

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.2.047>



Снопкова М.С.¹ , Романова О.Н.², Коломиец Н.Д.³

¹ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Особенности патогенеза, стратегия профилактики и лечения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Снопкова М.С. – поиск и обработка литературных источников, написание и окончательное редактирование; Романова О.Н. – концепция и окончательное редактирование; Коломиец Н.Д. – концепция, написание и окончательное редактирование.

Подана: 12.06.2024

Принята: 17.06.2024

Контакты: kolmarissa@gmail.com

Резюме

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция по уровню распространения среди населения и серьезности медицинских последствий для здоровья человека является одной из наиболее актуальных острых респираторных инфекций. РС-вирусу принадлежит лидирующая роль в развитии инфекции нижних дыхательных путей у детей младшего возраста. Интерес различных специалистов к изучению респираторно-синцитиальной вирусной инфекции связан с достаточно высокими показателями развития осложнений, риском неблагоприятных (летальных) исходов и отдаленных последствий спустя годы после перенесенных заболеваний, отсутствием специфической профилактики. В данном литературном обзоре представлены актуальные данные об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, лечении и профилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, дети, острые респираторные инфекции, респираторно-синцитиальный вирус, бронхолит, пневмония, паливизумаб, нирсевичамаб

Snopkova M.¹ ✉, Romanova O.², Kolomiec N.³

¹ City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of El "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

Respiratory-Syncytial Viral Infection. Pathogenesis Features, Prevention and Treatment Strategy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Snopkova M. – processing of literature sources, writing and final editing; Romanova O. – conception, and final editing; Kolomiec N. – conception, writing and final editing.

Submitted: 12.06.2024

Accepted: 17.06.2024

Contacts: kolmarissa@gmail.com

Abstract

Respiratory syncytial virus infection is one of the most pressing acute respiratory infections in terms of its prevalence among the population and the severity of medical consequences for human health. The respiratory syncytial virus plays a leading role in the development of lower respiratory tract infection in young children. The interest of various specialists in the study of respiratory syncytial viral infection is associated with fairly high rates of complications, the risk of adverse (lethal) outcomes and long-term consequences years after the illness, and the lack of specific prevention. This literature review presents current data on the etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection in children.

Keywords: respiratory syncytial virus infection, children, acute respiratory infections, respiratory syncytial virus, bronchiolitis, pneumonia, palivizumab, nirsevimab

■ ВВЕДЕНИЕ

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ) (respiration – дыхание; syncytium – синцитий; infection – заражение) – респираторная инфекция с преимущественным поражением органов дыхания, в особенности нижних отделов, с частым развитием бронхитов, бронхиолитов, пневмоний. Впервые вирус был выделен в 1956 г. J.A. Morris в биоптате бронхиального смыва шимпанзе во время эпизоотии ринита и назван ССА (chimpanzee coriza agent) [1, 2]. В 1957 г. R.O. Chanock et al. выделили от детей, больных бронхиолитом и бронхопневмонией, два штамма вируса, в антигенном отношении аналогичных ССА. Окончательно его этиологическая роль при острых респираторных заболеваниях была доказана в 1961 г. у детей младших возрастных групп с тяжелыми поражениями дыхательных путей [3].

В структуре инфекционной патологии дыхательного тракта, особенно у детей первых лет жизни, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) занимает одно из ведущих мест. РСВ является причиной эпидемий острых респираторных заболеваний во всем мире [3].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), РСВИ является этиологическим агентом острых респираторных инфекций (ОРИ) более чем у 80% детей в возрасте до 1 года, являясь причиной 90% бронхолитов и 50% пневмоний [5]. По данным литературы, частота РСВИ в структуре ОРИ в различных регионах мира варьирует от 6% (Грузия) до 44,1% (Германия) [5, 6]. В Республике Беларусь по данным мониторинга, проводимого в лаборатории гриппа и гриппоподобных заболеваний ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии», частота РСВИ в структуре респираторной вирусной заболеваемости в зависимости от эпидемиологической обстановки составляет как минимум 14,6–26,1% [7].

Согласно данным, представленным ВОЗ, ежегодно около 5 млн детей первых 4 лет жизни переносят РСВИ. Хотя бы однократно инфекцию, вызванную РСВИ, на протяжении первых 2 лет жизни переносят 90% детей [7]. Самые высокие показатели заболеваемости и госпитализации отмечаются у детей в возрасте от 1 до 6 месяцев, при этом пик заболеваемости приходится на возраст 3–4 месяцев [8, 9].

Факторами повышенного риска развития РСВИ и ее тяжелого течения с развитием осложнений являются:

- недоношенные дети, родившиеся на сроке гестации менее 35 недель;
- бронхолегочная дисплазия (БЛД);
- значимые врожденные пороки сердца (ВПС);
- муковисцидоз;
- некоторые нервно-мышечные заболевания;
- иммунодефицит;
- контакт с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) у неинфицированных младенцев;
- синдром Дауна;
- ослабленный иммунитет (например, тяжелый комбинированный иммунодефицит, лейкемия или трансплантация гемопоэтических клеток или легких);
- возраст младше 5 лет при социальной уязвимости (например, отсутствие проточной воды в доме, молодой возраст матери);
- пожилой возраст у пациентов с хроническими заболеваниями легких или функциональной инвалидностью;
- сердечно-легочные заболевания (ишемическая болезнь сердца), цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет или хроническая болезнь почек у взрослых;
- наличие лимфопении в общем анализе крови;
- люди, живущие на больших высотах.

У младенцев развивается тяжелое поражение нижних дыхательных путей, которое нередко приводит к госпитализации, требует проведения интенсивной терапии, респираторной поддержки и может закончиться летальным исходом [10].

По данным литературных источников, уровень госпитализации по поводу РСВИ у детей первых 6 месяцев жизни составляет 12–34 на 1000 населения данной возрастной группы в год [9]. Среди госпитализированных детей с РСВИ из групп риска смертность достигает 3–5%, при этом летальность от РСВИ в 9 раз превышает показатели летальности от гриппа среди детей первого года жизни [11].

В США ежегодно регистрируется 55 000–125 000 случаев РСВИ, которые требуют госпитализации, и регистрируется 200–500 случаев летальных исходов у детей

[11–13]. Наиболее высокие показатели наблюдаются у детей первого года жизни: от 0 до 5 месяцев – от 16,9 до 28,4 на 1000 госпитализированных детей и у детей от 6 до 11 месяцев – 5,1 на 1000 [12]. Исследования, проведенные в Техасском университете, показали, что среди детей до 5 лет РСВИ регистрируется с частотой 1 на 334 госпитализированных, 1 на 38 госпитализированных в отделение интенсивной терапии и реанимации и 1 на 13 обращений за медицинской помощью [13]. В Испании показатель госпитализации по поводу РСВИ составляет 37 на 1000 детей в возрасте до 6 месяцев и 25 на 1000 – с 6 месяцев до 1 года [14, 15]. В Австрии средняя частота госпитализаций по поводу РСВИ составляет 17 случаев на 1000 госпитализированных детей в возрасте до 6 месяцев и 3 на 1000 – в возрасте до 5 лет [3].

Этиология

Респираторно-синцитиальный вирус человека (англ. Human orthopneumovirus) принадлежит к роду *Pneumovirus* (семейство *Paramyxoviridae* порядка *Monopneuvirales*) и является РНК-содержащим вирусом. По своей структуре РСВ представляет собой сферический вирус, окруженный липидной оболочкой – суперкапсидом – сложный вирус. Геном представлен линейной несегментированной однонитевой отрицательной (–)РНК со спиральным типом симметрии нуклеокапсида. РСВ имеют в своем составе РНК-зависимую РНК-полимеразу. Проникшая в клетку геномная минус-нить РНК трансформируется вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой в неполные и полные плюс-нити РНК. Неполные копии выполняют роль иРНК для синтеза вирусных белков. Полные копии являются матрицей (промежуточная стадия) для синтеза минус-нитей геномной РНК потомства.

Согласно классификации РСВ человека подразделяется на две специфические подгруппы: тип А (РСВ-А) и тип В (РСВ-В), отличающиеся по антигенной изменчивости. Дополнительная антигенная вариабельность возникает в пределах РСВ-А и РСВ-В и играет значительную роль в патогенности РСВ и уклонении от иммунного ответа, что наделяет вирус обширным антигенным и генетическим разнообразием, обнаруженным в гликопротеине прикрепления [16].

Геном вируса содержит 10 генов, которые кодируют 11 белков: ген М2 содержит две открытые рамки считывания, гены NS1 и NS2 ингибируют активность интерферонов типа I, ген N кодирует белок нуклеокапсида, который связывает геномную РНК, ген М кодирует белок матрикса, необходимый для сборки вирионов, белки SH, G (G – attachment protein, не обладающий гемагглютинирующей активностью) и F (F – fusion protein, не обладающий функцией гемолизина) образуют капсид, гликопротеиды F (англ. fusion – слияние) и G необходимы для проникновения вируса в клетку и обуславливают иммунный ответ, являются антигенами, М2 является вторым белком матрикса и также требуется для транскрипции, кодирует фактор элонгации М2-1 и регулятор транскрипции М2-2, М2 содержит эпитопы CD8, белок L кодирует РНК-полимеразу, фосфопротеин Р является кофактором L [16, 17].

При этом G-белок играет роль вирусного рецептора. F-белок участвует в присоединении вируса к клетке, обеспечивая слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной, а также мембран соседних инфицированной и неинфицированной клеток. В результате этих процессов в эпителии респираторного тракта образуются многоядерные гигантские клетки – синцитии. F-белок синтезируется в виде неактивного предшественника F0. Для приобретения необходимой конформации для

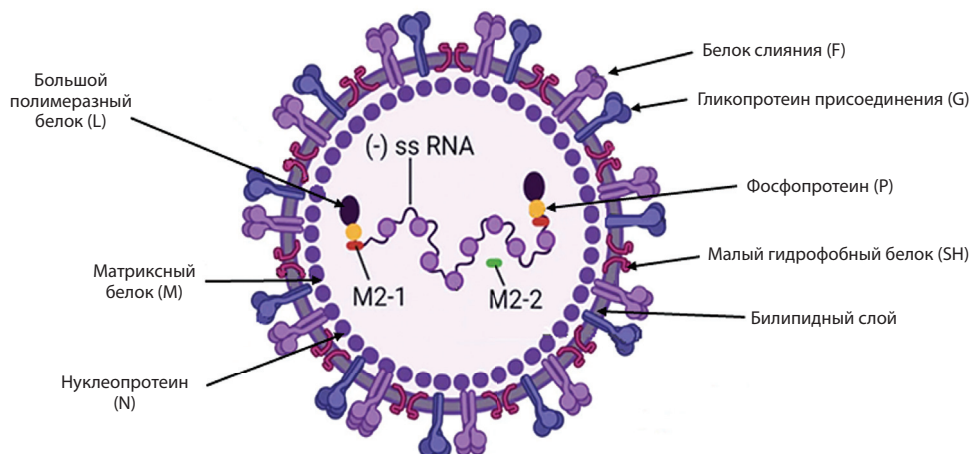


Рис. 1. Структура РСВ, адаптировано по [16]

Fig. 1. Structure of RSV, adapted from [16]

проникновения вируса в клетку F0 должен быть протеолитически расщеплен на 2 цепи F1, F2, связанные дисульфидной связью. Одна из уникальных особенностей РСВИ заключается в том, что разрезание белка F0 производится внутриклеточной протеазой фурином, содержащейся в аппарате Гольджи практически всех типов клеток организма млекопитающих. Для того чтобы фуриновая протеаза расщепила белок-предшественник, в его структуре должны присутствовать мультиосновные участки, состоящие из нескольких положительно заряженных аминокислотных остатков (аргинина, лизина). Предшественники, функционально сходные с F структурных белков других парамиксовирусов (Сендай, парагриппа, метапневмовируса) и ортамиксовирусов (гемагглютинаина вируса гриппа), расщепляются трипсиноподобными протеазами, которые являются главным образом внеклеточными ферментами. В отличие от белков, расщепляемых фурином, трипсин-специфичный сайт разрезания у белков этих вирусов содержит одну основную аминокислоту. Широкое распространение и внутриклеточная локализация фуриновых протеаз обуславливают особенности патогенеза РСВИ. На рис. 1 представлена структура РСВ.

Патогенез

РСВ обладает ярко выраженным цитопатическим эффектом в культурах клеток и способен вызывать распространенное повреждение бронхиального эпителия *in vivo*.

РСВ, проникнув в организм человека, остается в месте входных ворот на слизистых верхних дыхательных путей, в эпителии носа [17] и инфицирует эпителиальные клетки дыхательных путей (ЭКДП). Из ВДП распространяется в нижние дыхательные пути и достигает бронхиол, где репликация вируса становится более эффективной [11]. Реснитчатые клетки бронхиального эпителия и пневмоциты I типа в альвеолах являются первичными клетками, на которые нацелена РСВ-инфекция [17]. Вирус проникает в клетку в результате слияния вирусной оболочки с клеточной

После начала репликации РСВ эпителиальные клетки дыхательных путей подвер-

1 Уменьшение поверхностного натяжения пленки тканевой жидкости, покрываю-

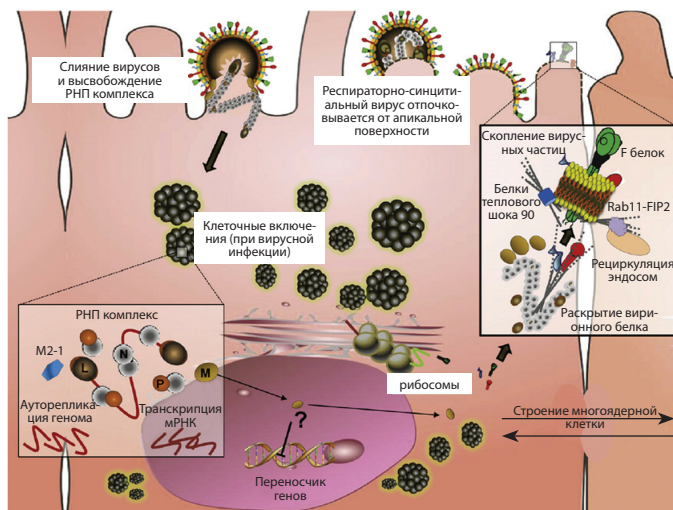


Fig. 2. Model of replication of RSV in epithelial cells of respiratory tract (AEC) [16, 17]

В случае угнетения синтеза сурфактанта возможно развитие тяжелой жизнеугрожающей патологии – респираторного дистресс-синдрома, который потребует быстрых терапевтических мероприятий и интенсивной терапии (рис. 2).

Лейкотриены C4 и D4, два провоспалительных медиатора, которые являются сильными бронхоконстрикторами, также были идентифицированы в выделениях людей с тяжелыми инфекциями нижних дыхательных путей. Из-за дисфункционального мукоцилиарного транспорта, повышенной выработки секрета, недостаточной активности сурфактанта происходит закупорка мелких дыхательных путей и развитие типичной картины РСВ-ассоциированного бронхиолита, который характерен для детей раннего возраста.

Эпидемиология

РСВ является повсеместно распространенным возбудителем и причиной эпидемий острых респираторных заболеваний по всему миру. Сегодня описаны два серотипа вируса А и В, а также многочисленные штаммы. Эпидемиологическая и клиническая роль отдельных штаммов на сегодняшний день не известны. Сезонность РСВ-инфекции зависит от региона. В регионах с умеренным климатом заболевание в основном наблюдается в холодный сезон. В Северном полушарии эпидемии наблюдаются ежегодно, преимущественно осенью и зимой (с пиком в феврале-марте), но спорадические случаи регистрируются в течение всего года. Подъем заболеваемости РСВИ нередко совпадает с эпидемией гриппа. Продолжительность эпидемического подъема заболеваемости ограничивается 3–5 месяцами.

Основным источником инфекции является больной человек, который выделяет вирус в окружающую среду на протяжении всей болезни, вирусоноситель. Как правило, взрослые выделяют вирус в течение 3–7 дней после заражения. Младенцы обычно выделяют до 14 дней, однако дети в возрасте до шести месяцев с тяжелой инфекцией могут выделять вирус в течение 3 недель [23]. Основными путями передачи РСВ является воздушно-капельный и контактный: при контакте с эпителием ноздрей, рта или глаз людей, инфицированных РСВ, или при контакте с поверхностью, зараженной вирусом [24]. Вирус РСВ может длительное время сохраняться на поверхности мебели (7 ч.), коже (30 мин.), тканях (2 ч.) и перчатках (5 ч.), что способствует его распространению. Инкубационный период составляет от 3–8 дней, может инфицировать как верхние дыхательные пути, протекая под клиникой ринофарингита, так и нижние дыхательные пути, вызывая бронхиолит (воспаление бронхиол), пневмонию (воспаление альвеолярных пространств в мелких дыхательных путях) [24, 25]. РСВ 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.

Клинические проявления и РСВ-ассоциированные осложнения у детей раннего возраста

РСВ обладает тропизмом к эпителию нижних дыхательных путей, что с учетом анатомо-физиологических особенностей бронхолегочной системы способствует более частому проявлению РСВИ у детей младшего возраста [25, 26]. Заболевание может протекать как в виде бессимптомных форм, так и с развитием тяжелых поражений нижних дыхательных путей вплоть до развития смертельного исхода [27].

Тяжесть болезни зависит во многом от возраста, состояния и исходной реактивности макроорганизма к моменту заражения, а также от ассоциации РСВ с другими вирусами или бактериями [27].

У детей младшего возраста заболевание характеризуется постепенным началом с повышением температуры обычно до субфебрильных цифр, которая сопровождается умеренно выраженными симптомами интоксикации [27, 28]. Респираторный синдром включает заложенность носа либо серозный ринит, сухой кашель, который в последующие дни становится более продолжительным, приступообразным и болезненным. Наиболее частым и типичным проявлением РСВИ у детей раннего возраста (первого года жизни) является развитие бронхоолита или обструктивного бронхита с наличием дыхательной недостаточности различной степени тяжести, что клинически проявляется клиникой дыхательной недостаточности: учащенным шумным дыханием, одышкой смешанного характера, участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, приступами апноэ [29–31]. Характерной клинической особенностью РСВИ является несоответствие между тяжестью поражения нижних отделов дыхательных путей и степенью лихорадки: выраженная дыхательная недостаточность при субфебрильной температуре. Анализ литературы показал, что частота развития бронхоолита при РСВИ среди детей в возрасте до одного года колеблется от 30% до 77%, в то время как среди детей в возрасте 1–4 лет частота составляет лишь 3–4% [31, 32]. Как видно, данные неоднозначные и варьируют в различных пределах. Исследования назофарингеальных мазков на наличие респираторных вирусов, проведенные Chanock T. и соавторами еще в 1961 году, указывают, что среди больных детей с клинической картиной бронхоолита в 42% случаев обнаруживали антиген РСВ, а среди детей первого полугодия после рождения этот показатель достигал 59%. В 1962 году научные исследователи Sandiford K. и Spenser J. у 68,7% больных новорожденных с картиной бронхоолита подтвердили диагноз РСВИ. Похожие результаты были получены в Германии, когда при обследовании пациентов первого года жизни с обструктивным бронхитом методом ПЦР в 52% случаев был обнаружен генетический материал РСВ и в 100% – с бронхоолитами. Результаты исследования Бабаченко И.В. и соавторов доказали роль РСВ в развитии обструктивных бронхитов у 40% пациентов и всего лишь в 11,1% – бронхоолитов [33].

Однако, несмотря на достаточно хорошее представление клинических проявлений при РСВИ, в отечественной и зарубежной литературе существует и ежегодно появляется большое количество публикаций, посвященных особенностям клинической картины заболевания у детей, причем данные результатов исследований неоднозначны. Исследования, проведенные в Норвегии, показали, что клиническая картина РСВИ характеризуется малопродуктивным кашлем (100%), чиханием (73,3%), появлением диспноэ, одышки (85%), лихорадкой до 39 °С в среднем в течение 2 дней у большинства пациентов (89%) [34]. Лобанова Т.В. и соавторы в своей работе определили следующие особенности течения РСВИ у детей раннего возраста: острое начало заболевания с повышения температуры, слабовыраженная интоксикация (88,9%), у 27,7% пациентов развитие бронхообструктивного синдрома и у 11,1% – синдрома стеноза гортани [34]. Данные анализа, проведенного Левиной А.С. и соавторами, указывают на наличие у 100% пациентов с РСВИ при поступлении в стационар катарального и интоксикационного синдромов, при этом фебрильная лихорадка регистрировалась у каждого второго пациента (57%), а бронхообструктивный синдром

в 62% случаев [33, 34]. Т. Georgakopoulou и соавторы (Греция) в своей работе показали, что основными клиническими проявлениями РСВИ возрасте до 1 года являются кашель (100%), насморк (98,1%), чихание (78,6%), наличие дистанционных хрипов (97%), одышка (65,1%) и фебрильная лихорадка (54,8%) [35]. В ходе своих исследований Кожевникова Е.Н. установила, что для РСВИ в клинической картине характерными являются: острое начало заболевания с повышения температуры до фебрильных цифр в 50% случаев, причем у каждого третьего пациента волнообразное течение лихорадки, кашель – у 58,6% пациентов (58,6%), одышка – в 53,8% случаев, у 4,6% пациентов – развитие конъюнктивита [28].

Среди госпитализированных взрослых с положительным анализом РСВ примерно 10–31% пациентов нуждаются в госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОРИ), где от 3 до 17% пациентов показана механическая вентиляция. У госпитализированных взрослых с РСВ симптомы нижних дыхательных путей тяжелее по сравнению с госпитализированными взрослыми с гриппом, и особенно тяжелы среди тех, кто имеет факторы риска для тяжелой формы течения заболевания. В исследовании, включавшем 5784 взрослых в возрасте 60 лет, которые были госпитализированы с острым респираторным заболеванием в период с февраля 2022 года по май 2023 года, коэффициент госпитализаций в отделения интенсивной терапии составлял 24,3; 17,3 и 16,8% для людей с РСВ, COVID-19 и гриппом [36]. Риск инвазивной механической вентиляции или смерти были в 1,39 раза выше для РСВИ, у пациентов с COVID-19 и в 2,08 раза выше для РСВ, чем у пациентов с гриппом. Новые данные выявили ряд генетических маркеров, свидетельствующих о повышенном риске тяжелого течения РСВИ. Полиморфизмы в генах, связанных с цитокином и хемокином, включая интерлейкин (IL)-4 и его рецептор, IL-8, IL-10, IL-13 и хемокин-рецептор (CCR) 5, а также полиморфизмы в генах, связанных с поверхностными взаимодействиями вируса с клеткой или сигналами клеток, такими как Toll-подобный рецептор (TL) 4, хемокин-рецептор 1 (CX3CR1), поверхностно-активный белок (SP)-A и SP-D также связаны с тяжелым течением РСВ-болезни [37].

Исходы респираторно-синцитиальной вирусной инфекции

Интерес различных специалистов к изучению РСВИ связан с достаточно высокими показателями развития осложнений, риском неблагоприятных (летальных) исходов и отдаленных последствий спустя годы после перенесенных заболеваний. Согласно данным зарубежной и отечественной литературы, на долю осложнений при РСВИ приходится от 10 до 40%. Частота развития осложнений зависит от многих факторов: типа вируса (А и В), вызвавшего заболевания, возраста и состояния иммунной системы пациента, наличия факторов риска по неблагоприятному течению болезни (рис. 3) [38].

Наиболее частыми при РСВИ являются осложнения со стороны органов дыхания (пневмония, пневмоторакс, ателектаз), что обусловлено как тропностью вирусов (эпителий нижних дыхательных путей), так и присоединением бактериальной инфекции или активизацией собственной патологической микрофлоры в результате снижения местного иммунитета на фоне вирусной инфекции [38, 39].

Так, исследования, проведенные в Португалии, показали, что у 26,8% пациентов с РСВИ развивались вторичные бактериальные инфекции (пневмонии, отиты) и у 12% – ателектазы [40]; в Санкт-Петербурге – на долю отитов при РСВИ приходится



Рис. 3. Наиболее и наименее распространенные осложнения тяжелой респираторно-синцициальной вирусной инфекции (РСВИ) у младенцев, адаптировано по [38]
Fig. 3. The most and least common complications of severe respiratory syncytial viral infection (RSV) in infants, adapted according to [38]

10% случаев, синуситов – 4% и пневмоний – 35%. По данным Кожевниковой Е.Н., на частоту развития осложнений при РСВИ существенно влияет возраст ребенка: частота пневмоний составляет 7,4% и 26,8% случаев у детей в возрасте до 3 лет и 3–14 лет соответственно, отитов – колеблется от 2,9 до 8,8% и в основном регистрируются у детей первых 3 лет жизни [26, 28]. Исследования, проведенные в Германии, показали высокую частоту развития пневмоний при РСВИ (71%), что соответствует результатам, полученным в Греции, – частота пневмоний при РСВИ – 70,4%, отитов – 9,3%. Bento V. и соавторы в своей работе показали, что осложнения при РСВИ регистрируются с частотой 66,6%, при этом на долю ателектазов приходится 12%, апноэ – 2,4%, вторичные бактериальные осложнения – 26,8% [39]. Отмечается, что наиболее часто осложнения возникают у пациентов из групп риска по тяжелому и неблагоприятному течению заболевания – недоношенные дети, дети с БЛД, ВПЧ, хроническими заболеваниями легких, низкой массой тела при рождении, внутриутробными инфекциями [38, 41].

Лечение респираторно-синцициальной вирусной инфекции

Основным принципом терапии РСВИ является назначение этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии [42, 43]. В настоящее время с этиотропной целью при респираторно-синцициальной вирусной инфекции возможно назначение препарата рибавирина (рибамидил, виразол) – синтетический противовирусный препарат из класса нуклеозидов [42], ингибирует репликацию новых вирионов, что обеспечивает снижение вирусной нагрузки, селективно ингибирует синтез вирусной

РНК, не подавляя синтез РНК в нормально функционирующих клетках [38, 42, 43]. Применение препарата ограничено у детей первых месяцев жизни ввиду наличия ряда побочных эффектов: развитие печеночной недостаточности, гемолитической анемии, аллергических реакций – ангионевротический отек, крапивница [42, 43]. Также препарат противопоказан беременным женщинам, обладает тератогенными и эмбриотоксическими эффектами, нередко вызывая врожденные дефекты и гибель плода.

В США, как и во многих европейских странах, назначение рибавирина проводится строго по показаниям. Так, согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, рибавирин назначается следующим категориям пациентов:

1. Пациенты с высоким риском осложнений, обусловленных сопутствующими заболеваниями:
 - дети с высоким риском тяжелого или осложненного течения РСВИ: при осложненных ВПС, при бронхолегочной дисплазии; недоношенные дети; дети с иммунодефицитом (тяжелыми комбинированными иммунодефицитными состояниями); пациенты после недавней трансплантации внутренних органов; с онкологическими заболеваниями на фоне химиотерапии;
 - дети с тяжелым течением заболевания. Так как тяжесть заболевания при РСВИ клинически оценить трудно, то к этой группе относятся пациенты, у которых необходимо частое определение газов крови;
 - все пациенты, требующие ИВЛ.
2. Лечение госпитализированных детей. Рибавирин показан детям с повышенным риском прогрессивного утяжеления бронхоолита в возрасте менее 6 недель или при сопутствующих множественных пороках развития, а также при болезнях центральной нервной системы или при метаболических расстройствах (церебральный паралич, миастения).

В Республике Беларусь препарат рибавирин включен в протоколы лечения хронического гепатита С, в качестве терапии при РСВИ в протоколы не внесен. На сегодняшний день лечение РСВИ включает назначение патогенетической и симптоматической терапии. Были проанализированы современные данные на основании доказательной медицины в плане лечения бронхоолита у детей 1-го года жизни [42]. Рекомендации по лечению, основанные на современных доказательных международных протоколах по ведению РСВИ у детей, представлены в табл. 1.

Профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции

Активное развитие в мире таких видов специализированной медицинской помощи, как интенсивная терапия новорожденных, детской кардиохирургии и реанимации, в последние годы способствует снижению летальности среди вышеупомянутых категорий детей, что не исключает риск их инфицирования РСВИ. При этом существенно возрастает объем ресурсов практического здравоохранения, направленных на лечение ОРВИ (в том числе РСВИ), которые у детей из групп риска протекают тяжело и сопровождаются высокой частотой госпитализаций, нередко в отделения интенсивной терапии и реанимации. Поэтому активно обсуждаются вопросы медицинской профилактики РСВИ у пациентов из групп риска, что для практического здравоохранения имеет большое значение и требует координированной работы специалистов различного уровня и профиля.

Таблица 1
Рекомендации по лечению, основанные на современных доказательных международных протоколах по ведению РСВИ у детей, адаптировано по [43]
Table 1
Treatment recommendations based on modern evidence-based international protocols for the management of RSVI in children, adapted from [43]

Источник рекомендаций	Рекомендовано	Не рекомендовано
Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics), 2014 год	Использование кислородотерапии через назальные канюли или лицевую маску, если уровень SpO ₂ ниже 90%. Использование ингаляций с гипертоническим раствором NaCl 3%, для госпитализированных детей, с ожидаемой продолжительностью госпитализации более 72 часов. Инфузионная терапия с учетом текущих патологических потерь и физиологических потребностей	Использование системных глюкокортикостероидов (преднизолон, метилпреднизолон). Селективные агонисты бета-2-адренорецепторов (сальбутамол, альбутерол), альфа- и бета-адреномиметик (адреналин). Использование рутинно антибактериальной терапии, если нет сопутствующей бактериальной инфекции. Физиотерапевтические процедуры на область грудной клетки
Королевский австралийский колледж врачей общей практики (Royal Australian College of General Practitioners), 2008 г.	Использование кислородотерапии через назальные канюли или лицевую маску, если уровень SpO ₂ ниже 90%. Постоянная пульсоксиметрия. Обработка полости носа солевыми растворами. По необходимости использование антибактериальной терапии (при наличии признаков бактериальной инфекции). Использование бронходилататоров с агонистами β2 для детей старше 9 месяцев (прекратить прием при отсутствии ответа)	Физиотерапевтические процедуры на область грудной клетки. Ингаляционные бронходилататоры с агонистами β2 (ипратропия бромид). Использование рутинно антибактериальной терапии, если нет сопутствующей бактериальной инфекции. Внутривенное введение рибавирина, иммуноглобулина человеческого, пероральные противокашлевые средства, пероральные отхаркивающие средства
Шотландская сеть межвузовских руководств (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), 2006	Дополнительная кислородотерапия, если SpO ₂ составляет менее 92%, или при тяжелом респираторном дистрессе, или при наличии цианоза, назогастральное кормление, если ребенок не может поддерживать гидратацию или пероральный прием, обработка полости носа, включающая отсасывание слизи из носа для госпитализированных младенцев с респираторной недостаточностью, пульсоксиметрия через 8–12 ч. после прекращения дополнительного кислорода	Ингаляционный рибавирин. Использование рутинно антибактериальной терапии, если нет сопутствующей бактериальной инфекции, ингаляционные бронходилататоры β2-агонисты, небулайзерный ипратропий или адреналин, ингаляционные или пероральные кортикостероиды. Физиотерапевтические процедуры на область грудной клетки
NICE, 2015	Дополнительный кислород, если SpO ₂ составляет менее 92%, постоянное положительное давление в дыхательных путях при надвигающейся дыхательной недостаточности. Назогастральное или орогастральное кормление, если ребенок не может поддерживать гидратацию или пероральный прием. В случае невозможности кормления использование инфузионной терапии, обработка полости носа, включающая отсасывание слизи из носа для госпитализированных младенцев с респираторной недостаточностью. Исследование в динамике кислотно-основного состояния из капиллярной крови у детей с нарастанием дыхательной недостаточности	Физиотерапевтические процедуры на область грудной клетки. Использование рутинно антибактериальной терапии, если нет сопутствующей бактериальной инфекции. Ингаляционная терапия с гипертоническим физиологическим раствором, адреналином, сальбутамолом, монтелукастом, ипратропия бромидом, системные или ингаляционные кортикостероиды, рутинное исследование газов крови

В настоящее время имеется одобренный для профилактики препарат паливизумаб, который представляет собой гуманизированный (95% человеческих, 5% мышиных АТ) моноклональный иммуноглобулин G1, направленный против эпитопа поверхностного гликопротеина F-PCV [43]. При связывании с ним паливизумаб предотвращает слияние вирусной частицы и мембраны клетки-хозяина (избегая проникновения вирусного генома, используемого для репликации и транскрипции), а также может подавлять образование синцитий в респираторных эпителиальных клетках [44, 45]. Кроме того, паливизумаб снижает вирусную активность и передачу от клетки к клетке, снижая вирулентность PCV и риск развития PCV ИНДП [45].

Впервые он был лицензирован под названием Synagis в США. Испытания были впервые проведены в 1996 году, опубликованы в 1998 году с последующим одобрением Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), доказав безопасность и эффективность в группах высокого риска (недоношенные дети, рожденные до 35 недель, и дети с бронхолегочной дисплазией) (Impact-RSV Study Group, 1998). После одобрения Европейским агентством по лекарственным средствам в 1999 году препарат стал использоваться во всем мире.

Эффективность препарата была продемонстрирована в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Impact-RSV), которое проводилось в 139 центрах США, Канады и Великобритании в сезон заболеваемости PCV в 1996–1997 гг. В него включены дети, рожденные до 35-й нед. гестации включительно, в возрасте не старше 6 мес. на момент начала сезона PCV, а также дети до 2 лет с диагнозом БЛД, которые нуждались в терапии (кислород, диуретики, бронходилататоры, глюкокортикоиды) в течение 6 мес. до включения в исследование. Ежемесячные внутримышечные инъекции паливизумаба ассоциировались со снижением частоты госпитализации по поводу PCV-инфекции на 55% у детей из групп риска. Значительное снижение числа госпитализаций с PCV-инфекцией при проведении иммунопрофилактики наблюдалось и у детей с БЛД (на 39%, $p=0,038$). При этом по числу нежелательных явлений различий между группой плацебо и группой, которой назначили паливизумаб, не наблюдалось. 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 [46].

Результаты проведенного метаанализа 10 рандомизированных и когортных клинических исследований эффективности паливизумаба, включивших в общей сложности около 15 000 детей из групп риска тяжелого течения PCV-инфекции, свидетельствуют о снижении показателей общей смертности и частоты антиген-подтвержденной госпитализации с PCV-инфекцией у детей, которым проводилась пассивная иммунизация. Так, у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 недель отмечено снижение уровня общей смертности более чем в 4 раза. Частота госпитализации с PCV-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 [47–49].

В период с 31 января по 4 мая 2012 г. в Москве был осуществлен пилотный проект по профилактике РСВ-инфекции препаратом паливизумаб (Синагис) у детей из групп высокого риска по развитию тяжелых инфекций нижних дыхательных путей. В общей сложности за 3 мес. препарат получили 156 недоношенных детей из групп риска, рожденных до 35-й нед. гестации. Включение паливизумаба в программу реабилитации данных категорий пациентов позволило уменьшить частоту инфекций нижних дыхательных путей и госпитализаций в связи с их развитием по сравнению с началом эпидемического сезона 2011–2012 гг. в 4,6 и 4,8 раза соответственно [50]. Курс пассивной иммунизации проводили во время ежегодного подъема заболеваемости РСВ-инфекцией, который в России приходится на период с ноября по март. Согласно проведенным клиническим исследованиям, концентрация анти-РСВ-антител в крови, обеспечивающая защиту от РСВ-инфекции с вероятностью 99%, должна составлять 40 мкмоль/л. Для создания стойкого защитного титра анти-РСВ-антител необходимо проведение не менее 3 ежемесячных инъекций паливизумаба.

Профиль безопасности паливизумаба хорошо зарекомендовал себя как в клинических исследованиях, так и за более чем 22 года использования на рынке [51]. Паливизумаб был разрешен в Европейском союзе (ЕС) 13 августа 1999 г. и утвержден

Таблица 2
Показания к иммунизации паливизумабом в странах Европы в зависимости от гестационного возраста детей
Table 2
Indications for immunization with palivizumab in European countries depending on the gestational age of children

Страна	Недоношенность, недель		
	Менее 28 нед.	28–32 недели	32–37 недель
Австрия	До 12 мес. жизни	До 6 мес. жизни при наличии дополнительных факторов риска	До 3 мес. жизни при наличии факторов риска
Франция	До 12 мес. жизни на момент начала сезона иммунизации	До 6 мес. жизни на момент начала сезона иммунизации	
Германия	До 6 мес. жизни на момент начала сезона иммунизации	До 6 мес. жизни на момент начала сезона иммунизации при наличии 2 дополнительных факторов риска	
Греция	До 12 мес. жизни на момент начала сезона иммунизации	До 6 мес. жизни на момент начала сезона иммунизации	До 6 мес. жизни на момент начала сезона иммунизации при наличии 2 дополнительных факторов риска
Ирландия	До 12 мес. жизни детям со сроком гестации до 30 недель		Не рекомендуется
Нидерланды	До 6 мес. жизни детям на момент начала сезона иммунизации со сроком гестации до 32 недель		Не рекомендуется
Польша	До 12 мес. жизни	До 6 мес. жизни	С 33 нед. гестации не рекомендуется
Швеция	До 6 мес. жизни детям со сроком гестации до 26 недель	Не рекомендуется	
Англия, Швейцария	Не рекомендуется		
Россия	До 12 мес. жизни	До 12 мес. жизни	До 6 мес. жизни на момент начала сезона иммунизации

в 85 странах, включая Российскую Федерацию, по состоянию на июнь 2018 г. Утвержденным показанием к назначению как в ЕС, так и в Российской Федерации является профилактика тяжелых заболеваний НДП, требующих госпитализации, вызываемых РСВ у детей из групп высокого риска (табл. 2):

- дети, родившиеся на сроке 35 нед. гестации, и дети в возрасте <6 мес. на момент начала сезона РСВИ;
- дети в возрасте <2 лет, которым было необходимо лечение БЛД в течение последних 6 мес.;
- дети <2 лет с гемодинамически значимыми ВПС.

Паливизумаб вводят внутримышечно ежемесячно в течение первого сезона РСВ у ребенка (до пяти доз в дозе 15 мг/кг) для профилактики тяжелых РСВ-инфекций нижних дыхательных путей. В отдельных случаях дети с бронхолегочной дисплазией или врожденным пороком сердца получают вторую дозу препарата в сезон.

Моноклональные антитела способствуют ответу, который полностью зависит от данного периода полувыведения антитела в организме хозяина, не активируя иммунную систему и не вызывая иммунологическую память, отсюда и необходимость ежемесячной инъекции паливизумаба, исходя из исследований Baxter, 2007; Soto, 2020 [45, 52].

Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) в июле 2023 г. одобрило новый препарат – моноклональное антитело Бейфортус (нирсевиумаб) против респираторно-синцитиального вируса (РСВ) для новорожденных и младенцев, которое уже одобрено для применения в Европе и Канаде, показано новорожденным и младенцам, родившимся во время или вступающим в свой первый сезон заражения РСВ, а также детям в возрасте до 24 месяцев, которые уязвимы к тяжелой форме РСВ во время второго сезона заражения РСВ. Антитело длительного действия вводится в виде однократной внутримышечной инъекции. Бейфортус был одобрен частично на основании данных 3-й фазы исследования MELODY, в ходе которого было установлено, что инъекция снижает частоту инфекций нижних дыхательных путей, связанных с РСВ, на 74,9% по сравнению с плацебо (95% ДИ 50,6–87,3; $P < 0,001$) [53, 54].

Таким образом, в настоящее время ведутся многочисленные дискуссии об эффективности вакцинации и экономической выгоде, а простого и эффективного противовирусного лечения РСВИ не существует, профилактическое применение паливизумаба остается инструментом профилактики тяжелой РСВ-инфекции у младенцев из группы высокого риска.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Blount R.E. Jr, Morris J.A., Savage R.E. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1956;92(3):544–549. doi: 10.3181/00379727-92-22538.
2. Chanock R., Roizman B., Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg.* 1957;66(3):281–290. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a1199011
3. Hall C.B., Weinberg G.A., Iwane M.K., Blumkin A.K., Edwards K.M., Staat M.A., Auinger P., Griffin M.R., Poehling K.A., Erdman D., Grijalva C.G., Zhu Y., Szilagyi P. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360:588–598. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804877>
4. Baranov A., Namazova-Baranova L., Davydova I., et al. Immunoprophylaxis of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Pediatric pharmacology.* 2015;12(5):543–9. (in Russian). doi: 10.15690/pf.v12i5.1456.
5. Bin Lu, Liu H., Tabor D.E., et al. Emergence of new antigenic epitopes in the glycoproteins of human respiratory syncytial virus collected from a US surveillance study, 2015–17. *Sci Rep.* 2019;9(1):3898. Published 2019 Mar 7. doi: 10.1038/s41598-019-40387-y.

6. Pérez-Yarza E.G., Moreno A., Lázaro P., Mejías A., Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(8):733–739. doi: 10.1097/INF.0b013e3180618c42
7. Kokoreva S. Incidence of acute respiratory diseases and influenza in children in Minsk. *Medical panorama.* 2008;2(85):48–50. (in Russian)
8. Cuthbertson L., Oo S.W.C., Cox M.J., et al. Viral respiratory infections and the oropharyngeal bacterial microbiota in acutely wheezing children. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223990. Published 2019 Oct 17. doi: 10.1371/journal.pone.0223990
9. Mejías A., Chávez-Bueno S., Jafri H.S., Ramilo O. Respiratory syncytial virus infections: old challenges and new opportunities. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(11 Suppl):189–197. doi: 10.1097/01.inf.0000188196.87969.9a.
10. Ke Z., Dillard R.S., Chirkova T., et al. The Morphology and Assembly of Respiratory Syncytial Virus Revealed by Cryo-Electron Tomography. *Viruses.* 2018;10(8):446. Published 2018 Aug 20. doi: 10.3390/v10080446.
11. Kaler J., Hussain A., Patel K., Hernandez T., Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus.* 2023;15(3):e36342. Published 2023 Mar 18. doi: 10.7759/cureus.36342.
12. Chartrand C., Treblay N., Renaud C., Papenburg J. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2015;53(12):3738–3749. doi: 10.1128/JCM.01816-15.
13. Stensballe L.G., Devasundaram J.K., Simoes E.A. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(2 Suppl):21–32. doi: 10.1097/01.inf.0000053882.70365.c9.
14. Shay D.K., Holman R.C., Newman R.D., Liu L.L., Stout J.W., Anderson L.J. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. *JAMA.* 1999;282(15):1440–1446. doi: 10.1001/jama.282.15.1440.
15. Pelletier A.J., Mansbach J.M., Camargo C.A. Jr. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics.* 2006;118(6):2418–2423. doi: 10.1542/peds.2006-1193.
16. Falsey A.R., Walsh E.E. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):371–384. doi: 10.1128/CMR.13.3.371.
17. Collins P.L., Fearn R., Graham B.S. 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.
18. Scott J.A., Wonodi C., Moisi J.C., et al. The definition of pneumonia, the assessment of severity, and clinical standardization in the Pneumonia Etiology Research for Child Health study. *Clin Infect Dis.* 2012;54 Suppl 2(Suppl 2):109–116. doi: 10.1093/cid/cir1065.
19. Nascimento-Carvalho A.C., Ruuskanen O., Nascimento-Carvalho C.M. Comparison of the frequency of bacterial and viral infections among children with community-acquired pneumonia hospitalized across distinct severity categories: a prospective cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2016;16:105. Published 2016 Jul 22. doi: 10.1186/s12887-016-0645-3.
20. Carvajal J.J., Avellaneda A.M., Salazar-Ardiles C., Maya J.E., Kalergis A.M., Lay M.K. Host Components Contributing to Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. *Front Immunol.* 2019;10:2152. Published 2019 Sep 12. doi: 10.3389/fimmu.2019.02152
21. Black C.P. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care.* 2003;48(3):209–233.
22. Battles M.B., McLellan J.S. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:233–245. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0149-x>
23. Bohmwald K., Espinoza J.A., Rey-Jurado E., et al. Human respiratory syncytial virus: infection and pathology. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37:522–37. doi: 10.1055/s-0036-1584799.
24. Coultas J.A., Smyth R., Openshaw P.J. Respiratory syncytial virus (RSV): a scourge from infancy to old age. *Thorax.* 2019;74:986–93. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-121212.
25. Han S., Mallampalli R.K. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(5):765–774. doi: 10.1513/AnnalsATS.201411-507FR.
26. Kozhevnikova E., Gorelov A. Clinical and epidemiological features and treatment of RSV infection in children. *Infectious diseases.* 2007;5(4):15–21. (in Russian)
27. Eiland L.S. Respiratory syncytial virus: diagnosis, treatment and prevention. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2009;14(2):75–85. doi: 10.5863/1551-6776-14.2.75.
28. Kozhevnikova E. *Clinical and laboratory features, diagnostics and treatment issues of respiratory syncytial virus infection in children* (PhD Thesis). Central Research Institute of Epidemiology. M., 2005. 23 p. (in Russian)
29. Bento V. Respiratory syncytial virus infection – risk factors, complications and treatment in two Lisbon hospitals. 25th annual meeting of the European society for pediatric infectious diseases: book of abstracts, Porto, Portugal, May 2–4, 2008. *ESPID.* Porto, 2008;244.
30. Schwarze J. Lung dendritic cells in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(10 Suppl):89–91. doi: 10.1097/INF.0b013e318168b6f0.
31. Sommer C. Seasonal variability of respiratory syncytial virus infection in Austria: a 16 years analysis. 28th annual meeting of the European society for pediatric infectious diseases: book of abstracts, Nice, France, May 4–8, 2010. *ESPID.* Nice, 2010;427.
32. Simoes E.A., Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(2 Suppl):13–20. doi: 10.1097/01.inf.0000053881.47279.d9
33. Babachenko I. *Clinical and epidemiological features of respiratory syncytial infection in young children. Current issues of infectious pathology and vaccination in children: Proceedings of the VIII Congress of pediatric infectious disease specialists of Russia, Moscow, December 16–18, 2009. Association of pediatric infectious disease specialists.* M., 2009;8. (in Russian)
34. Lobanova T. *Current clinical features of RS infection in children. Current issues of infectious pathology and vaccination in children: Proceedings of the VIII Congress of pediatric infectious disease specialists of Russia, Moscow, December 16–18, 2009. Association of pediatric infectious disease specialists.* M., 2009;76–77. (in Russian)
35. Tsergouli K., Pappa S., Haidopoulos K., Gogou M., Giannopoulos A., Papa A. Respiratory Syncytial Virus in Greece, 2016–2018. *Intervirology.* 2019;62(5–6):210–215. doi: 10.1159/000506049
36. Surie D., Yuengling K.A., DeCuir J., et al. Disease Severity of Respiratory Syncytial Virus Compared with COVID-19 and Influenza Among Hospitalized Adults Aged ≥60 Years – IVY Network, 20 U.S. States, February 2022 – May 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(40):1083–1088. Published 2023 Oct 6. doi: 10.15585/mmwr.mm7240a2.
37. Choi E.H., Lee H.J., Chanock S.J. Human genetics and respiratory syncytial virus disease: current findings and future approaches. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;372:121–137. doi: 10.1007/978-3-642-38919-1_6
38. Kaler J., Hussain A., Patel K., Hernandez T., Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus.* 2023;15(3):e36342. Published 2023 Mar 18. doi: 10.7759/cureus.36342.
39. Bento V., Machado R., Ferreira M. RSV infection – risk factors, complications and treatment in two Portuguese hospitals. *The Pediatric Infection Disease Journal.* 2010;10:932–938.

40. Weisman L. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2 Suppl):33–39. doi: 10.1097/01.inf.0000053883.08663.e5.
41. Carpenter T.C., Stenmark K.R. Predisposition of infants with chronic lung disease to respiratory syncytial virus-induced respiratory failure: a vascular hypothesis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(1 Suppl):33–40. doi: 10.1097/01.inf.0000108191.13799.09.
42. Venkatesh M.P., Weisman L.E. Prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in infants: an update. *Expert Rev Vaccines*. 2006;5(2):261–268. doi: 10.1586/14760584.5.2.261.
43. Mazur N.I., Martín-Torres F., Baraldi E., Fauroux B., Greenough A., Heikkinen T., Manzoni P., Mejias A., Nair H., Papadopoulos N.G., Polack F.P., Ramilo O., Sharland M., Stein R., Madhi S.A., 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.
44. Johnson S., Oliver C., Prince G.A., et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 1997;176(5):1215–1224. doi: 10.1086/514115.
45. Soto J.A., Gálvez N.M.S., Pacheco G.A., Bueno S.M., Kalergis A.M. Antibody development for preventing the human respiratory syncytial virus pathology. *Mol Med*. 2020;26(1):35. Published 2020 Apr 17. doi: 10.1186/s10020-020-00162-6.
46. Collins P.L., Melero J.A. Progress in understanding and controlling respiratory syncytial virus: still crazy after all these years. *Virus Res*. 2011;162(1–2):80–99. doi: 10.1016/j.virusres.2011.09.020.
47. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):531–537.
48. Checchia P.A., Nalysnyk L., Fernandes A.W., et al. 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. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182070990
49. Feltes T.F., Cabalka A.K., Meissner H.C., et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):532–540. doi: 10.1067/s0022-3476(03)00454-2.
50. Turti T., Baibarina E., Degtiareva E., Keshishyan E., Lobzin Y., Namazova-Baranova L., Prodeus A., Gudkov K., Kruglova A., Schulz G., Notario G. 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.
51. Subramanian K.N., Weisman L.E., Rhodes T., Ariagno R., Sanchez P.J., Steichen J., Givner L.B., Jennings T.L., Top F.H.Jr., 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.
52. Baxter D. Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing. *Occup Med (Lond)*. 2007;57(8):552–556. doi: 10.1093/occmed/kqm110.
53. Griffin M.P., Yuan Y., Takas T., et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants [published correction appears in *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):698. doi: 10.1056/NEJMx200019]. *N Engl J Med*. 2020;383(5):415–425. doi: 10.1056/NEJMoa191355.
54. Hammit L.L., Dagan R., Yuan Y., et al. 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.