной оксигенации и/или проведения ИВЛ. Летальность у пациентов этой группы составляет по данным зарубежных авторов 1–6% [1, 2, 11, 33, 54]; по данным в РФ - 3,5% младенческой смертности и 3,3 % детей до 1 года [5].

В связи с совершенствованием реанимационной неонатологии, а именно выхаживание маловесных детей с массой тела менее 900 г и сроками гестации менее 28 недель, в поле зрения неонатологов, педиатров и пульмонологов оказывается совершенно особая категория детей, у которых на глубоко незрелые легочные структуры оказывает токсическое воздействие кислородная терапия. РДС и БЛД у этих детей протекает легче, в ряде случаев изменения легочной ткани не доходят до стадии фиброза, но количество таких пациентов нарастает. В западной литературе эту группу детей обозначают как пациентов с «новой» БЛД [34, 37].

Дети глубоко недоношенные и маловесные чаще подвержены повышенной восприимчивости и тяжелому течению инфекционных заболеваний, это обусловлено рядом факторов: преждевременные роды, восходящая инфекция и воспалительные заболевания половых органов матери, приводящие к преждевременному разрыву плодных оболочек; раннее излитие околоплодных вод и длительный безводный промежуток [22, 26, 38]. У младенцев, рожденных раньше срока, более высокий уровень заболеваемости различными формами инфекционных болезней (сепсис, пневмония и др.) обусловлен ятрогенными причинами [38]. Недоношенные дети подвергаются воздействию патогенов, причем нередко антибиотикорезистентной флоры, в результате длительного пребывания в отделении интенсивной терапии (проведения инвазивных манипуляций: ИВЛ, катетеризация и др.). Именно нозокомиальные инфекции являются важной причиной не только заболеваемости, но и смертности недоношенных детей. Назначение глюкокортикостероидов способствует дополнительному угнетению функции иммунной системы [22, 39, 53].

Иммунитет недоношенных детей способен отвечать на воздействие всевозможных антигенов, а с возрастом ее возможности укрепляются. На первом году жизни иммунная система глубоко недоношенного ребенка характеризуется незрелостью как врожденного, так и адаптивного иммунитета, лабильностью иммунологических реакций, несостоятельностью естественных защитных барьеров [22, 23, 29]. У этих младенцев снижены показатели неспецифических факторов защиты (уровни пропердина, комплемента, концентрации лизоцима и фагоцитарной активности клеток врожденного иммунитета), причем уровень недостаточности зависит от степени недоношенности, состояния здоровья матери в период беременности. Установлено, что состояние иммунной системы недоношенных детей при рождении характеризуется снижением абсолютного содержания нейтрофилов наряду с повышенным количеством лимфоцитов и NK-клеток [48]. Кроме того, фагоциты (нейтрофильные фагоциты и моноциты) пуловинной крови недоношенных отличаются слабой бактерицидной способностью, а дендритные клетки и макрофаги имеют низкие возможности захватывать и представлять антигены. Все это обуславливает повышенную восприимчивость к возбудителям инфекционно-воспалительных заболеваний [22, 23, 29, 78].

Младенцы в возрасте до 3 месяцев или рожденные преждевременно (срок беременности менее 32 недель), или с сопутствующим сердечно-легочным заболеванием (ХЗЛ, БЛД, гзВПС), или иммунодефицитом, или нервно-мышечными нарушениями относятся к группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции [2, 29, 56].

Клиника острого бронхиолита

Острый бронхиолит (J21) – это воспалительное заболевание нижних дыхательных путей с преимущественным поражением мелких бронхов и бронхиол, сопровождающееся кашлем и признаками дыхательной недостаточности у детей в возрасте до 2 лет (чаще до 1 года). 60-70% бронхиолитов развивается в ответ на РСВ-инфекции, чаще у недоношенных, особенно с БЛД [51].

Инкубационный период длится примерно от 3 до 5 дней. РСВ-бронхиолит начинается с симптомов ринореи верхних дыхательных путей, за которыми следует постоянный кашель, тахипноэ, одышка, хрипы, которые достигают максимума на третий-пятый день, а затем постепенно проходят у большинства ранее здоровых младенцев. Часто для РСВИ характерно развитие тяжелых стенозирующих ларинготрахеитов, сегментарного отека легких и отитов. Наиболее распространенными осложнениями являются обезвоживание, апноэ, вторичная бактериальная инфекция. У небольшой части младенцев с

бронхиолитом может развиваться дыхательная недостаточность различной степени тяжести, что в дальнейшем потребует респираторной поддержки: СРАР или интубации с ИВЛ [49, 51, 59].

Главное понимать, что в период раннего возраста у недоношенных детей чаще регистрируются острые респираторные заболевания в сравнении с младенцами, которые родились в срок, ведь незрелость иммунной системы повышает риск тяжелых форм РСВ-инфекций с развитием бронхиальной обструкции [46, 95].

Диагноз бронхиолита ставят по клинической картине, но при необходимости могут быть использованы лабораторные и инструментальные методы [50, 94]

Лабораторные методы диагностики

Для верификации диагноза РСВ-инфекция используют лабораторные методы диагностики: прямые (выделение возбудителя, обнаружение вирусных антигенов или генетического материала вируса); непрямые (определение специфических иммуноглобулинов классов IgG и IgM или нарастание титра антител в парных сыворотках крови) [13, 61]. В настоящее время используют: метод ПЦР, направленный на выявление фрагментов РНК вируса; экспресс-метод, направленный на определение антигена РСВ в материалах от больного; ИФА метод, направленный на определение чувствительности ИФА-детекции вирусных антигенов в носоглоточных смывах) [13, 62].

Лечение острого бронхиолита

Лечение РСВ-бронхиолита носит симптоматический характер. Обязательной процедурой является выполнение туалета носа с отсасыванием слизи [50].

Антибиотикотерапия (АБТ) не показана, за исключением бактериального инфицирования [51]. По литературным данным для назначения АБТ будет являться только наличие сопутствующей бактериальной инфекции или тяжелое течение острого бронхиолита, осложнившегося бактериальной инфекцией. Бактериemia редко встречается при РСВИ, но в исследовании, включавшем 66 пациентов с РСВ-бронхиолитом, методом ПЦР была верифицирована бактериemia в 11 % случаев *N. influenzae* и *S. pneumoniae*, при этом положительная гемокультура была выявлена у 7 пациентов и 6 из них получали АБТ. Часто дети с бактериемией имеют тяжелое течение заболевания и нуждаются в лечении ОРВИ и в проведении респираторной поддержки [51]. Другие исследователи указывают на частоту бактериемии не более 1 % у детей с РСВ-бронхиолитом, считают сепсис крайне редким осложнением РСВ-инфекции [52-53].

При эксикозе II-III степени необходима парентеральная гидратация глюкозо-солевыми растворами (не более 20 мл/кг в сутки). Бронхоспазмолитики через небулайзер используют по показаниям, не более 3-4 раз в день (сальбутамол 0,15 мл/кг, не более 2,5 мл; фенотерол+ипратропия бромид 2 капли/кг, не более 10 капель). В отношении ингаляционных и системных стероидов отсутствуют доказательства их клинического эффекта [53].

Эффективность ингаляций 3 % гипертонического раствора NaCl широко обсуждается последние время, и по литературным данным нет однозначного мнения. В метаанализах 2019 и 2021 гг. демонстрируется значительная корреляция между использованием 3 % гипертонического раствора с уменьшением времени госпитализации, и показан более низкий показатель оценки по клинической шкале тяжести острого бронхиолита [50, 53]. Также сравнивалась эффективность ингаляций с 0,9 % NaCl с 3 % гипертоническим раствором, подтвердившая преимущества использования 3 % гипертонического раствора, но без разницы с более концентрированными растворами хлорида натрия [53].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по ведению детей с острым бронхиолитом, чаще используют кислородотерапию при сатурации (SaO_2) $\leq 92-94\%$ [50-53].

При тяжелом состоянии наиболее эффективны методики неинвазивной респираторной поддержки: высокопоточная оксигенация и методика подачи нагретого и увлажненного высокого потока воздушно-кислородной смеси через носовые канюли. При выполнении данных методик респираторной поддержки у пациентов патофизиологически происходит: «вымывание» анатомического мертвого пространства, уменьшение сопротивления ВДП, создание «+» давления в ДП, что улучшает механику дыхания, уменьшает работу дыхательной мускулатуры и метаболические затраты, а увлажнение и подогревание смеси способствует уменьшению бронхообструкции с улучшением выведения мокроты [52, 63]. Главное помнить, что дети младшего возраста часто испытывают вздутие желудка, плохо переносят питание во время проведения неинвазивной респираторной поддержки и не забывать про пневмоторакс при более высоких скоростях потока [50-53].

Профилактика РСВИ

В настоящее время, по литературным данным, нет надежной лицензированной вакцины, нацеленной на РСВ, и учитывая отсутствие эффективной вакцины [6, 13, 59, 64], потенциальную тяжесть РСВ-инфекции и заболеваемость, наиболее действенной мерой в оказании помощи детям раннего возраста, входящим в группу риска тяжелого течения РСВ-инфекции признается иммунопрофилактика с помощью моноклональных антител [20, 54, 59, 65].

Существуют значительные различия между разработкой вакцин и профилактической терапией на основе антител, особенно в отношении патогена [46, 66, 78]. Профилактика на основе антител – это важная стратегия, которая вызывает защитную реакцию и не приводит ни к активации иммунной системы, ни к индукции иммунологической памяти. Этот тип иммунной защиты основан на периодическом введении патогенспецифических антител и зависит от периода полувыведения этих молекул [67].

По литературным данным было доказано, что пассивно перенесенные материнские РСВ-нейтрализующие антитела (а/т) обеспечивали неполную и временную защиту от ИНДП, это в дальнейшем сподвигло к разработке препаратов пассивного иммунитета для предотвращения и изменения степени тяжести РСВ-инфекции [1, 13, 68, 77]. Первым был Ig РСВ для внутривенного введения (RSV-IVIG, RespiGam - поликлональное человеческое а/т), которого больше нет. С 1996 года в клинические испытания вступило моноклональное а/т против РСВ (паливизумаб), вводимое внутримышечно в дозе 15 мг / кг один раз в 30 дней. Эффективность и безопасность препарата паливизумаба оценивалась в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), которые в двух исследованиях доказали значимое снижение числа госпитализаций, связанных с РСВ [1-3, 13], на 45 % (Feltus 2003) и 55 % (Impact-RSV 1998) [69, 84]. В июне 1998 г. паливизумаб был лицензирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для профилактики РСВ, у детей групп риска тяжелого РСВ-бронхиолитов (AAP 2009) [54, 79-85], а с 2010 г. он зарегистрирован в РФ (№ ЛСР – 001053/10, 16.02.2010) [1, 3, 13, 72]. В Австралии паливизумаб был лицензирован Управлением по терапевтическим товарам в 1999 году для применения у пациентов с высоким риском [62]. Также с 2010 г. отделения интенсивной терапии новорожденных (NICU) в Вашингтоне активно использовали паливизумаб для внутрибольничной профилактики и предотвращения внутрибольничной инфекции РСВ [30, 63, 85].

Международная литературная база данных свидетельствует о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата паливизумаба. Были проведены рандомизированные контролируемые исследования, которые продемонстрировали значимое снижение частоты госпитализации с РСВ-бронхиолитами и пневмониями среди детей из групп риска, получавших моноклональные антитела. Одним из примеров является Impact-RSV — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, которое проводилось в 139 центрах США, Канады и Великобритании в сезон заболеваемости РСВ в 1996–1997 гг. В него включали детей, рожденных до 35-й недели гестации включительно, в возрасте не старше 6 месяцев на момент начала сезона РСВ, а также детей до 2 лет с диагнозом БЛД, которые нуждались в терапии (кислород, диуретики, бронходилататоры, глюкокортикоиды) в течение 6 месяцев до включения в исследование. Ежемесячные внутримышечные инъекции паливизумаба ассоциировались со снижением частоты госпитализации по поводу РСВ-инфекции на 55 % у детей из групп риска. Значительное снижение числа госпитализаций с РСВ-инфекцией при проведении иммунопрофилактики наблюдалось и у детей с БЛД (на 39 %, $p = 0,038$). При этом по числу нежелательных явлений не наблюдалось значительных различий между группой плацебо и группой, которой назначили паливизумаб. Нежелательные реакции в месте инъекции были очень редки (1,8 % — плацебо, 2,7 % — паливизумаб). Чаще всего в месте инъекции отмечалось покраснение, но оно было временным и умеренно выраженным [17, 72]. Результаты проведенного метаанализа 10 рандомизированных и когортных клинических исследований эффективности паливизумаба, включивших в общей сложности примерно 15 000 детей из групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции, свидетельствуют о снижении показателей общей смертности и частоты антигенподтвержденной госпитализации с РСВ-инфекции у детей, которым проводилась иммунопрофилактика. Так, у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 нед отмечено снижение уровня общей смертности более чем в 4 раза. Частота госпитализации с РСВ-инфекцией у иммунизированных недоношенных детей из той же группы была почти в 3 раза ниже, чем у детей из контрольной группы, которым иммунизацию не проводили [17, 72, 74, 89].

Паливизумаб представляет собой гуманизированный мышинный моноклональный иммуноглобулин G1, полученный с помощью технологии рекомбинантной ДНК и направленный на эпитоп гликопротеина F РСВ, который связывается с этим белком и блокирует вирусную инвазию клеток-хозяев в дыхательные пути. Это снижает вирусную активность и передачу от клетки к клетке и препятствует слиянию инфицированных клеток, подавляя репликацию вируса (рис.5). F-белок был выбран в качестве мишени для антител, чтобы нейтрализовать штаммы подтипа А и В [26, 57, 86, 94].

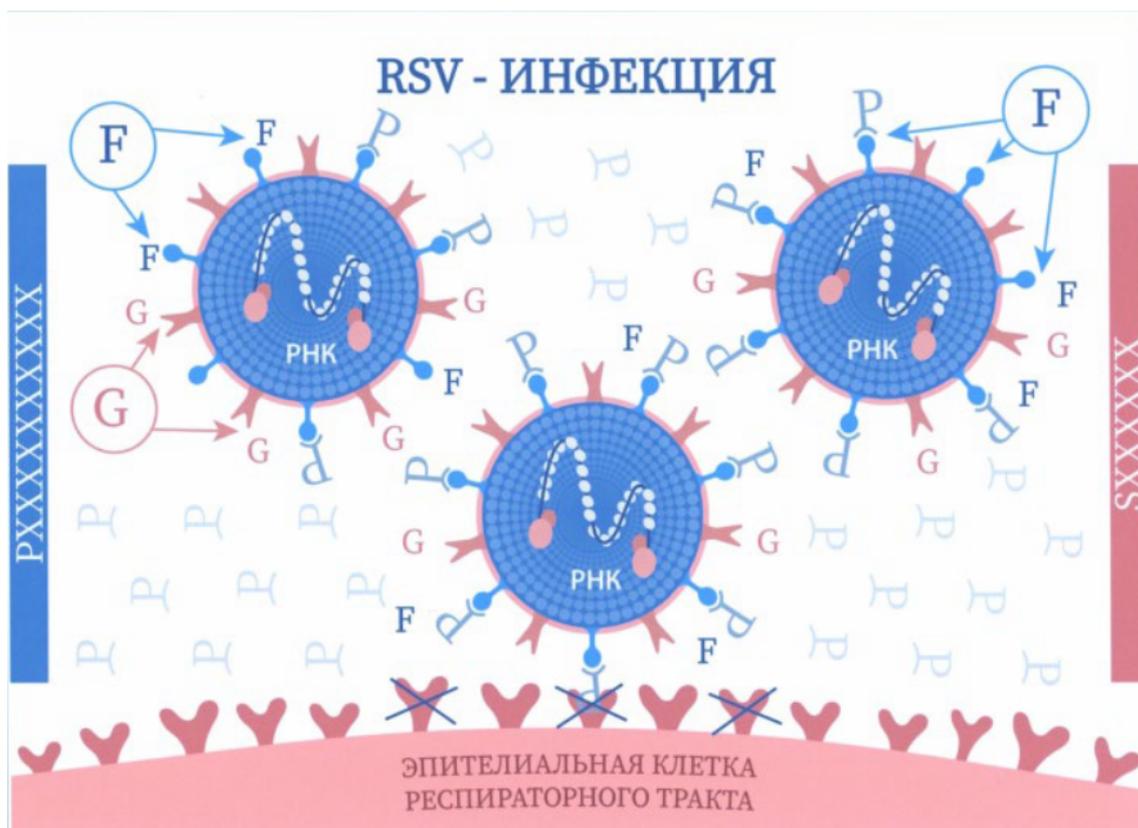


Рисунок 5 - Пассивная иммунопрофилактика против РСВИ (Патент на промышленный образец №135659 от 07.03.2023, <https://elibrary.ru/item.asp?id=50429246>)

Частота госпитализаций по поводу РСВ-инфекции снизилась благодаря применению моноклональных антител, что позволяет сократить их длительность пребывания в РАО и уменьшить продолжительность кислородотерапии с переводом в отделение интенсивной терапии [1, 13, 20, 59].

По данным систематического обзора безопасности и эффективности паливизумаба у младенцев и детей младшего возраста с муковисцидозом, было доказано значимое снижение частоты госпитализаций из-за РСВ у детей до 2 лет с муковисцидозом. Была дана описательная характеристика 10 исследований с участием 3891 пациента с муковисцидозом, из них: в 7 исследованиях доказана положительная связь профилактики паливизумабом на частоту госпитализаций из-за РСВИ; в 5 исследованиях, где было 3404 пациента, говорилось о значительном снижении частоты госпитализаций из-за РСВ-инфекции у детей получивших профилактику паливизумабом в сравнении с пациентами без профилактики. Ещё одно исследование у 117 младенцев с муковисцидозом, которые получали профилактические курсы паливизумаба, было продемонстрировано, что риск госпитализаций из-за РСВ-инфекции был ниже, чем у 4880 недоношенных младенцев в сроке гестации <35 недель, получивших иммунизацию против РСВ [64].

Применение паливизумаба требует ежемесячных внутримышечных инъекций из расчета 15 мг/кг для достижения и поддержания защитной концентрации антител. Пять ежемесячных доз рекомендуются в течение сезона РСВ [63, 79-83]. Препарат требует осторожного назначения младенцам и детям с тромбоцитопенией или любым нарушением системы свертывания крови, а также получающим антикоагулянтную терапию [34, 65, 85].

Препарат паливизумаб при проведении вакцинации не препятствует развитию иммунитета, поэтому возможно проведение активной иммунизации по национальному или региональному календарю как за сутки до введения препарата, так и на следующий день [1, 46, 50, 86-89].

В настоящее время страны с высоким и средним уровнем дохода одобрили для иммунопрофилактики РСВ новый препарат длительного действия – нирсевимаб, который является препаратом нового поколения. Нирсевимаб (MEDI8897) - высокоактивное рекомбинантное моноклональное антитело длительного действия (период полувыведения – 71 день), полученным из

человеческой плазмы для защиты младенцев в течение всего сезона лечения РСВ при однократном введении [90].

С 2016 по 2017 гг. было проведено исследование 1453 младенцев, которые случайным образом были разделены на 2 группы: 969 детей, получавших нирсевимаб и 484 – плацебо. РСВ-бронхиолиты, наблюдались у 1,2 % детей в группе нирсевимаба и у 5,0 % в группе плацебо (эффективность нирсевимаба в 74,5% случаев; 95% ДИ от 49,6 до 87,1; $p < 0,001$. Госпитализация из-за РСВ-ассоциированной ИНДП была зарегистрирована у 0,6% в группе нирсевимаба и 1,6% в группе плацебо (эффективность 62,1%; 95% ДИ от -8,6 до 86,8; $p = 0,07$). Таким образом, в данном исследовании при введении 1 инъекции нирсевимаба, сделанной до сезона РСВ, была доказана защита здоровых недоношенных и доношенных детей от тяжелых РСВ-бронхиолитов [91].

Препарат нирсевимаб не содержит консервантов и выпускается в стерильных шприцах по 50 мг/0,5 мл или 100 мг/мл для внутримышечных инъекций. Дозировка для младенцев с весом < 5 кг на момент введения составляет 50 мг и для детей с весом > 5 кг - 100 мг (согласно инструкции препарата). Для младенцев, которые родились в начале или во время сезона РСВ должны получить пассивную иммунопрофилактику в течение 1-й недели.

Также важно учитывать, если ребенок получил нирсевимаб, то ему нельзя вводить паливизумаб в это сезон, и наоборот, если младенец уже получил паливизумаб < 5 инъекций в течение сезона, то ребёнку необходимо ввести 1 дозу нирсевимаба без дополнительного введения паливизумаб. Детям с коагулопатиями, тромбоцитопениями крови и/или получающим антикоагулянтную терапию данный препарат противопоказан согласно инструкции [92].

В ноябре 2022 года Европейское агентство по лекарственным средствам и Управление по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании одобрили его для профилактики РСВИ у новорожденных и младенцев в течение первого сезона РСВИ на основании положительных результатов клинических испытаний 2b-й и 3-й фаз [93]. В настоящее время рекомендовано Консультативным комитетом по практике иммунизации (ACIP) Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Американской академией педиатрии (AAP) для всех младенцев в возрасте до 8 месяцев, родившихся вовремя или в начале сезона РСВ, в том числе для тех, кому AAP рекомендует вводить паливизумаб. Также рекомендовано младенцам и детям в возрасте 8–19 месяцев, которые подвержены повышенному риску тяжёлого течения РСВ-инфекции и вступают во второй сезон РСВ, в том числе тем, кому AAP рекомендует вводить паливизумаб [94].

IV. Заключение

На сегодняшний день сложилось понимание опасности РСВИ для детей грудного и раннего возрастов, в особенности недоношенных детей, относящихся к группе риска тяжелых РСВ-бронхиолитов и пневмоний. Для снижения младенческой смертности, для профилактики тяжелых форм и осложнений РСВ, согласно клиническим рекомендациям, проводят иммунопрофилактику РСВИ моноклональными антителами у детей групп риска с учетом эпидемиологического мониторинга. Активное внедрение профилактических мер против РСВИ обеспечивает выполнение задач Президентской «Стратегии комплексной безопасности детей в РФ на период до 2030 года» по иммунопрофилактике [95] и имеет решающее значение для снижения респираторной заболеваемости среди детей, угрожающих по развитию тяжелых форм РСВ-бронхиолитов и пневмоний, для улучшения отдаленного прогноза в отношении развития хронических заболеваний легких, протекающих с эпизодами бронхиальной обструкции и/или свистящего дыхания. Нирсевимаб – это препарат прогресса против РСВ-инфекции для детей групп риска при проведении клинических испытаний в России в скором будущем.

Список Источников / References

- [1] Ovsyannikov DY, Krsheminskaya IV. Immunoprophylaxis Of Respiratory Syncytial Viral Infection: Why It Is Important From Epidemiological And Clinical Point Of View. Neonatology: News. Opinions. Training. 2017; 16 (2): 34-49. (In Russ.) [Http://elibrary.ru/item.asp?id=29961450](http://elibrary.ru/item.asp?id=29961450)
- [2] Methodological Recommendations For Pediatricians. Immunoprophylaxis Of Respiratory Syncytial Viral Infection In Children. Recommendations. 2023;54. (In Russ.) https://www.pediatr-russia.ru/information/vaktsinatsiya/normativno-pravovaya-baza/PCVI_Finall.Pdf
- [3] Jorge A [Et Al.]. Antibody Development For Preventing The Human Respiratory Syncytial Virus Pathology. Molecular Medicine. 2020; 1-10. DOI: 10.1186/S10020-020-00162-6.
- [4] Gypsum AE, Ovsyannikov Dy, Afukov II, Solodovnikova ON, Gosteva OM, Kostin DM, Tyurin IN, Protsenko DN. Modern Look At The Treatment Of Acute Bronchiolitis In The Literature Of Pediatric Ors: Herald Of Intensive. Care Named After A.I. Saltanov. 2022;(3):111–123. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-111-123.
- [5] Mironova AK. Experience Of Passive Immunization Against Respiratory Syncytial Viral Infection - Twelfth Season. RMJ. Medical Review. 2022; 6(11): 659-666. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-659-666.
- [6] Ignatieva VI, Ovsyannikov Dy, Tsygankov AE, Yagnenkova EE, Amirova VR, Maranyan MM, Mokrova S. Socio-Economic Burden Of Respiratory Syncytial Viral Infection Of The Lower Respiratory Tract In Children Aged From Birth To 5 Years In The

- Russian Federation: Simulation Results. *Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics And Pharmacoeconomics*.2023; 16 (4): 517-525. DOI: 10.17749/2070-4909
- [7] Lamb RA, Parks GD. Paramyxoviridae: The Viruses And Their Replication. In: D. M. Knipe, P. M. Howley (Eds). *Fields Virology*. 5.1. Wolters Kluwer: Lippencott Williams And Wilkins. 2007; 1449–1496.
- [8] Morris JA. Recovery Of Cytopathogenic Agent From Chimpanzees. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1956; 92(3):544-549.
- [9] Blount Rejr, Morris JA, Savage RE. Recovery Of Cytopathogenic Agent From Chimpanzees With Coryza. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1956;92(3):544– 549. DOI: 10.3181/00379727-92-22538.
- [10] Falsey AR, Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection In Adults. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):371–384. DOI: 10.1128/CMR.13.3.371.
- [11] Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory Syncytial Virus: Virology, Reverse Genetics, And Pathogenesis Of Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013. 372:3–38. DOI: 10.1007/978-3-642-38919-1_1.
- [12] Cantu-Flores C. Global Spread Of Infections Caused By Respiratory Syncytial Viruses A And B: A Systematic Review. *The Health Of The World's Pathogens.* 2022; 116 (7): 398-409. DOI: 10.1080/20477724.2022.2038053
- [13] Bevza S. L., Kharlamova F. S. Respiratory Syncytial Viral Infection: A Modern View Of The Problem//*Childhood Infections.* 2008; (1). [Http://Elibrary.Ru/Item.Asp?Id=9939510](http://elibrary.ru/item.asp?id=9939510).
- [14] Simoes, EA. Immunoprophylaxis Of Respiratory Syncytial Virus: World Experience. *Respir Res* 3 (Annex 1), 2002: (6). DOI: 10.1186/Rr187
- [15] Langley GF, Anderson LJ. Epidemiology And Prevention Of Respiratory Syncytial Viral Infections In Infants And Young Children. *Paediatr Infect Dis J.* 2011;30(6):507-510. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182184ae7.
- [16] Wu P, Hartert TV. Evidence For A Causal Relationship Between Respiratory Syncytial Virus Infection And Asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;9(9) :731-745. DOI: 10.1586/Eri.11.92.
- [17] Alyamovskaya GA, Keshishyan ES. Experience Of Palivizumab In Prophylaxis Of Respiratory Syncytial Viral Infection In Premature Children With Bronchopulmonary Dysplasia. *Annals Of The Russian Academy Of Medical Sciences.* 2012;67(12):30-34. DOI: 10.15690/Vramn.V67i12.478
- [18] Ovsyannikov DY, Agarkov NM, Kicha DI, Protsenko RV, Krsheinskaya IV. Clinical And Laboratory And Radiological Features Of RSV Bronchiolitis In Premature Babies. *Journal Of Infectology.* 2019;11(4):98-106. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-98-106.
- [19] Ibragimova YN, Vakhlova IV. Characterization Of Children At Risk Of Severe Course Of Respiratory Syncytial Viral Infection Who Received Passive Immunoprophylaxis. *Herald Of Science. Fundamental And Applied Scientific Research.* 2023;2:120-127. (In Russ.). [Https://Perviy-Vestnik.Ru/Wp-Content/Uploads/2023/05/2023-E-245-2-04_23.Pdf](https://perviy-vestnik.ru/wp-content/uploads/2023/05/2023-E-245-2-04_23.pdf)
- [20] *Klinicheskije Rekomendatsii Po Immunoprofilaktike Respiratorno-Sintsital'noi Virusnoi Infektsii U Detei.* Moscow: Soyuz Peditrov Rossii; 2016. (In Russ.).
- [21] Been JV, Lugtenberg MJ. Preterm Birth And Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Plos Med.* 2014;11(1): E1001596. DOI: 10.1371/Journal.Pmed.1001596.
- [22] *Printsipy Etapnogo Vychazhivaniya Nedonoshennykh Detei.* Ed By LS Namazova-Baranova. Moscow: Peditr; 2013; 238 (In Russ.).
- [23] Alyamovskaya GA, Keshishyan ES. Features Of Physical Development In The First Year Of Life Of Children With Birth Weight Less Than 1500 G. *Ros. Vestn. Perinatol. And A Pediatrician.* 2009; 3: 20-28. (In Russ.).
- [24] Glezen WP, Paredes A, Allison JE. Risk Of Respiratory Syncytial Virus Infection For Infants From Low-Income Families In Relationship To Age, Sex, Ethnic Group And Maternal Antibody Level. *J. Pediatr.* 1981;98 (5): 708-715.
- [25] Hall CB. Respiratory Syncytial Virus And Parainfluenza Virus. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(25): 1917-1928.
- [26] Stein RT, Bont LJ. Respiratory Syncytial Virus Hospitalization And Mortality: Systematic Review And Meta-Analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(4):556-569. DOI: 10.1002/Ppul.23570.
- [27] Orlova ED, Babachenko IV, Tyan NS, Kozyrev EA, Alekseeva LA. Clinical And Laboratory Features Of Viral Infections Of The Lower Respiratory Tract In Children. *Journal Of Infectology.* 2023;15(2):84-92. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-2-84-92.
- [28] Ruzhentsova TA, Babachenko IV, Odinaeva ND, Panova LD, Gurov AV, Soboleva NG, Migacheva NB, Filipova GM, Khaliullina CV, Kogut TA, Shpakova EA. Resolution Of The Council Of Experts. Problems And Possibilities Of Treating Upper Respiratory Tract Infections In Children To Date. *Infectious Diseases.* 2023; 21(3): 127–136.
- [29] Potapova MV, Safina AI, Malova AA, Sharipova OV, Agapova IV. Stage Of Medical Care For Premature Children With Extremely Low And Very Low Body Weight In The Conditions Of The City Children's Hospital. *Vestnik Of Modern Clinical Medicine.* 2013;1. (In Russ.). URL: [Https://Cyberleninka.Ru/Article/N/Etapnost-Okazaniya-Meditsinskoy-Pomoschi-Nedonoshennym-Detyam-S-Ekstremalno-Nizkoy-I-Ochen-Nizkoy-Massoy-Tela-V-Uslouviyah-Gorodskoy](https://cyberleninka.ru/article/n/etapnost-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-nedonoshennym-detyam-s-ekstremalno-nizkoy-i-ochen-nizkoy-massoy-tela-v-usloviyah-gorodskoy).
- [30] Jorge A. Antibody Development For Preventing The Human Respiratory Syncytial Virus Pathology. *Molecular Medicine.* 2020: 1-10. DOI: 10.1186/S10020-020-00162.
- [31] Li Y, Reeves RM, Wang X. Global Patterns In Monthly Activity Of Influenza Virus, Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, And Metapneumovirus: A Systematic Analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(8): E1031–E1045. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30264-5.
- [32] Moran Weinberger Opek, Yonatan Yeshayahu. Delayed Respiratory Syncytial Virus Epidemic In Children After Relaxation Of COVID-19 Physical Distancing Measures, Ashdod, Israel. *Rapid Communications.* 2021;26 (29): 13-17. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100706
- [33] Afonso CL. Taxonomy Of The Order Mononegavirales: Update 2016. *Arch Virol.* 2016;161(8):2351–60.
- [34] Potapova MV, Safina AI, Malova AA, Sharipova OV. Stage Of Medical Care For Premature Children With Extremely Low And Very Low Body Weight In The Conditions Of The City Children's Hospital. *Vestnik Of Modern Clinical Medicine.* 2013;1. (In Russ.). [Https://Cyberleninka.Ru/Article/N/Etapnost-Okazaniya-Meditsinskoy-Pomoschi-Nedonoshennym-Detyam-S-Ekstremalno-Nizkoy-I-Ochen-Nizkoy-Massoy-Tela-V-Uslouviyah-Gorodskoy](https://cyberleninka.ru/article/n/etapnost-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-nedonoshennym-detyam-s-ekstremalno-nizkoy-i-ochen-nizkoy-massoy-tela-v-usloviyah-gorodskoy)
- [35] Ting S. Global, Regional, And National Disease Burden Estimates Of Acute Lower Respiratory Infections Due To Respiratory Syncytial Virus In Young Children In 2015: A Systematic Review And Modelling Study. *Lancet.* 2017;390(10098):946–958.
- [36] Abu RB, Paramo M. Why Has The Epidemiology Of RSV Changed During The COVID19 Pandemic. *Eclinicalmedicine.* 2023; 61:102089.
- [37] Pınarbaşı S, Koçak C. Triple epidemic: COVID19, İnfluenza Ve RSV. In: 11th International Hippocrates Congress On Medical And Health Sciences. 2023. P. 269.
- [38] Soto HA, Galves, NM, Pacheco GA. Development Of Antibodies To Prevent Pathology Caused By Human Respiratory Syncytial Virus. *Mol Med* 2020; 26:35. DOI: 10.1186/S10020-020-00162-6
- [39] Gu-Long Lean, Simon B. Drysdale. Distinct Patterns Of Within-Host Virus Population Between Two Subgroups Of Human

- Respiratory Syncytial Virus. *Nature Communications*, 2021, Pages 1-12.
- [40] Anubama R. The Human Nose Organoid Respiratory Virus Model: An Ex Vivo Human Challenge Model To Study Respiratory Syncytial Virus (RSV) And Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2). *Pathogenesis And Evaluate Therapeutics*. 2022; 13.
- [41] Modjarrad K. WHO Consultation On Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development Report From A World Health Organization Meeting Held On 23-24 March 2015. *Vaccine*. 2016;34(2):190–7.
- [42] Graham BS. Vaccines Against Respiratory Syncytial Virus: The Time Has Finally Come. *Vaccine*. 2016;34(30):3535–41.
- [43] Wang X-Y, Wang B. From Therapeutic Antibodies To Immune Complex Vaccines. *Npj Vaccines*. 2019;4(1):2.
- [44] Villafana T. Passive And Active Immunization Against Respiratory Syncytial Virus For The Young And Old. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(7):737–49.
- [45] Simões EAF. Past, Present And Future Approaches To The Prevention And Treatment Of Respiratory Syncytial Virus Infection In Children. *Infect Dis Ther*. 2018;7(1):87–120.
- [46] Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA, Davydova IV, Volodin NN, Vishneva EA, Fedoseenko MV, Selimzyanova LR. Immunoprophylaxis Of Infectious Diseases In Premature Babies. *Pediatric Pharmacology*. 2018; 15 (5): 376–389. DOI: 10.15690/Pf.V15i5.1960.
- [47] Yeoh DK, Foley DA. Impact Of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures On Detections Of Influenza And Respiratory Syncytial Virus In Children During The 2020 Australian Winter. *Clin Infect Dis*. 2021;72 (12):2199-202. DOI: 10.1093.
- [48] Pisareva MM, Eder VA, Buzitskaya JV, Musaeva TD, Afanasyeva VS, Go AA, Obratsova EA, Sukhovetskaya VF, Commissars AB. Etiological Structure Of Influenza And Other Viruses In St. Ess. 2012-2016 St. Petersburg. 2018; 63(5): 233-239. (In Russ.). DOI: <http://Dx.Doi.Org/10.18821/0507-4088-2018-63-5-233-239>
- [49] Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, Davydova IV, Bakradze MD, Vishneva EA, Selimzyanova LR, Polyakova AS. Acute Bronchiolitis In Children. *Current Approaches To Diagnosis And Therapy*. PF. 2015. №4.
- [50] Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, Johnson DW, Light MJ, Maraga NF, Mendonca EA, Phelan KJ, Zore JJ, Stanko-Lopp D, Brown MA, Nathanson I, Rosenblum E, Sayles S 3rd, Hernandez-Cancio S. American Academy Of Pediatrics. *Pediatrics*. 2014;134(5):474-502.
- [51] Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC. American Academy Of Pediatrics. *Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, And Prevention Of Bronchiolitis*. *Pediatrics*. 2014;134(5):E1474– 1502. DOI: 10.1542/Peds.2014-2742.
- [52] Baraldi E, Lanari M, Manzoni P. Intersociety Consensus Document On Treatment And Prevention Of Bronchiolitis In Newborns And Infants. *Ital J Pediatr*. 2014; 40: 65. DOI: 10.1186/1824-7288-40-65
- [53] Gypsum AE, Ovsyannikov Dy, Afukov II, Solodovnikova ON, Gosteva OM, Kostin DM, Tyurin IN, Protsenko DN. Modern View Of The Treatment Of Acute Bronchiolitis In Pediatric Ors: Literature Review. *Herald Of Intensive Care Named After A. I. Saltanova*. 2022; 3: 111–123. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-111-123.
- [54] Montague EC. Respiratory Decompensation And Immunization Of Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016;137(5): E20154225. DOI: 10.1542/Peds.2015-4225.
- [55] Born Too Early: WHO Global Action Report On Premature Birth. WHO. 2014; 126.
- [56] Franklin D. A Randomized Trial Of High-Flow Oxygen Therapy In Infants With Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2018; 22. 378(12): 1121–1131. DOI: 10.1056/Nejmoa1714855
- [57] Jonathan Kong. Bronchiolitis: An Update On Management And Prophylaxis. *British Journal Of Hospital Medicine*. 2019;278-284.
- [58] Fauroux B. Respiratory Morbidity Of Preterm Infants Of Less Than 33 Weeks Gestation Without Bronchopulmonary Dysplasia: A 12-Month Follow-Up Of The CASTOR Study Cohort. *Epidemiol Infect*. 2014;142(7):1362–1374. DOI: 10.1017/S0950268813001738.
- [59] Clinical Recommendations. Acute Bronchiolitis. 2021-2022-2023 (09.11.2021). Utv. Ministry Of Health Of The Russian Federation. Moscow, 2021;22. URL: <https://Zdrav.Khv.Gov.Ru/Sites/Files/Zdrav/Docs/2020/8f87c0499833e6e32eb9.Pdf>
- [60] Hon KL, Leung AKC. Respiratory Syncytial Virus Is The Most Common Causative Agent Of Viral Bronchiolitis In Young Children: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev*. 2023;19(2):139-149. DOI: 10.2174/1573396318666220810161945.
- [61] Ajayi OO, Ajufo AA. Assessment Of Bronchiolitis In A Pediatric Population In The United States Of America And Canada: A Decade Review. *Cureus*. Aug 2023;15(8):E43393. DOI: 10.7759/Cureus.43393.
- [62] Oppenlander KE, Chang AA, Klabo D. Respiratory Syncytial Viral Bronchiolitis: A Summary Of The Evidence. *I Am A Family Doctor*. 2023; 108 (1): 52-57. PMID: 37440737.
- [63] Чешик СГ. Респираторно-Синцитиальная Вирусная Инфекция: Клиника, Диагностика, Лечение / С. Г. Чешик, Р. В. Варганын // *Детские Инфекции*. 2004;1:43-49.
- [64] Qua CP, Lee CVH. A Systematic Review Of The Safety And Efficacy Of Palivizumab In Infants And Young Children With Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy*. 2017;37(6):755-769. DOI: 10.1002/Phar.1936.
- [65] Bokkar V, Prevost B. Bronchiolitis: Increased Severity In The Post-COVID-19 Era. *Pediatric Pulmonol*. 2024. PMID: 38990099.L
- [66] Virgili F, Nenna R, Di Mattia G, Matera L, Petrarca L, Conti MG, Midulla F. Acute Bronchiolitis: The Smaller The Better. *Curr Pediatr Rev*. 2024;20(3):216-223. DOI: 10.2174/0115733963267129230919091338
- [67] Pshenichnaya Nyu, Popov AF, Gopatsa GV, Skliar LF, Solovyova NP, Ushakova AU. Respiratory Syncytial Infection – The Current State Of The Problem. *Infekc. Bolezni (Infectious Diseases)*. 2023; 21(3): 95–101. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2023-3-95-101.
- [68] Gerner P, Oettinger R, Gerner W, Falbrede J, Wirth S. Mother-To-Infant Transmission Of TT Virus: Prevalence, Extent And Mechanism Of Vertical Transmission. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(11):1074-7. DOI: 10.1097/00006454-200011000-00009.
- [69] Sorrentino M, Powers T. Effectiveness Of Palivizumab: Evaluation Of Outcomes From The 1998 To 1999 Respiratory Syncytial Virus Season. The Palivizumab Outcomes Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(11):1068-71. DOI: 10.1097/00006454-200011000-00007.
- [70] Richard M, Kok A, De Meulder D, Bestebroer TM, Lamers MM, Okba NMA, Fentener Van Vlissingen M, Rockx B, Haagmans BL, Koopmans MPG, Fouchier RAM, Herfst S. SARS-Cov-2 Is Transmitted Via Contact And Via The Air Between Ferrets. *Nat Commun*. 2020; 11:3496. DOI: 10.1038/S41467-020-17367-2.
- [71] Animal And Translational Models Of SARS-Cov-2 Infection And COVID-19. *Mucosal Immunol* 2020; 13:877–891. DOI: 10.1038/S41385-020-00340-Z.
- [72] Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sanchez PJ, Steichen J, Givner LB, Jennings TL, Top Fhjr, Carlin D, Connor E. Safety, Tolerance And Pharmacokinetics Of A Humanized Monoclonal Antibody To Respiratory Syncytial Virus In Premature Infants And Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. *MEDI-493 Study Group. Pediatr. Infect. Dis. J*. 1998; 17: 110–115. DOI: <https://Doi.Org/10.1097/00006454-199802000-00006>.

- [73] Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach K, Welliver RC. Mortality And Morbidity Among Infants At High Risk For Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Receiving Prophylaxis With Palivizumab: A Systematic Literature Review And Meta-Analysis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2011; 12 (5): 580–588.
- [74] Klin Padiatr. 1999 Nov-Dec;21(6):450-5. Doi: 10.1055/S-2008-1043832. Klin Padiatr. 1999. PMID: 10592925Review.
- [75] Rijsbergen LC, Lamers MM, Comvalius AD, Koutstaal RW, Schipper Duprex WP, Haagmans BL, De Vries RD, De Swart RL. 2021. Human Respiratory Syncytial Virus Subgroup A And B Infections In Nasal, Bronchial, Smallairway, And Organoid-Derived Respiratory Cultures. *Msphere* 6: E 00237. DOI: 10.1128/Msphere.00237-21.
- [76] Rajan A, Piedra F-A, Aideyan L, McBride T, Robertson M, Johnson HL, Aloisio GM, Henke D, Coarfa C, Stossi F, Menon VK, Doddapaneni H, Muzny DM, Cregeen SJJ, Hoffman KL, Petrosino J, Gibbs RA, Avadhanula V, Piedra PA. Multiple RSV Strains Infecting Hep-2 And A549 Cells Reveal Cell Line-Dependent Differences In Resistance To RSV Infection. *Bio-Rxiv*, P 2021.06.15.448622.
- [77] Bisgaard H. Asthma-Like Symptoms In Young Children Increase The Risk Of COPD. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147: 569–576.
- [78] Quinn L. Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis For Prevention Of Recurrent Childhood Wheeze And Asthma: A Systematic Review. *Syst Rev* 2020; 9: 269.
- [79] Zhang S. Cost Of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection Management In Young Children At The Regional And Global Level: A Systematic Review And Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2020; 222: S680–S687.
- [80] Abushahin A, Toma H. Impact Of COVID19 Pandemic Restrictions And Subsequent Relaxation On The Prevalence Of Respiratory Virus Hospitalizations In Children. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):91.
- [81] David Hodgson, Richard Pebody. Evaluating The Next Generation Of RSV Intervention Strategies: A Mathematical Modelling Study And Cost-Effectiveness Analysis. *BMC Medicine*, 2020; 1-16. DOI: 10.1186/S12916-020-01802-8.
- [82] Omendra Narayan, Anthony Bentley. Updated Cost-Effectiveness Analysis Of Palivizumab (Synagis) For The Prophylaxis Of Respiratory Syncytial Virus In Infant Populations In The UK. *Journal Of Medical Economics.* 2020;1-12. DOI: 10.1080/13696998.2020.1836923.
- [83] Galvis C. Impact Of Immunoprophylaxis With Palivizumab On Respiratory Syncytial Virus Infection In Preterm Infants Less Than 35 Weeks In Colombian Hospitals. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(10):2420–2427. DOI: 10.1002/Ppul.26051.
- [84] Narayan O. Updated Cost-Effectiveness Analysis Of Palivizumab (Synagis) For The Prophylaxis Of Respiratory Syncytial Virus In Infant Populations In The UK. *J Med Econ.* 2020;23(12):1640–1652. DOI: 10.1080/13696998.2020.1836923.
- [85] Sanders S.L. Immunoglobulin Treatment For Hospitalised Infants And Young Children With Respiratory Syncytial Virus Infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;8(8):CD009417. DOI: 10.1002/14651858.CD009417
- [86] Mazur NI, Martínón-Torres F, Baraldi E, Fauroux B, Greenough A, Heikkinen T, Manzoni P, Mejias A, Nair H, Papadopoulos NG, Polack FP, Ramilo O, Sharland M, Stein R, Madhi SA, Bont L. Respiratory Syncytial Virus Network (Resvinet). Lower Respiratory Tract Infection Caused By Respiratory Syncytial Virus: Current Management And New Therapeutics. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):888–900. Doi: 10.1016/S2213- 2600(15)00255-6. Epub 2015 Sep 25.
- [87] Chernova TM, Ivanov DO, Pavlova EB, Timchenko VN, Barakina EV, Bulina OV, Bazunova AA, Zhrebtsova, KD. The Impact Of The COVID-19 Pandemic On Infectious Morbidity In Children In A Metropolis. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2023; 22(2):5-11 Doi.Org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-5-11.
- [88] Danan C, Jarreau PH, Franco ML. Gelatinase Activities In The Airways Of Premature Infants And Development Of Bronchopulmonary Dysplasia. *Physiol Lung Cell Mol Physiol J.* 2022; 283:1086-1093.
- [89] Sarah C J. Jorgensen, Nirsevimab: Review Of Pharmacology, Antiviral Activity And Emerging Clinical Experience For Respiratory Syncytial Virus Infection In Infants. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy.* 2023. 78 (5): 1143–1149. DOI: 10.1093/Jac/Dkad076.
- [90] Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, Muller WJ, Zar HJ, Brooks D, Grenham A, Wählby Hamrén U, Mankad VS, Ren P, Takas T, Abram ME, Leach A, Griffin MP, Villafana T. MELODY Study Group. Nirsevimab For Prevention Of RSV In Healthy Late-Preterm And Term Infants. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837-846. DOI: 10.1056/Nejmoa2110275.
- [91] Cieslak CM. Immunization With Nirsevimab To Prevent Respiratory Syncytial Viral Infections Of The Lower Respiratory Tract In Infants And Children Under 24 Months Of Age. *Nurs Womens Health.* 2024;28(1):75-79. DOI: 10.1016/J.Nwh.2023.11.002.
- [92] Keam SJ. Nirsevimab: First Approval. *Drugs.* 2023;83(2):181-187. DOI: 10.1007/S40265-022-01829-6.
- [93] Jorgensen SCJ. Nirsevimab: Review Of Pharmacology, Antiviral Activity And Emerging Clinical Experience For Respiratory Syncytial Virus Infection In Infant. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(5):1143-1149. DOI: 10.1093/Jac/Dkad076.
- [94] Snopkova M, Romanova O, Kolomic N. Respiratory-Syncytial Viral Infection. Pathogenesis Features, Prevention And Treatment Strategy. *Clinical Infectology And Parasitology.* 2024;13 (2): 225-241. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.2.047>.
- [95] Gorelov AV, Lionzov DA, Lobzin YV, Namazova-Baranova LS, Wheated NY, Usenko DV. Expert Consensus On Immunoprophylaxis Of RSV Infection In Children At Risk. *Vopr. Prakt. A Pediatrician.* 2023; 18(5): 94–96. (In Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2023-5-94-96