



Союз педиатров России

Иммунопрофилактика респираторно- синцитиальной вирусной инфекции у детей

Методические рекомендации для педиатров



Москва
Педиатръ
2023

Рецензенты:

Костинов Михаил Петрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

Куличенко Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, начальник управления по реализации функций Национального медицинского исследовательского центра по педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный детский специалист педиатр Минздрава России в Центральном федеральном округе, Москва

Данные методические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей «Союз педиатров России» на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2015 г., на Всероссийской научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» в сентябре 2015 г., обновлены в 2016 г., настоящий пересмотр — в 2023 г.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей : методические рекомендации для педиатров / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева [и др.] ; Союз педиатров России. — Москва : ПедиатрЪ, 2023. — 54 с.

ISBN 978-5-6046793-9-5

Настоящие рекомендации посвящены проблеме респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции, продолжающей не только сохранять свою актуальность, но и ставшей за период пандемии COVID-19 одной из ведущих причин острых респираторных заболеваний во всем мире. В соответствии с принципами доказательной медицины сформулированы и кратко изложены патогенез и клинические особенности РСВ-инфекции, охарактеризованы группы риска ее тяжелого течения, представлены показания и схемы пассивной иммунизации — достоверно эффективной профилактической технологии, позволяющей предотвратить инвалидизирующие последствия РСВ-инфекции среди уязвимых категорий пациентов. Представлены актуальные данные о глобальной стратегии иммунопрофилактики РСВ-инфекции, переживающей в настоящее время активное развитие и включающей в себя наряду с применением пассивной иммунопрофилактики использование специфических вакцин для формирования активного иммунного ответа у особых контингентов населения.

Методические рекомендации подготовлены коллективом ведущих медицинских специалистов, включая членов Союза педиатров России и Союза экспертов в сфере иммунопрофилактики, и предназначены для практикующих врачей — неонатологов, педиатров, терапевтов, семейных врачей, инфекционистов, аллергологов-иммунологов, а также для студентов медицинских вузов и медицинских сестер.

ISBN 978-5-6046793-9-5

РАБОЧАЯ ГРУППА

Баранов А.А., доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России, почетный президент Союза педиатров России, Москва

Намазова-Баранова Л.С., доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, председатель NITAG PФ, паст-президент EPA/UNEPSA, президент Союза педиатров России, Москва

Беляева И.А., доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделом пренатальной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-неонатолог Морозовской ДГКБ ДЗМ, член Союза педиатров России, Москва

Бокерия Е.Л., доктор медицинских наук, советник директора, руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перина-

тологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Вишнева Е.А., доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель руководителя по научной работе, главный научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Союза педиатров России, Москва

Володин Н.Н., доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор Российского государственного медицинского университета, руководитель отдела педиатрии ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, Москва

Давыдова И.В., доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

Каложная Т.А., кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Союза педиатров России, Москва

Ковтун О.П., доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный педиатр Уральского федерального округа, Екатеринбург

Леонова Е.В., младший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, ассистент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Союза педиатров России, Москва

Овсянников Д.Ю., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии медицинского факультета ФGAOY BO «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, врач-пульмонолог ГБУЗ «ДИКБ № 6 ДЗМ», врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва

Привалова Т.Е., кандидат медицинских наук, заведующая учебной частью, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, член Союза педиатров России, Москва

Ртищев А.Ю., кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, член Союза педиатров России, Москва

Селимзянова Л.Р., кандидат медицинских наук, заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Союза педиатров России, Москва

Сельвян А.М., младший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, член Союза педиатров России, Москва

Толстова С.В., младший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, член Союза педиатров России, Москва

Турти Т.В., доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела преконцепционной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Союза педиатров России, Москва

Федосеенко М.В., кандидат медицинских наук, заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, доцент кафедры факультетской педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Союза педиатров России, Москва

Чемакина Д.С., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, доцент кафедры детских болезней Института материнства и детства ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, член Союза педиатров России, Москва

Шахтагинская Ф.Ч., кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Союза педиатров России, Москва

Харит С.М., доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, главный внештатный специалист по вакцинопрофилактике городского Комитета по здравоохранению, Санкт-Петербург

Эфендиева К.Е., кандидат медицинских наук, заместитель руководителя по международным связям и образовательной деятельности, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ответственный секретарь Союза педиатров России, Москва

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	9
1. ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ	10
2. ПАТОГЕНЕЗ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	11
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	14
4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	19
5. ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	22
6. ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	24
7. ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	25
7.1. Неспецифическая профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции	25
7.2. Специфическая профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции	26
7.3. Перспективные направления профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции	38
ЛИТЕРАТУРА	39
ПРИЛОЖЕНИЕ	48

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИК	— аппарат искусственного кровообращения
БЛД	— бронхолегочная дисплазия
ВПС	— врожденные пороки сердца
ДИ	— доверительный интервал
ИНДП	— инфекция нижних дыхательных путей
КСГ	— клинико-статистическая группа
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
РСВ	— респираторно-синцитиальный вирус
ТОРИ	— тяжелая острая респираторная инфекция
ЦНС	— центральная нервная система
ЭКМО	— экстракорпоральная мембранная оксигенация
COVID-19	— COronaVirus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 года)
IFN	— интерферон
Ig	— иммуноглобулин
IL	— интерлейкин
НУНА	— New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов)
preF	— F-белок до слияния (pre-fusion)
Th	— Т-хелпер

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) человека принадлежит к роду *Pneumovirus* семейства *Paramyxoviridae*, к которому относятся также бычий РСВ, вирусы паротита, кори, болезни Ньюкасла, Сендай, парагриппа человека 1–4-го типов, метапневмовирус человека, вирусы Nipah и Hendra. Вирионы РСВ представляют собой сферические частицы неправильной формы, которые содержат несегментированную однонитевую антисмысловую «минус» РНК. Десять генов РСВ кодируют синтез 11 белков: N, P, M, SH, G, F, M2-1, M2-2, L, в том числе двух регуляторных неструктурных белков NS1 и NS2, не включающихся в состав зрелого вириона. Капсид (оболочку) вируса составляют три гликопротеина (F, G, SH). Белок присоединения G (attachment protein) и белок слияния F (fusion protein) являются количественно доминирующими [1, 2].

2. ПАТОГЕНЕЗ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Вирус проникает в клетку в результате слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной. При этом G-белок выполняет функцию вирусного рецептора. F-белок участвует в присоединении вируса к клетке, обеспечивает слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной, а также мембран соседних инфицированной и неинфицированной клеток. В результате процесса слияния образуются многоядерные гигантские клетки — синцитии — как *in vitro* в культуре клеток, так и *in vivo* в эпителии респираторного тракта.

У большинства новорожденных имеются антитела, полученные от матери, однако врожденный пассивный иммунитет довольно быстро утрачивается, и уже у детей 4–6-месячного возраста антитела обнаружить не удается. В этот период дети становятся особенно восприимчивыми к РСВ, результатом чего является рост заболеваемости. РСВ не вызывает развития устойчивого защитного иммунного ответа, что обуславливает повторное инфицирование. У детей в возрасте 5–10 лет антитела к РСВ обнаруживаются в 63–68% случаев. Примерно такая же частота обнаружения антител к РСВ установлена при обследовании здоровых взрослых (67%) [3, 4].

Ряд особенностей РСВ — способность ускользать от иммунного ответа, реплицироваться в клетках иммунной системы, проявляя иммуносупрессивные и иммуномодулирующие свойства, — приводит как к повторным инфекциям, так и к развитию иммунопатологических процессов в организме. Данные совре-

менной литературы свидетельствуют о том, что тяжелое течение РСВ-инфекции может быть сопряжено не со сниженным уровнем врожденного и/или адаптивного иммунного ответа, а, напротив, с его гиперактивностью. Так, деструкция легочной ткани (в том числе неинфицированной) при осложненном течении РСВ-инфекции обусловлена не столько прямым цитопатологическим действием вируса, сколько избыточной активностью клеток воспаления (РСВ-специфичных цитотоксических лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов).

Кроме того, осложненное течение РСВ-инфекции ассоциировано с искажением баланса регуляторных иммунных механизмов. По современным представлениям, течение инфекции и характер иммунного ответа на нее во многом определяются типом цитокиновой регуляции. При первом типе ответа — Th1, в котором ключевыми регуляторами являются CD4⁺ Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа, — стимулируется синтез интерферона гамма (IFN- γ), интерлейкинов (IL) 2 и 12. При другом типе ответа — Th2, обусловленном главным образом CD4⁺ Т-хелперами 2-го типа, — активируется синтез IL-4, -5, -6, -10 и -13.

Для неосложненного течения РСВ-инфекции характерно превалирование Th1-опосредованного иммунного ответа. Такой тип воспаления является протективным и приводит к быстрому выздоровлению. Осложненное течение РСВ-инфекции ассоциировано с активацией Th2-зависимых процессов, что влечет за собой патологические проявления (бронхиальную гиперреактивность и обструкцию дыхательных путей), развивающиеся в результате чрезмерной активности главным образом Th2-опосредованных цитокинов.

Дисбаланс иммунного противовирусного ответа и сдвиг в сторону Th2-реакций может служить одной из причин того, что дети первых месяцев жизни представляют собой группу повышенного риска в отношении тяжелого течения РСВ-инфекции и ее отдаленных последствий. Возрастная дифференциация объясняется своеобразием нормального иммунного статуса новорожденных — повышенной секрецией Th2-опосредованных цитокинов (IL-4, -5 и -10). Такой сдвиг представляет собой эволюционный механизм защиты нерожденного ребенка от повреждающего действия материнских биоактивных Th1, включая IFN. Своеобразный иммунологический фон усугубляет патогенное действие РСВ на младенцев, поскольку развитие иммунопатологии при РСВ-инфекции также во многом обусловлено повышенным синтезом именно Th2-факторов. В течение первых лет жизни в норме устанавливается иммунологический регуляторный Th1/Th2-баланс. В пожилом возрасте снова наблюдается смещение в сторону Th2-реакций. Следует отметить, что РСВ вызывает Th1/Th2-дисбаланс в значительно большей степени, чем другие респираторные вирусы, включая вирус гриппа. Эта особенность является причиной того, что острые заболевания, обусловленные РСВ, зачастую протекают значительно тяжелее, чем острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) иной этиологии, а также того, что у детей, перенесших в младенчестве РСВ-инфекцию, достоверно чаще диагностируют бронхиальную астму в более старшем возрасте [5, 6].

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

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 роли отдельных штаммов на сегодняшний день еще не выяснены.

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 РСВ-инфекцией нередко совпадает с эпидемией гриппа или начинается чуть раньше. Продолжительность эпидемического подъема заболеваемости обычно ограничивается пятью месяцами [7]. Основные пути передачи РСВ-инфекции — воздушно-капельный и контактный.

Многолетние наблюдательные программы в России подтверждают осенне-зимне-весеннюю заболеваемость РСВ-инфекцией с поражением нижних дыхательных путей и сохранением заболеваемости в летние месяцы за счет пациентов от 2 до 5 лет [8–10].

В глобальном масштабе РСВ является распространенной причиной острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста и основной причиной госпитализации, что создает значительную нагрузку на службы здравоохранения [10]. Распространенность РСВ у детей, госпитализированных по поводу инфек-

ции нижних дыхательных путей, составляет в развитых странах 18–33%. В среднем в период сезонного подъема заболеваемости РСВ-инфицируется до 30% населения, причем 70% детей переносят РСВ-инфекцию на первом году жизни, практически каждый ребенок инфицируется в течение первых двух лет. Тяжелое течение данной инфекции характерно для детей грудного возраста, поэтому пик госпитализации приходится на младенцев 2–5 мес жизни.

Среди детей раннего возраста, госпитализированных с респираторными заболеваниями, обусловленными РСВ-инфекцией, случаи бронхиолита составляют 50–90%, пневмонии — 5–40%, трахеобронхита — 10–30%. 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. Новорожденные относительно защищены от тяжелого заболевания в первый месяц жизни материнскими антителами, передаваемыми трансплацентарным путем [11].

У взрослых по причине эффективной клеточной иммунологической памяти после ранее перенесенной РСВ-инфекции очередное заражение часто не сопровождается проявлением симптомов заболевания, хотя такие больные по-прежнему являются важным резервуаром для передачи инфекции [12]. Среди пациентов с хроническими заболеваниями, а также у лиц старше 65 лет РСВ может вызывать тяжелое заболевание, проявляющееся в виде пневмонии или бронхита [13]. Исходя из эпидемиологических моделей, продолжительность популяционного иммунитета против РСВ относительно кратковременна и составляет от 6 до 12 мес [14].

Анализ заболеваемости и смертности, проведенный в 2015 г., в период до пандемии коронавирусной инфекции нового типа COVID-19, выявил 3 млн госпитализаций по причине РСВ-инфекции и 59 600 смертей среди детей первых 5 лет жизни. Около 45% случаев госпитализации и смерти в стационаре по причине РСВ-инфекции приходилось на детей младше 6 мес. Так, среди младенцев первого полугодия жизни было зарегистрировано 1,4 млн госпитализаций, 27 300 смертей по причине РСВ-инфекции [15].

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Российской Федерации в 2008–2009 гг., показало значимый вклад РСВ в структуру заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП) детей раннего возраста. В период с сентября 2008 по апрель 2009 г. в 11 клинических центрах страны обследованы 519 детей младше 2 лет, госпитализированных с ИНДП. РСВ был обнаружен в 197 случаях (38%, 95% доверительный интервал (ДИ) 33,8–42,3). Начало сезона инфекции зафиксировано в ноябре, пик заболеваемости отмечен в марте — апреле, когда РСВ-положительными оказались 62% госпитализированных детей.

Последующая оценка эпидемиологического и этиологического значения РСВ-инфекции, проведенная Федеральным центром по гриппу и ОРВИ, функционирующим на базе ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, подтвердила ведущую роль данной вирусной инфекции в структуре заболеваемости детского населения нашей страны. Для анализа были использованы статистические данные, полученные в период с 2009 по 2013 г. в рамках традиционного надзора за гриппом и ОРВИ под эгидой Всемирной организации здравоохранения на территории 49 городов Российской Федерации, и данные клинико-лабораторного обследо-

дования госпитализированных больных с тяжелой острой респираторной инфекцией (ТОРИ), полученные в системе сигнального надзора в 9 городах.

Анализ данных показал, что в группе амбулаторных и госпитализированных больных первых двух лет жизни (10 089 пациентов) среди всех ОРВИ с установленной этиологией на долю РСВ-инфекции приходился 31% случаев заболевания, что превышает уровень гриппа А(Н1N1)pdm09 — 20%, А(Н3N2) — 11% и В — 4%. У детей младше 2 лет (4076 пациентов), госпитализированных с ТОРИ, РСВ-инфекция была наиболее значимой причиной госпитализации как в течение всего года (39%), так и в период эпидемии гриппа, когда доля РСВ составила 51% всех заболеваний с установленной этиологией, что оказалось выше суммарной доли гриппа А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2) и В (31% случаев). Таким образом, было показано, что РСВ является основной причиной заболеваемости и госпитализации детей раннего возраста по поводу инфекций дыхательных путей тяжелого течения.

Эпидемиологические исследования в разных регионах мира, в том числе в России, выявили отсутствие характерных сезонных подъемов заболеваемости РСВ-инфекцией в период пандемии COVID-19 [14]. После снятия социальных ограничений в 2021–2022 гг. регистрировался подъем заболеваемости острыми респираторными инфекциями, в первую очередь вызванными РСВ, риновирусом и вирусами гриппа [16]. Рост случаев РСВ-инфекции отмечался в том числе вне традиционного сезона заболеваемости с вовлечением в эпидемический процесс значительной доли населения независимо от возраста. Предположительно, подобный всплеск заболеваемости обусловлен отсутствием иммунной стимуляции во время длительного ограни-

чения социальных контактов, так называемого иммунного долга. Кроме этого, по причине способности взаимодействовать с вирусом SARS-CoV-2 и конкурировать с другими высокопатогенными возбудителями именно РСВ, риновирус и вирус гриппа оказались наиболее часто обнаруживаемыми вирусами, что привело к сложившейся глобальной эпидемиологической ситуации, именуемой «тридемия» (сочетание COVID-19, гриппа и РСВ-инфекции) или «тетрадемия» (сочетание COVID-19, гриппа, РСВ-инфекции и пневмококковой инфекции) [17].

Резкий рост заболеваемости и госпитализации детей на фоне урежения случаев новой коронавирусной инфекции сопровождался изменением типичных для допандемического периода времени начала и длительности эпидсезонов РСВ-инфекции. Ранее проведенные исследования показали, что в разные годы и в различных регионах России время начала и окончания эпидсезона также может не совпадать, что затрудняет прогнозирование сезонных пиков заболеваемости, их длительности и выраженности только на основании ранее полученных данных [18–22].

4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В большинстве случаев у здоровых детей и взрослых РСВ-инфекция протекает как заболевание верхних дыхательных путей в виде ринита, фарингита, ларингита. Бессимптомное течение инфекции нехарактерно. Инкубационный период длится от 3 до 5 дней. Общая продолжительность заболевания составляет от 5–7 дней до 3 нед.

У новорожденных и детей первого года жизни РСВ является наиболее частой причиной поражения нижних дыхательных путей, при этом заболевание протекает, как правило, тяжело и может привести к летальному исходу. Младенцы первых шести месяцев подвергаются наиболее высокому риску тяжелого течения РСВ-инфекции, особенно недоношенные, дети с хроническими заболеваниями легких или врожденными пороками сердца (ВПС), а также с неврологическими заболеваниями или иммунодефицитными состояниями [14]. По данным российских исследователей, течение РСВ-инфекции у недоношенных младенцев с развитием дыхательной недостаточности требует госпитализации в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (50%) с проведением кислородотерапии (80%) и искусственной вентиляции легких (25%) [23]. В трети случаев (30%) РСВ-бронхиолит у недоношенных младенцев осложняется присоединением бактериальной инфекции.

Клиническая картина РСВ-бронхиолита складывается из нереспираторных (повышение температуры тела, возбудимость или сонливость, отказ от еды, цианоз, остановка дыхания центрального генеза) и респираторных симптомов, включающих в себя внезапно

появляющееся свистящее дыхание, одышку, тахипноэ до 90/мин, симптомы ринита и кашель. Над легкими определяется коробочный характер звука за счет эмфизематозных изменений в легких. При аускультации выявляются рассеянные влажные мелкопузырчатые и сухие свистящие хрипы, особенно типичны для бронхиолита крепитация и ослабление дыхания. Общая продолжительность РСВ-бронхиолита обычно составляет 10–14 дней, у новорожденных его течение может затягиваться до 21 дня. К осложнениям РСВ-инфекции относятся гипоксемия, апноэ, дыхательная недостаточность, которые могут потребовать дополнительной оксигенации и/или искусственной вентиляции легких. Данные гемограммы при бронхиолите типичны для вирусной инфекции: лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз; в первые 2 дня возможны нейтрофильный лейкоцитоз, моноцитоз. Рентгенография органов грудной клетки у 10% детей не выявляет изменений, у 50% имеются признаки эмфизематозного вздутия, у 50–80% пациентов определяются перибронхиальная инфильтрация или признаки интерстициальной пневмонии, у 10–25% — уплотнение и инфильтративные изменения сегмента легкого.

Тяжесть бронхиолита в начале заболевания наиболее точно можно оценить по степени насыщения крови кислородом (сатурация, SpO_2) при дыхании атмосферным воздухом. Диагностическими критериями тяжести течения заболевания служат $SpO_2 < 95\%$, парциальное давление кислорода в альвеолярном газе (pAO_2) < 65 мм рт. ст., $pACO_2 > 40$ мм рт. ст., частота дыхания > 70 /мин. Тяжелому течению бронхиолита способствуют недоношенность в анамнезе, возраст младше 3 мес [24].

Кроме того, недавно проведенные исследования показали, что тяжелое течение РСВ-бронхиолита, перенесенного на первом году жизни, значительно повышает риск развития в последующем эпизодов бронхиальной обструкции и бронхиальной астмы у детей и подростков, а также у взрослых [6, 25–27].

5. ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Жизнеугрожающее течение в виде обструктивного бронхита, бронхиолита, пневмонии РСВ-инфекция может приобретать у детей раннего возраста с незрелостью и/или патологией кардиореспираторной системы.

Недоношенные дети, рожденные до 35 нед гестации включительно, в том числе пациенты с **бронхолегочной дисплазией (БЛД)**, **дети с гемодинамически значимыми ВПС**, относятся к группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции, требующего госпитализации, назначения дополнительной оксигенации, проведения искусственной вентиляции легких. Летальность у пациентов этой группы составляет, по данным зарубежных авторов, 1–6%. Также подвержены высокому риску развития тяжелого течения РСВ-инфекции дети, не достигшие 3-месячного возраста и 5 кг массы тела к моменту инфицирования, пациенты с тяжелыми нейромышечными болезнями, выраженной интоксикацией на момент инфицирования. Предрасполагающим фактором может стать отягощенная наследственность по бронхиальной астме.

Известно, что риск госпитализации по поводу тяжелого течения РСВ-инфекции в первые 6 мес жизни у детей с БЛД возрастает в 13 раз по сравнению с доношенными детьми, не имеющими указанной респираторной патологии. Кроме того, госпитализация у этих детей зачастую сочетается с необходимостью реанимационных мероприятий.

Дополнительными факторами, усугубляющими тяжесть течения РСВ-инфекции, являются [28, 29]:

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

Летальность недоношенных детей, госпитализированных по поводу РСВ-инфекции, по данным некоторых исследователей, составляет около 5%.

У недоношенных детей, рожденных на 29–32-й и 32–35-й нед гестации и не имеющих хронического заболевания легких (БЛД, муковисцидоза), частота госпитализации составляет 10,3 и 9,8% соответственно.

Дети с ВПС также находятся в группе высокого риска по развитию тяжелой РСВ-инфекции. Так, 33% детей с ВПС, которые госпитализируются по поводу РСВ, требуют проведения интенсивной терапии; летальность среди них, согласно различным исследованиям, колеблется от 2,5–3,4 до 37%. В развивающихся странах наблюдается более высокая распространенность РСВ (до 70% всех инфекций нижних дыхательных путей у детей), а уровень смертности достигает 7% среди детей в возрасте до 2 лет [28].

6. ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИЦИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

К сожалению, эффективных методов лечения, так же как и препаратов этиотропного лечения РСВ-инфекции, до сих пор не разработано. Терапия РСВ-бронхиолита носит симптоматический характер, а число эффективных, с позиций доказательной медицины, вмешательств невелико (см. клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиолитом).



Наведите камеру вашего телефона на QR-код и ознакомьтесь с клиническими рекомендациями

7. ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В мире накоплен опыт по разработке профилактических мер для предотвращения тяжелого течения РСВ-инфекции у детей из групп риска.

7.1. Неспецифическая профилактика респираторно-синцициальной вирусной инфекции

К наиболее простым и легковыполнимым относится *соблюдение гигиенических правил в быту и следование санитарно-эпидемическому режиму* в стационаре.

Профилактика распространения и заражения РСВ-инфекцией включает в себя соблюдение основных санитарно-гигиенических мероприятий, среди которых мытье рук, ношение медицинских масок, перчаток, халатов, проветривание, ультрафиолетовое обеззараживание воздуха, обработка поверхностей антисептическими растворами, недопущение высокой скученности и др. [29–31].

Важным элементом профилактики внутрибольничной РСВ-инфекции в период эпидемического подъема заболеваемости признается поддержание противоэпидемического режима в медицинских организациях, особенно оказывающих помощь уязвимым к РСВ-инфекции категориям пациентов, который включает в себя термометрию и осмотр с целью своевременного выявления заболевших, группирование и изоляцию больных, наблюдение за соблюдением режимов теку-

щей дезинфекции и обеззараживания воздушной среды, ношение медицинских масок и др. [29, 30, 32].

Кроме того, обсуждается действенность таких профилактических мер в отношении заражения РСВ-инфекцией, как поощрение грудного вскармливания и предупреждение воздействия табачного дыма [29].

7.2. Специфическая профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции

Попытки создания безопасной и эффективной вакцины против РСВ для детей пока не увенчались успехом.

Учитывая отсутствие эффективной вакцины и потенциальную тяжесть заболевания, наиболее действенной мерой в оказании помощи детям раннего возраста, входящим в группу риска тяжелого течения РСВ-инфекции, признается пассивная иммунопрофилактика с помощью моноклональных антител.

Моноклональные антитела — это антитела, синтезируемые и секретируемые одним клоном антителообразующих клеток. Все свойства моноклональных антител (класс иммуноглобулинов (Ig), структура полипептидных цепей и активных центров), т. е. их антительная специфичность, идентичны. Они распознают только один антиген и взаимодействуют только с ним. В связи с этим значительно повышается и специфичность всех иммунологических реакций, протекающих с участием моноклональных антител.

Для пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции предназначен *паливизумаб*, который является гуманизированным моноклональным антителом IgG₁, воздействующим на эпитоп А антигена белка слияния F оболочки вируса. Молекула паливизумаба состоит

из человеческих (95%) и мышинных (5%) аминокислотных последовательностей. Он обладает выраженной нейтрализующей и ингибирующей слияние клеток активностью против РСВ-штаммов как подтипа А, так и подтипа В. Пассивная иммунизация, осуществляемая при помощи введения готовых антител, обеспечивает быструю компенсацию иммунологической незащищенности организма и не затрагивает иммунитет ребенка.

В настоящее время препарат паливизумаб применяется более чем в 60 странах мира [30–35]. В Российской Федерации он имеет регистрационное удостоверение Минздрава России ЛП-005242 от 10.12.2018 (переоформлено 24.01.2023) и представляет собой готовый раствор для внутримышечного введения во флаконах по 50 мг.

Применение паливизумаба позволяет снизить частоту госпитализаций по поводу РСВ-инфекции, сократить их длительность, уменьшить продолжительность кислородотерапии, а также предотвратить необходимость перевода в отделение интенсивной терапии или сократить длительность пребывания в нем. На сегодняшний день сформулированы дифференцированные критерии для назначения данной терапии пациентам разных групп риска по развитию РСВ-инфекции [36].

С 2023 г. оплата случаев иммунизации против РСВ-инфекции осуществляется по отдельным клинико-статистическим группам (КСГ): st36.025, st36.026 и ds36.012, ds36.013, случай кодируется по коду МКБ-10 основного диагноза «Z25.8 Необходимость иммунизации против другой уточненной одной вирусной болезни», коду возраста «4» (от 0 дней до 2 лет) и коду иного классификационного критерия — «irs1», соответствующего одному введению паливизумаба в рамках проведения иммунизации против РСВ-инфекции для детей

до 2 мес (включительно), или «igs2», соответствующего одному введению паливизумаба в рамках проведения иммунизации против РСВ-инфекции для детей старше 2 мес.

Указанная КСГ может применяться как самостоятельно — в случае, когда иммунизация против РСВ является основным поводом к госпитализации, так и в сочетании с КСГ для случаев госпитализации по поводу лечения нарушений, возникающих в перинатальном периоде, являющихся в том числе показанием к иммунизации.

С целью повышения приверженности иммунопрофилактике рекомендуется проведение регулярного обучения медицинских работников вопросам иммунизации против РСВ-инфекции, в том числе специалистов акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, а также информационной работы среди беременных и родильниц, родителей младенцев.

7.2.1. Схема введения препарата паливизумаб

Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела ребенка. Вводят препарат внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Инъекции проводятся ежемесячно в течение всего эпидемического сезона. Допустимое отклонение — ± 5 дней. Изученный в клинических исследованиях курс эффективной иммунопрофилактики включает 5 инъекций препарата в рамках сезонного подъема заболеваемости РСВ.

Назначение иммунопрофилактики показано в соответствии с сезонным пиком заболеваемости.

По данным российского эпидемиологического исследования, до пандемии COVID-19 *пик заболеваемо-*

сти РСВ-инфекцией в Российской Федерации приходился на период ноябрь — апрель.

Следует отметить, что наилучший результат достигается при соблюдении полного цикла пассивной иммунизации паливизумабом. Шестилетнее ретроспективное исследование 5003 детей из группы высокого риска, рожденных и выписанных из роддома до начала сезона РСВ, продемонстрировало, что несоблюдение полного курса пассивной иммунопрофилактики было связано с более высоким риском госпитализации по поводу РСВ (отношение рисков 2,01; 95% ДИ 1,39–2,89). Таким образом, комплаентность в отношении режима введения лекарственного препарата со стороны как специалистов здравоохранения, так и родителей детей из групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции позволяет достичь оптимальных результатов профилактических мер [37].

Влияние пандемии COVID-19 на «классическое» понятие сезона РСВ-инфекции нашло отражение в рекомендациях профессиональных медицинских сообществ. Текущая широко распространенная и интенсивная циркуляция РСВ приводит к тому, что период эпидемиологической активности заболевания продолжается дольше обычных 6 мес, что может потребовать продления курса иммунопрофилактики до 7 инъекций, а также применения пассивной иммунизации в летний период из-за межсезонного распространения РСВ [38–40]. «Размытие» сезона РСВ привело к пересмотру рекомендаций целого ряда национальных профессиональных ассоциаций Европы и США о применении паливизумаба среди целевых групп пациентов во время межсезонного распространения инфекции [38–40].

Согласно российским рекомендациям, в условиях неопределенности сезона РСВ после пандемии COVID-19 внесезонный подход к пассивной иммуни-

зации детей из групп риска с учетом эпидемиологического мониторинга является преимущественным [41].

Профиль безопасности лекарственного препарата, а также данные исследований потенциально расширенного курса иммунопрофилактики позволяют сделать вывод о целесообразности такого подхода в динамически изменяющихся условиях эпидемиологической картины [42, 43].

7.2.2. Показания к проведению иммунопрофилактики препаратом паливизумаб

Положительный эффект иммунопрофилактики детей групп риска не вызывает сомнений.

Согласно зарегистрированной на территории Российской Федерации инструкции, проведение пассивной иммунизации паливизумабом показано:

- детям в возрасте до 6 мес, рожденным на 35-й нед гестации или ранее;
- детям до 2 лет, которым требуется лечение по поводу БЛД;
- детям до 2 лет с гемодинамически значимыми ВПС.

Имеющиеся на сегодняшний день доказательства обусловили выделение *отдельной группы пациентов с высоким риском развития РСВ-инфекции тяжелого течения, угрожающего жизни / повышающего риск дальнейшей инвалидизации, для которых рекомендации проведения иммунопрофилактики паливизумабом имеют уровень доказательности 1А, пациенты этой группы включены в рекомендации по профилактике РСВ-инфекции в большинстве стран:*

- дети, рожденные с 29 нед 0 дней до 32 нед 6 дней гестации, в первые 6 мес жизни (1А);

- дети, рожденные до 28 нед 6 дней гестации, в первые 12 мес жизни **(1A)**;
- пациенты с БЛД до 12 мес жизни, нуждающиеся в постоянной медикаментозной терапии и/или дополнительной оксигенации в связи с тяжелым течением заболевания в последние 6 мес **(1A)**.

Иммунопрофилактика РСВ-инфекции тяжелого течения показана пациентам следующих групп (уровень доказательности 2A):

- дети, рожденные с 33 нед 0 дней до 35 нед 6 дней гестации, возраст которых на момент назначения курса иммунопрофилактики препаратом паливизумаб составляет не более 6 мес **(2A)**;
- дети в возрасте с 12 до 24 мес жизни с установленным диагнозом БЛД (определяемой как потребность в кислороде в постконцептуальном возрасте 36 нед), которым требовалась патогенетическая терапия (диуретики, бронходилататоры, кортикостероиды и др.) в последние 6 мес **(2A)**;
- дети с гемодинамически значимыми ВПС, не оперированными или частично скорректированными, независимо от гестационного возраста при рождении, до 24 мес жизни при наличии **(2A)**:
 - ✓ сердечной недостаточности функционального класса II–IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), I–III степени по Василенко — Стражеско, требующей медикаментозного лечения **(2A)**;
 - ✓ легочной гипертензии средней или тяжелой степени (давление в легочной артерии ≥ 40 мм рт. ст. по результатам эхокардиографии) **(2A)**;
- дети с ВПС после операции на сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения

(АИК) или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), которым проводилась иммунопрофилактика РСВ-инфекции, требуют дополнительного введения паливизумаба сразу после стабилизации состояния (следует помнить, что при использовании АИК/ЭКМО отмечается снижение концентрации препарата в плазме крови более чем на 50%) (2А).

По индивидуальным показаниям пассивная иммунизация может быть назначена:

- новорожденным, а также недоношенным с тяжелой нервно-мышечной патологией (миотония, мышечная дистрофия), затрагивающей функцию дыхательной системы;
- перенесшим травму ЦНС, включая внутрижелудочковые кровотечения, гипоксическую ишемическую энцефалопатию, повреждения спинного мозга, болезни периферической нервной системы, нервно-мышечного соединения, пациентам с перивентрикулярной лейкомаляцией и церебральным параличом в случаях, когда зафиксировано нарушение дыхательной функции;
- пациентам с врожденными аномалиями дыхательных путей, интерстициальными легочными заболеваниями, а также врожденной диафрагмальной грыжей;
- детям с генетически обусловленной патологией, затрагивающей бронхолегочную систему, например с муковисцидозом, первичной цилиарной дискинезией, — на один сезон;
- детям с синдромом Дауна — на один сезон;
- пациентам с врожденными иммунодефицитами, первичной или вторичной гипо- и аплазией костного мозга, различными дефектами гуморального

или клеточного звеньев иммунитета, в том числе детям до 24 мес после трансплантации внутренних органов [44] или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [34].

Принятие решения о проведении пассивной иммунизации паливизумабом пациентам с перечисленными выше патологиями осуществляет консилиум специалистов на основании результатов оценки риска развития РСВ-инфекции тяжелого течения. С целью более рационального выбора контингента детей, родившихся на 29–35-й нед гестации, для проведения пассивной иммунизации паливизумабом некоторые национальные профессиональные ассоциации предлагают дифференцированный подход для пациентов (см. таблицу).

Таблица. Шкала риска по развитию РСВ-инфекции тяжелого течения у пациентов, рожденных на 29–35-й нед гестации [34]

	Баллы
а) Недоношенные с 29 нед 0 дней по 32 нед 6 дней гестации до возраста 6 мес + факторы риска по шкале риска РСВ-инфекции	
Возраст < 6 мес	2
Неврологические заболевания ¹	1
Масса тела < 1500 г	1
Сезон риска РСВ-инфекции	1
Старшие sibсы в семье ²	1
Близнецы	0,5
Нахождение в детском учреждении	0,5
Воздействие табачного дыма	0,5
Социальный статус ³	0,5
Сумма	...

Продолжение таблицы

	Баллы
в) Недоношенные с 33 нед 0 дней по 35 нед 6 дней гестации до возраста 3 мес + факторы риска по шкале риска РСВ-инфекции	
Возраст < 3 мес	1
Неврологические заболевания ¹	1
Масса тела < 10-го перцентиля	1
Сезон риска РСВ-инфекции	1
Старшие сибсы в семье ²	1
Близнецы	0,5
Нахождение в детском учреждении	0,5
Воздействие табачного дыма	0,5
Социальный статус ³	0,5
Сумма	...

Примечание. При сумме 4 и более баллов показана иммунопрофилактика паливизумабом. <1> — например, перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярное кровоизлияние, инфаркт мозга, гидроцефалия; <2> — сибсы, посещающие детские дошкольные и школьные учреждения; <3> — низкий социальный статус и стесненные жилищные условия.

7.2.3. Противопоказания

Противопоказаниями к введению паливизумаба являются повышенная чувствительность к препарату или к одному из вспомогательных веществ (глицин, гистидин) и/или другим гуманизированным моноклональным антителам, острое токсическое состояние пациента.

Введение паливизумаба может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, вклю-

чая анафилактические, поэтому пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин, а помещение, в котором осуществляется введение, должно быть обеспечено средствами противошоковой терапии [36].

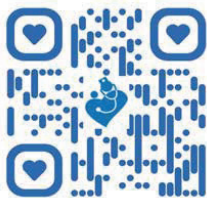
7.2.4. Правила проведения иммунопрофилактики препаратом паливизумаб

Паливизумаб вводится только в условиях медицинской организации — в стационаре (перед выпиской домой) или в поликлинике. Перед введением препарата уточняется аллергоanamнез и проводятся полное физикальное обследование, взвешивание пациента, аускультация, оцениваются основные показатели жизнедеятельности, включающие измерение температуры тела, подсчет частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, измерение артериального давления.

Через 30 мин после введения препарата рекомендуются измерение температуры тела, подсчет частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, измерение артериального давления, результаты фиксируются в истории развития ребенка, где также указываются и возможные нежелательные реакции.

Необходимо консультирование родителей ребенка, которому назначается курс иммунопрофилактики препаратом. Родителям важно дать подробную информацию о целях назначения, кратности введения, дозировках, возможных осложнениях. Для того чтобы родители смогли осмыслить полученную информацию и четко следовать рекомендациям, можно подготовить листовки-подсказки, написанные понятным языком и содержащие не только сведения о препарате, но и точ-

ные даты и место проведения последующих инъекций, а также телефоны, чтобы уточнить информацию.



Наведите камеру вашего телефона на QR-код и просмотрите литературу для родителей

Первую инъекцию, если возможно, рекомендуется делать перед выпиской из отделения патологии новорожденных и недоношенных детей. Последующие инъекции проводят в условиях детской поликлиники или в отделении (кабинете) катамнеза.

7.2.5. Побочные реакции

Наиболее частые побочные реакции, наблюдавшиеся при применении паливизумаба, — лихорадка, сыпь и реакции в месте введения.

В исследованиях по применению препарата в профилактических целях побочные реакции в контрольной группе и в группе детей, получавших препарат, были сходными. Побочные реакции были преходящими, степень их тяжести варьировала от легкой до умеренной.

Необходимо с осторожностью назначать паливизумаб пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови [36].

7.2.6. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследования по изучению взаимодействия паливизумаба с другими лекарственными средствами не про-

водились, в связи с чем до настоящего времени отсутствуют данные о подобном взаимодействии. В ходе клинического исследования фазы III недоношенные дети и дети с БЛД получали паливизумаб одновременно с вакцинами для профилактики детских инфекций, гриппозной вакциной, бронхорасширяющими средствами и глюкокортикостероидами. Повышения частоты побочных реакций среди детей, получавших эти препараты, не отмечалось.

Так как моноклональные антитела являются специфичными только в отношении РСВ, предполагается, что паливизумаб не препятствует развитию иммунитета при одновременной или близкой по времени вакцинации от других инфекций [36].

Целесообразно отметить, что проведение пассивной иммунизации против РСВ препаратом паливизумаб не влияет на проведение вакцинопрофилактики согласно национальному календарю профилактических прививок (приказ Минздрава России № 1122н от 06.12.2021), которая также, безусловно, имеет крайне важное значение, особенно для недоношенных детей ввиду их высокой восприимчивости к вакциноуправляемым инфекциям. Профилактическая вакцинация должна проводиться параллельно с пассивной иммунизацией паливизумабом, она может быть проведена как за сутки до введения препарата, так и на следующий день. В свою очередь, медицинские отводы от вакцинации со стороны специалистов (невролог, офтальмолог, кардиолог) не являются противопоказанием к проведению иммунизации паливизумабом [43].

Согласно многочисленным рекомендациям международных медицинских сообществ (США, Австралия, Канада, Германия, Великобритания), паливизумаб можно вводить одновременно с плановыми вакцинами

в рамках государственных программ иммунизации, но необходимо использовать разные места введения препаратов [45–50].

7.3. Перспективные направления профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции

В последние годы ведется активный поиск эффективных и безопасных иммунобиологических препаратов для предупреждения РСВ-инфекции, предусмотренных для наиболее уязвимых категорий населения. В настоящее время в ряде экономически развитых стран уже внедряются в практику препараты специфических моноклональных антител против РСВ с увеличенным периодом полувыведения, позволяющим выполнять однократную инъекцию для полноценной защиты в течение всего эпидемического подъема заболеваемости РСВ-инфекцией [51, 52]. При этом рассматривается вопрос о широком использовании иммунобиологического препарата, в том числе среди здоровых младенцев.

В мае 2023 г. одобрена первая в мире вакцина против РСВ, которая применяется у пожилых лиц старше 60 лет и представляет собой бивалентную вакцину (без адьюванта), состоящую из двух ргеF-белков, выбранных для оптимизации защиты от штаммов РСВ А и В [53, 54].

Целый ряд кандидатных препаратов, предусмотренных для иммунопрофилактики РСВ-инфекции (как вакцин, так и лекарственных средств для пассивной иммунизации), в данное время проходит различные фазы исследования. С их помощью планируется проведение специфической профилактики среди широкой популяции детского населения, беременных женщин и людей старших возрастных групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. *International Committee on Taxonomy of Viruses*. Available online: <https://ictv.global/taxonomy>. Accessed on July 10, 2023.
2. Tawar RG, Duquerroy S, Vonnrhein C, et al. Crystal structure of a nucleocapsid-like nucleoprotein-RNA complex of respiratory syncytial virus. *Science*. 2009;326(5957):1279–1283. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1177634>
3. Shi T, McLean K, Campbell H, Nair H. Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(1):010408. doi: <https://doi.org/10.7189/jogh.05.010408>
4. Langley GF, Anderson LJ. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections among infants and young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(6):510–517. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182184ae7>
5. Jansen R, Bont L, Siezen CLE, et al. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis*. 2007;196(6):825–834. doi: <https://doi.org/10.1086/520886>
6. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М. и др. Паливизумаб: новые возможности в профилактике астмы? // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8. — № 3. — С. 24–30.
7. Li Y, Reeves RM, Wang X, et al. 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: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30264-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30264-5)
8. Ровный В.Б., Лобзин Ю.В., Бабаченко И.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной инфекции у детей разного возраста // *Журнал инфектологии*. — 2014. — Т. 5. — № 2. — С. 76–81. — doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-2-76-81>
 9. Бабаченко И.В., Самодова О.В., Анохин В.А. и др. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первого года жизни // *Журнал инфектологии*. — 2018. — Т. 10. — № 3. — С. 70–76. — doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-3-70-76>
 10. Давыдова И.В., Овсянников Д.Ю., Кршенинская И.В., Рудакова А.В. Новые подходы к иммунопрофилактике тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2019. — Т. 98. — № 5. — С. 110–113.
 11. Abu-Raya B, Reicherz F, Lavoie PM. Correlates of protection against respiratory syncytial virus infection in infancy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(3):371–380. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08948-8>
 12. Munywoki PK, Koech DC, Agoti CN, et al. The source of respiratory syncytial virus infection in infants: a household cohort study in rural Kenya. *J Infect Dis*. 2014;209(11):1685–1692. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jit828>
 13. Savic M, Penders Y, Shi T, et al. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: a systematic literature review and

- metaanalysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(1): e13031. doi: <https://doi.org/10.1111/irv.13031>
14. Abu Raya B, Paramo M, Reicherz F, Lavoie P. Why has the epidemiology of RSV changed during the COVID-19 pandemic? *EClinicalMedicine*. 2023;61:102089. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102089>
 15. Ting S, McAllister DA, O'Brien KL, et al. 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. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8)
 16. Pınarbaşı Ş, Koçak C. Tripledemic: COVID-19, İnfluenza ve RSV. In: *11th International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences*. 2023. P. 269.
 17. Киселева И.В., Ксенафонтов А.Д. Рино- и РС-вирусы в пандемию COVID-19 // *Инфекция и иммунитет*. — 2022. — Т. 12. — № 4. — С. 624–638. — doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-RAR-1826>
 18. Бабаченко И.В., Орлова Е.Д., Лобзин Ю.В. Влияние пандемии COVID-19 на сезонность респираторно-синцитиальной вирусной инфекции // *Журнал инфектологии*. — 2022. — Т. 14. — № 2. — С. 39–46. — doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-39-46>
 19. Burki TK. Circulation of influenza, RSV, and SARS-CoV-2: an uncertain season ahead. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10): e103. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00364-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00364-7)
 20. Bozzola E, Sarah B, Villani A. Respiratory syncytial virus pediatric hospitalization in the COVID-19 era. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):15455. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph192315455>

21. Fourgeaud J, Toubiana J, Chappuy H, et al. Impact of public health measures on the post-COVID-19 respiratory syncytial virus epidemics in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(11):2389–2395. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04323-1>
22. Sah R, Zaman K, Mohanty A, et al. Respiratory syncytial virus with ongoing COVID-19: is it an emerging threat? *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(1):67–70. doi: <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000153>
23. Ali S, Plint AC, Klassen TP. Bronchiolitis. In: *Kendig & Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 2012. pp. 443–52.
24. Sommer C, Resch B, Simões EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*. 2011;5:144–154. doi: <https://doi.org/10.2174/1874285801105010144>
25. Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(10):1741–1746. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.16197>
26. Kabego L, de Beer C. Association between Respiratory Syncytial Virus Infection in Infancy and Subsequent Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *JSM Allergy Asthma*. 2017;2(1):1009.
27. Shi T, Ooi Y, Zaw EM, et al. Association Between Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection in Early Life and Recurrent Wheeze and Asthma in Later Childhood. *J Infect Dis*. 2020;222(Suppl 7):S628–S633. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz311>
28. Jung JW. Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: global data and interim

- results of Korean RSV—CHD survey. *Korean J Pediatr.* 2011;54(5):192–196. doi: <https://doi.org/10.3345/kjp.2011.54.5.192>
29. Reeves RM, van Wijhe M, Lehtonen T, Stona L, et al. A systematic review of European clinical practice guidelines for respiratory syncytial virus prophylaxis. *J Infect Dis.* 2022;226(1):S110–S116. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac059>
30. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 г. № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».
31. Piedimonte G, Perez МК. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev.* 2014;35(12):519–530. doi: <https://doi.org/10.1542/pir.35-12-519>
32. Luna MS, Manzoni P, Paes B, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev.* 2020;33:35–44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.12.001>
33. Manti S, Staiano A, Orfeo L, et al. UPDATE-2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):19. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01392-6>
34. Resch B, Eber E, Ehringer-Schetitska D, et al. Respiratory Syncytial Virus Prophylaxe mit Palivizumab 2019. Update der Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für kinder-und Jugendheilkunde. *Padiatr Padol.* 2019;54:270–276. doi: <https://doi.org/10.1007/s00608-019-00725-9>
35. Баранов А.А., Иванов Д.О., Алямовская Г.А. и др. Паливизумаб: четыре сезона в России // *Вестник*

- Российской академии медицинских наук.* — 2014. — № 7–8. — С. 54–68.
36. *Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синагис® 100 мг (раствор для внутримышечного введения) с учетом изменений № 1, 2.* Регистрационное удостоверение № ЛП-005242 от 10.12.2018 (переоформлено 24.01.2023).
 37. Stewart DL, Ryan KJ, Seare JG, et al. Association of RSV-related hospitalization and non-compliance with palivizumab among commercially insured infants: a retrospective claims analysis. *BMC Infect Dis.* 2013;13:34. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-334>
 38. *Palivizumab passive immunization against Respiratory Syncytial Virus (RSV) in at risk pre-term infants.* Available online: <https://www.england.nhs.uk/south/wp-content/uploads/sites/6/2021/07/phe-refra-21.035-palivizumab-passive-immunisation-against-respiratory-syncytial-virus-rsv-in-at-risk-pre-term.pdf>. Accessed on March 25, 2023.
 39. Palivizumab passive immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in at risk pre-term infants. In: *RCPCH: Royal College of Paediatrics and Child Health: Official website.* Available online: <https://www.rcpch.ac.uk/news-events/news/palivizumab-passive-immunisation-against-rsv-pre-term-infants>. Accessed on March 25, 2023.
 40. Updated Guidance: Use of Palivizumab Prophylaxis to Prevent Hospitalization From Severe Respiratory Syncytial Virus Infection During the 2022–2023 RSV. In: *American Academy of Pediatrics: Official website.* Available online: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/interim-guidance-for-use-of-palivizumab->

- prophylaxis-to-prevent-hospitalization. Accessed on March 03, 2023.
41. Информационное письмо: О рекомендуемых сроках проведения иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей из групп риска // *ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России*: официальный сайт. Доступно по: <http://niidi.ru/news/informatsionnoe-pis-mo-o-rekomenduemykh-srokakh-provedeniya-immunoprofilaktiki-respiratorno-sintsital-noy-virusnoy-infe>. Ссылка активна на 13.03.2023.
 42. Al-Alaiyan S, Pollack P, Notario GF. Safety and pharmacokinetics of extended use of palivizumab in Saudi Arabian infants and children. *Drugs Context*. 2015;4:212270. doi: <https://doi.org/10.7573/dic.212270>
 43. Миронова А.К. Опыт проведения пассивной иммунизации против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции — двенадцатый сезон // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2022. — Т. 6. — № 11. — С. 659–666 — doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-11-659-666>
 44. Manuel O, Estabrook M. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9): e13511. doi: <https://doi.org/10.1111/ctr.13511>
 45. Kroger A, Bahta L, Long S, Sanchez P. *General Best Practice Guidelines for Immunization*. Available online: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>. Accessed on July 10, 2023.
 46. Public Health England. *Green Book. Chapter 6: Contraindications and Special Considerations*. Available online: <https://assets.publishing.service.gov.uk/>

- government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/655225/Greenbook_chapter_6.pdf. Accessed on July 10, 2023.
47. Immunization NACo. *Statement on the Recommended Use of Monoclonal Anti-RSV Antibody (Palivizumab)*. Available online: <http://publications.gc.ca/collections/Collection/H12-21-2-29-7.pdf>. Accessed on July 10, 2023.
 48. The Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF). *Guideline for the Prophylaxis of Serious Diseases Caused by Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Children at Risk: Update 2017/2018*. Available online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren_RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf. Accessed on July 10, 2023.
 49. RCH. Palivizumab for at-risk patients: Clinical guidelines. In: *The Royal Children's Hospital Melbourne: Official website*. Available online: https://www.rch.org.au/rchcpg/hospital_clinical_guideline_index/Palivizumab_for_at-risk_patients/#Documentation. Accessed on July 10, 2023.
 50. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):e620–e638. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1666>
 51. Beyfortus approved in the EU for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in infants. In: *European Medical Agency: Official website*. Available online:

- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>. Accessed on July 10, 2023.
52. Advisory Committee for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in infants. In: *AJMC: American Journal of Managed Care*. Available online: <https://www.ajmc.com/view/fda-advisory-committee-recommends-nirsevimab-vaccination-for-rsv-in-infants>. Accessed on July 10, 2023.
 53. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1465–1477. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213836>
 54. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). ACIP Presentation Slides: June 21–23, 2023 Meeting. In: *CDC: Centers for Disease Control and Prevention*. Available online: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2023-06-21-23.html>. Accessed on July 10, 2023.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Методология разработки методических рекомендаций

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Методические рекомендации созданы на основании обзора литературы и современных международных рекомендаций по диагностике, лечению и ведению пациентов с метаболическими болезнями.

Оценка качества доказательств и силы рекомендаций применения медицинских технологий проводилась в соответствии с унифицированной шкалой, приведенной в табл. 1–3.

Целевая аудитория данных методических рекомендаций

1. Врачи-неонатологи.
2. Врачи-педиатры.
3. Врачи-кардиологи детские.
4. Врачи-рентгенологи.
5. Врачи-оториноларингологи.
6. Врачи анестезиологи-реаниматологи.
7. Врачи общей практики (семейные врачи).
8. Врачи-пульмонологи.
9. Студенты медицинских вузов.
10. Обучающиеся в ординатуре и аспирантуре.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа

УДД	Расшифровка
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай — контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными))

Порядок обновления методических рекомендаций

Механизм обновления методических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническими рекомендациями, но не чаще 1 раза в 6 мес.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Производственно-практическое издание

Методические рекомендации для педиатров

Баранов Александр Александрович,
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна,
Беляева Ирина Анатольевна и др.

Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей

Выпускающий редактор *Н.И. Ткачёва*
Верстка *О.А. Плетененко*
Корректор *Э.Р. Претро*

Подписано в печать **21.02.2023**.
Формат **64×90/32**. Усл. печ. л. **1**.
Тираж 3000 экз. Заказ **327154**.

Издательство «ПедиатрЪ»
117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2,
помещ. № XLIX, офис 2-8
www.spr-journal.ru

Отпечатано в ООО «ВИВА-СТАР»
107023, Москва, Электrozаводская ул., д. 20, стр. 8
Тел.: +7 (495) 780-67-05, vivastar.ru