

К вопросу о профилактике и лечении респираторно- синцитиальной вирусной инфекции у детей первых лет жизни: обзор литературы и собственный клинический опыт

Е.Н.Серебрякова¹, Д.К.Волосников¹,
Г.И.Бузуева²

¹Южно-Уральский государственный
медицинский университет Минздрава
России, Челябинск

²Челябинская областная детская
клиническая больница, Челябинск

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является наиболее частым возбудителем инфекций нижних дыхательных путей у детей первых лет жизни, которые служат поводом для госпитализации детей и могут привести к летальному исходу. Лечение РСВ до настоящего времени является симптоматическим, эффективной и безопасной вакцины не создано. Единственным средством профилактики РСВ-инфекции остается паливизумаб. В статье представлены современные данные по вопросам профилактики и лечения РСВ-инфекции у детей первых лет жизни и собственные данные по эффективности паливизумаба в качестве профилактики РСВ-инфекции у детей с высоким риском тяжелого течения РСВ-инфекции.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, нижние дыхательные пути, дети, паливизумаб, лечение, профилактика.

The Issue of Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Viral Infection in Children in the First Years of Life: a Literature Review and Our Own Clinical Experience

E.N.Serebryakova¹, D.K.Volosnikov¹,
G.I.Buzueva²

¹South Ural State Medical University of the
Ministry of Health of Russian Federation,
Chelyabinsk

²Chelyabinsk Regional Children's Clinical
Hospital, Chelyabinsk

The respiratory syncytial virus (RSV) is the most frequent cause of lower respiratory tract infections in children in the first years of life, which is the reason for hospitalization of children and can even lead to death. Treatment of RSV is symptomatic, an effective and safe vaccine has not been developed yet. The only prevention measure against RSV infection remains a medication called palivizumab. The article presents modern data on the prevention and treatment of RSV infection in children in the first years of life and our own data on the efficacy of palivizumab as a medication against RSV infection in high-risk children.

Keywords: respiratory syncytial virus, lower respiratory tract, children, palivizumab, treatment, prevention.

Респираторно-синцитиальный вирус (*Human respiratory syncytial virus, RSV, РСВ*) является вторым по частоте возбудителем после малярии, являющимся причиной летального исхода у детей в постнеонатальном периоде в развивающихся странах, и наиболее частым причинным фактором госпитализации детей первого года жизни по поводу инфекций нижних дыхательных путей в развитых странах. С РСВ связывают смерть 200 000 детей ежегодно в мире. Смертность от РСВ-инфекции может быть недооцененной в развивающихся странах по причине нечастого использования методов диагностики РСВ. РСВ распространен повсеместно, в зонах с умеренным климатом эпидемии РСВ возникают каждый год, преимущественно в холодное время года. Иммунитет к РСВ не является стойким, что способствует повторным заболеваниям РСВ. В первые недели жизни ребенка защиту от РСВ обеспечивают материнские антитела. Подавляющее большинство детей инфицируются и переносят РСВ-инфекцию в первые 2 года жизни. Дети, перенесшие тяжелую РСВ-инфекцию на первом году жизни, имеют повышенный риск возникновения синдрома бронхиальной обструкции и бронхиальной астмы в последующем [1–5].

РСВ является одноцепочечным РНК-содержащим вирусом. Обновленная в мае 2016 г. таксономическая классификация вирусов относит РСВ к роду *Orthorubrovirus* семейства *Pneumoviridae*. Геном РСВ состоит из 15000 нуклеотидов и содержит 10 генов, которые кодируют 11 белков. Белки G и F количественно преобладают, инициируют развитие иммунного ответа к РСВ, белок G обеспечивает прикрепление вируса к клетке, а белок F способствует проникновению вируса в клетку. Пораженные РСВ клетки образуют синцитий (образование многоядерных клеток в результате слияния нескольких одноядерных). РСВ был выделен в 1956 г., а в 1997 г. геном РСВ был полностью секвенирован. Выделяют несколько серотипов РСВ (РСВ-A2, РСВ-B1, РСВ-S2) и множество штаммов. Штаммоспецифические особенности клинического течения РСВ-инфекции и вирулентность серотипов и штаммов РСВ изучаются в настоящее время [5–8].

Клинические проявления РСВ-инфекции у здоровых детей старше 1–2 лет не имеют отличий с клиническими проявлениями острых респираторно-вирусных инфекций другой этиологии и ограничиваются поражением верхних дыхательных путей. Риск тяжелого течения РСВ-инфекции и летального исхода имеют новорожденные и дети первого года

жизни, особенно с отягощенным перинатальным анамнезом, врожденными пороками сердца, бронхолегочной дисплазией [2–4, 9].

Тяжелое течение РСВ-инфекции у детей первого года жизни обусловлено вовлечением в патологический процесс нижних дыхательных путей, в частности, с возникновением бронхоолита и пневмонии. Механизмы, в результате которых в процесс вовлекаются нижние дыхательные пути, до конца не изучен, предполагается роль генетически детерминированных факторов и наличие морфо-функциональной незрелости. Инкубационный период при РСВ составляет 2–8 дней. РСВ-инфекция начинается с поражения верхних дыхательных путей, явлений ринофарингита и общих симптомов – лихорадки, вялости, отказа от еды. При вовлечении в процесс нижних дыхательных путей присоединяется одышка, цианоз, приступообразный кашель. При клиническом обследовании выявляется удлинение выдоха, свистящее дыхание, крепитирующие и свистящие хрипы при аускультации легких, признаки дыхательной недостаточности. Клиническим проявлением РСВ-инфекции у детей первых месяцев жизни может быть апноэ. Повышенная смертность от РСВ связана с нозокомиальными вспышками РСВ-инфекции среди детей младше 5 мес [3, 4, 9, 10].

В диагностике РСВ-инфекции имеют значение эпидемиологический анамнез, клинические проявления, данные пульсоксиметрии и рентгенографического исследования легких. Важно оценить факторы риска тяжелого течения РСВ-инфекции – наличия недоношенности, врожденного порока сердца, бронхолегочной дисплазии, иммунодефицита, нейромышечного заболевания, низкого социально-экономического статуса семьи. При тяжелом течении РСВ-инфекции дифференциальный диагноз проводится с коклюшем, респираторными вирусными заболеваниями другой этиологии. Экспресс-диагностика РСВ-инфекции при легком и среднетяжелом течении не имеет большой клинической значимости. Однако экспресс-диагностика может быть актуальна при тяжелом течении РСВ-инфекции для уточнения диагноза, отказа от необоснованного назначения антибактериальной терапии, изоляции больного ребенка [4, 9]. В качестве экспресс-диагностики РСВ используются реакция прямой (ПИФ) и непрямой флюоресценции (РНИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), методы иммунохроматографии, мультиплексная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени. Самыми высокими показателями чувствительности и специфичности обладает метод ПЦР [5, 11].

Лечение РСВ-инфекции нижних дыхательных путей до настоящего времени складывается из оксигенотерапии, респираторной поддержки и нутритивной поддержки. Эффективностью глюкокортикостероидов, бронхолитиков, ингаляций с гипертоническим раствором NaCl не была доказана в рандомизированных клинических испытаниях [9, 10]. Рибавирин, противовирусный препарат, аналог гуанозина, блокирующий репликацию вирусной РНК, обладает эффективностью в отношении РСВ-вируса, существуют формы для ингаляционного и парентерального введения рибавирина, однако использование его у детей ограничено из-за высокой токсичности и высокой частоты побочных эффектов [9, 12].

Следует отметить, что в настоящее время проводятся клинические испытания противовирусного препарата GS-5806, обладающего способностью ингибировать белок F, обеспечивающий проникнове-

ние РСВ в клетку [13]. В качестве перспективного направления по созданию противовирусных препаратов против РСВ изучается система РНК-интерференции, обеспечивающая подавление экспрессии генов РСВ. Триггеры РНК-интерференции как противовирусные препараты, эффективные в отношении РСВ, показали многообещающие результаты в клинических испытаниях [14].

В качестве неспецифической профилактики РСВ инфекции важно использовать методы, снижающие передачу РСВ. В амбулаторных условиях снижение передачи РСВ обеспечивается изоляцией заболевших и социальным дистанцированием, использованием масок, тщательным мытьем рук и предметов ухода, на которых РСВ может сохраняться несколько часов. Риск тяжелого течения РСВ-инфекции снижается при грудном вскармливании и устранении пассивного курения. Значительному снижению передачи РСВ в стационарах способствует тщательная обработка рук персонала, а также стетоскопов спиртосодержащими растворами, использование персоналом одноразовых перчаток и белых халатов, масок, регулярная дезинфекция поверхностей и предметов ухода [4, 10].

Единственным методом специфической пассивной профилактики РСВ-инфекции, разрешенным к применению и показавшим свою эффективность и безопасность у детей первых лет жизни, является препарат моноклональных гуманизированных антител класса G – паливизумаб, направленных против белка F, и, тем самым, препятствующих репликации РСВ. Период полураспада моноклональных антител после их введения составляет 18–21 день. Паливизумаб используется в дозе 15 мг/кг, инъекции паливизумаба проводятся ежемесячно для поддержания титра защитных антител в течение всего эпидемического сезона. Курс иммунопрофилактики состоит из 3–5 инъекций паливизумаба в зависимости от даты рождения ребенка по отношению к началу эпидемического сезона. Использование иммунопрофилактики паливизумабом позволяет снизить вероятность развития тяжелого течения РСВ-инфекции и количество госпитализаций по поводу тяжелой РСВ инфекции на 39–78% по разным данным. Паливизумаб не может быть использован для лечения РСВ. Как правило, инъекции паливизумаба осуществляются в условиях медицинского учреждения, первая инъекция проводится за 1–3 дня до выписки ребенка из стационара, последующие инъекции проводятся в условиях детской поликлиники ежемесячно [4, 15–17]. В Ирландии и Нидерландах реализована программа Synasare®, обеспечивающая ежемесячное введение паливизумаба детям в домашних условиях квалифицированными медсестрами, в течение всего эпидемического сезона РСВ. Программа позволяет избежать пребывания в медицинском учреждении, показана высокая удовлетворенность программой Synasare® родителями [18].

Несмотря на высокие уровни эффективности и безопасности паливизумаба, стоимость иммунопрофилактики данным препаратом очень высока, что не позволяет широко использовать препарат, кроме случаев самого высокого риска тяжелого течения РСВ даже в странах с высоким уровнем жизни [4].

В 2014 г. Американской Академией Педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP) были обновлены рекомендации по использованию паливизумаба в качестве профилактики РСВ. В обновленных рекомендациях AAP показания для иммунопрофилактики паливизумабом сужены, если в предыдущей версии рекомендаций паливизумаб для профи-

лактики РСВ в эпидемический сезон мог назначаться недоношенным детям со сроком гестации менее 35 нед, то новая версия рекомендаций регламентирует применение паливизумаба только для недоношенных детей, родившихся со сроком гестации менее 29 нед и постнатальным возрастом менее 12 мес на начало эпидемического сезона РСВ. Детям с бронхолегочной дисплазией (БЛД) паливизумаб показан на первом году жизни при наличии срока гестации менее 32 нед, на втором году жизни иммунопрофилактика паливизумабом детям с БЛД проводится только при необходимости в медикаментозном лечении БЛД, респираторной поддержке и дополнительной оксигенации. У детей с врожденными пороками сердца (ВПС) на первом году жизни профилактика паливизумабом проводится, если ВПС является гемодинамически значимым. Новая версия рекомендаций регламентирует возможность назначения паливизумаба детям с иммунодефицитом на первом году жизни, детям с нейромышечными заболеваниями и аномалиями развития легких на первом и втором году жизни, и не предусматривает профилактику РСВ паливизумабом детям с муковисцидозом и синдромом Дауна [19].

В 2015 г. истек срок патента на Паливизумаб у фирмы производителя MedImmune (Мэриленд, США), и Всемирной Организацией здравоохранения создан центр по передаче технологий (Утрехт, Нидерланды) с целью создания платформы для производства аналогов паливизумаба по более доступной стоимости [4, 20].

Вакцины являются наиболее экономически эффективными методами специфической активной профилактики инфекционных заболеваний, однако эффективной и безопасной вакцины против РСВ до настоящего времени не создано. Потребность в вакцине против РСВ очень высока, однако сдерживающим фактором для разработки вакцины против РСВ является печальный опыт использования в 1960 годах в США инактивированной вакцины против РСВ, применение которой сопровождалось тяжелыми побочными эффектами. В настоящее время ряд вакцин против РСВ завершают клинические испытания, в частности III фазу клинических испытаний проходит вакцина против РСВ, предназначенная для вакцинации матерей [5].

В Российской Федерации паливизумаб разрешен к применению с 16.02.2010 г. (регистрационное удостоверение № ЛСР 001053/10), паливизумаб в качестве профилактики РСВ-инфекции у детей был использован в 31 субъекте Российской Федерации у 3200 детей, в ряде регионов РФ проведен анализ эффективности и безопасности паливизумаба в качестве профилактики РСВ, полученные результаты подтвердили данные зарубежных исследований [15].

Ниже представлены собственные данные по анализу эффективности пассивной специфической профилактики РСВ паливизумабом у детей первого года жизни с высоким риском тяжелого течения РСВ-инфекции в эпидемический сезон 2014–2015 г. Под нашим наблюдением находилось 9 детей – 6 мальчиков и 3 девочки, все дети в неонатальном периоде поступили в Челябинскую областную детскую клиническую больницу, находились в отделении реанимации и интенсивной терапии с последующим переводом в педиатрическое отделение для недоношенных детей. Постнатальный возраст находившихся под наблюдением детей был менее 12 мес на момент наступления эпидемического сезона РСВ-инфекции, который в Российской Федерации приходится на ноябрь–апрель [15].

У 6 детей срок гестации был менее 29 нед, дети родились с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1000 г). У 3 детей срок гестации был менее 32 нед и имела место очень низкая масса тела при рождении (1000–1499 г). У всех детей потребность в дополнительной оксигенации сохранялась в постнатальном возрасте 28 и более суток жизни, и был установлен диагноз бронхолегочной дисплазии (БЛД). Легкая степень БЛД была установлена у 3 детей, БЛД средней тяжести – у 5 детей, БЛД тяжелой степени – у 1 ребенка. Гемодинамически значимый врожденный порок сердца имел место у 2 детей. На искусственном вскармливании находились 5 детей, пассивное курение отмечалось в семье у 4 детей, у 6 детей в семье имелся контакт с братьями и сестрами младше 10 лет. У каждого из находившихся под нашим наблюдением ребенка имел место тот или иной фактор риска инфицирования РСВ, и у всех детей имел место высокий риск тяжелого течения РСВ.

Первая инъекция паливизумаба вводилась детям за день до выписки из стационара. Перед введением препарата уточнялся анамнез, проводилось полное физикальное обследование, после введения препарата проводилось наблюдение за ребенком в течение 30 мин. В последующем препарат вводился ежемесячно, количество инъекций препарата зависело от даты рождения ребенка и даты выписки из стационара по отношению к началу эпидемического сезона РСВ. Курс из 5 инъекций препарата получили 5 детей, 4 инъекции получили 3 детей, 3 инъекции получил 1 ребенок. Препарат вводился, согласно инструкции, в дозе 15 мг/кг массы тела внутримышечно. Все дети хорошо переносили введение препарата, никаких побочных эффектов на введение препарата зарегистрировано не было. У 8 детей из 9, получивших паливизумаб в количестве 4 инъекции (3 детей) и 5 инъекций (5 детей) в эпидемический сезон РСВ 2014–2015 гг. с ноября по апрель, заболевание респираторного тракта не зарегистрировано. У одного ребенка с БЛД тяжелой степени через 2 нед после инъекции паливизумаба имел место контакт по ОРВИ и через несколько дней появились признаки бронхоолита, что потребовало госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии и респираторной поддержки и оксигенотерапии, через 4 нед ребенок был выписан по месту жительства с улучшением и рекомендациями по медикаментозной терапии БЛД. Таким образом, по нашим данным, из 9 детей с высоким риском тяжелого течения РСВ-инфекции и риском инфицирования РСВ, пассивная профилактика паливизумабом была эффективна в 8 случаях, препарат хорошо переносился детьми, что позволяет сделать вывод об эффективности паливизумаба в качестве профилактики РСВ-инфекции.

Учитывая важную роль РСВ в этиологии инфекций нижних дыхательных путей у детей первого года жизни, создание эффективной и безопасной вакцины против РСВ является актуальным направлением научных изысканий. Паливизумаб в настоящее время остается единственным эффективным и безопасным препаратом иммунопрофилактики у детей с высоким риском тяжелого течения РСВ-инфекции.

Литература

1. Вишнева Е.А. Намазова-Баранова Л.С. Торшхоева Р.М. Куличенко Т.В. и соавт. Паливизумаб: новые возможности профилактики астмы? Педиатрическая фармакология. 2011; 8: 3: 24–30. / Vishneva E.A. Namazova-Baranova L.S. Torshhoeva R.M. Kulichenko T.V. i soavt. Palivizumab: novye vozmozhnosti profilaktiki

- ki astmy? *Pediatricheskaja farmakologija*. 2011; 8: 3: 24–30. [in-Russian]
- Resch B., Kurath-Koller S., Eibisberger M., Zenz W. Prematurity and the burden of influenza and respiratory syncytial virus disease. *World J Pediatr*. 2016 Feb; 12 (1): 8–18.
 - Carroll K.N., Gebretsadik T., Escobar G.J., Wu P., Li S.X. et al. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants and development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr 21. pii: S0091-6749(16)30096-3.
 - Drysdale S.B., Green C.A., Sande C.J. Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016 Apr; 3 (2): 63–71.
 - Higgins D., Trujillo C., Keech C. Advances in RSV vaccine research and development - A global agenda. *Vaccine*. 2016 Jun 3; 34 (26): 2870–5.
 - Afonso C.L., Amarasinghe G.K., B3nyai K, BИo Y., Basler C.F. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. *Arch Virol*. 2016 May 23 <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00705-016-2880-1>.
 - Slovic A., Ivancic-Jelecki J., Ljubin-Sternak S., Galinovi G.M., Forcic D. A molecular epidemiological study of human respiratory syncytial virus in Croatia, 2011–2014. *Infect Genet Evol*. 2016 Jun 23; 44: 76–84.
 - Esposito S., Piralla A., Zampiero A., Bianchini S., Di Pietro G. et al. Characteristics and Their Clinical Relevance of Respiratory Syncytial Virus Types and Genotypes Circulating in Northern Italy in Five Consecutive Winter Seasons. *PLoS One*. 2015 Jun 5; 10 (6): e0129369.
 - Куличенко Т.В. Паливизумаб: новые возможности профилактики РС-инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2010. Т. 7. № 4. С. 40–47. / Kulichenko T.V. Palivizumab: nove vozmozhnosti profilaktiki RS-infekcii u detej. *Pediatricheskaja farmakologija*. 2010. Т. 7. № 4. С. 40–47. [in Russian]
 - Bollani L., Baraldi E., Chirico G., Dotta A., Lanari M., et al. Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV). *Ital J Pediatr*. 2015 Dec 15; 41: 97.
 - Патрушева Ю.С., Куличенко Т.В. Лабораторная диагностика респираторно-синцитиальной инфекции у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009; 1: 1: 24–27. / Patrusheva Ju.S., Kulichenko T.V. Laboratornaja diagnostika respiratorno-sincital'noj infekcii u detej. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2009; 1: 1: 24–27. [in Russian]
 - Mejias A, Ramilo O. New options in the treatment of respiratory syncytial virus disease. *J Infect*. 2015 Jun; 71: Suppl 1: S80–7.
 - DeVincenzo J.P., Whitley R.J., Mackman R.L., Scaglioni-Weinlich C., Harrison L., et al. Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med*. 2014 Aug 21; 371 (8): 711–22.
 - Barik S, Lu P. Therapy of respiratory viral infections with intranasal siRNAs. *Methods Mol Biol*. 2015; 1218: 251–62.
 - Баранов А.А., Иванов Д.О., Алямовская Г.А., Амирова В.Р., Антонюк И.В. и соавт. Паливизумаб: четыре сезона в России. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2014; 7–8: 54–68. / Baranov A.A., Ivanov D.O., Aljamovskaja G.A., Amirova V.R., Antonjuk I.V. i soavt. Palivizumab: chetyre sezona v Rossii. *Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk*. 2014; 7–8: 54–68. [in Russian]
 - Joan L. Robinson, Nicole Le Saux, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection *Paediatr Child Health*. 2015 Aug-Sep; 20 (6): 321–326.
 - Alexander Gutfraind, Alison P. Galvani, Lauren Ancel Meyers. Efficacy and Optimization of Palivizumab Injection Regimens Against Respiratory Syncytial Virus Infection. *JAMA Pediatr*. 2015 April 1; 169 (4): 341–348.
 - Whelan B, Musters E, Murray A, Moore E, Lievaart L, Visser S, Toxopeus E, van Veen A, Notario G, Campbell FJ. Review of the home care programmes for respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in Ireland and The Netherlands. *Drugs Ther Perspect*. 2016; 32: 119–130.
 - Brady M.T., Byington C.L. Davies H.D., Edwards K.M. Jackson M.A. Maldonado YA et al. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014 Aug; 134 (2): 415–20.
 - Humphreys G. Hubs to spread technology and save lives. *Bull World Health Organ*. 2015 May 1; 93 (5): 290–1.

Сведения об авторах:

Серебрякова Е.Н. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России», Челябинск

Волосников Д.К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России», Челябинск

Бузуева Г.И. – заведующая педиатрическим отделением для новорожденных детей ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск