

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ  
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО  
ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ  
ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

**Главный внештатный  
специалист педиатр  
Минздрава России  
Академик РАН  
А.А. Баранов**

**Главный внештатный  
детский специалист  
аллерголог-иммунолог  
Минздрава России  
Член-корреспондент РАН  
Л.С. Намазова-Баранова**

**2015 г.**

## **Оглавление**

<b>МЕТОДОЛОГИЯ</b> .....	<b>3</b>
<b>ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ</b> .....	<b>5</b>
<b>ПАТОГЕНЕЗ РСВ ИНФЕКЦИИ</b> .....	<b>6</b>
<b>ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РСВ ИНФЕКЦИИ</b> .....	<b>7</b>
<b>КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА</b> .....	<b>8</b>
<b>ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ РСВ ИНФЕКЦИИ</b> .....	<b>9</b>
<b>ЛЕЧЕНИЕ РСВ ИНФЕКЦИИ</b> .....	<b>10</b>
<b>ПРОФИЛАКТИКА РСВ ИНФЕКЦИИ</b> .....	<b>10</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	<b>14</b>
<b>СОКРАЩЕНИЯ</b> .....	<b>16</b>

# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

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

Рабочая группа: акад. РАН Баранов А.А., член.-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., д.м.н. Давыдова И.В., д.м.н. Бокерия Е.Л., к.м.н. Вишнева Е.А., к.м.н. Федосеенко М.В., к.м.н. Селимзянова Л.Р.

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

## МЕТОДОЛОГИЯ

При разработке клинических рекомендаций соблюдались принципы, являющиеся залогом высокого качества и надежности.

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

Консенсус экспертов.

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации.

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
<b>1A</b> Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений

<p><b>1В</b> Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев</p>
<p><b>1С</b> Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества.</p>
<p><b>2А</b> Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза сопоставима с возможными рисками и затратами</p>	<p>Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.</p>
<p><b>2В</b> Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.</p>
<p><b>2С</b> Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.</p>	<p>Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.</p>

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

### **Описание методов, использованных для анализа доказательств**

С целью исключения влияния субъективного фактора и минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

### **Методы, использованные для формулирования рекомендаций**

Консенсус экспертов.

### **Метод валидации рекомендаций**

- Внешняя экспертная оценка

- Внутренняя экспертная оценка

### **Описание метода валидации рекомендаций**

Представленные рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, установившими, что доказательства, лежащие в основе настоящих рекомендаций, доступны для понимания.

С настоящими рекомендациями ознакомлены педиатры, которые указали на доходчивость изложения и их важность, как рабочего инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы и, в случае необходимости, вносились поправки в клинические рекомендации.

### **Экономический анализ**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

### **Консультация и экспертная оценка**

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на совещании рабочей группы, Исполкома Союза педиатров России (СПР) и членов профильной комиссии в феврале 2015 г.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

### **Рабочая группа**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

## **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.

## **ПАТОГЕНЕЗ РСВ ИНФЕКЦИИ**

Вирус проникает в клетку в результате слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной. При этом G-белок выполняет роль 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 развитие 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%).

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 современной 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 определяется типом цитокиновой регуляции. При первом типе ответа – Th1, в котором ключевыми регуляторами являются CD4+ Т лимфоциты хелперы 1 типа, стимулируется синтез IFN  $\gamma$ , IL 2 и 12. При другом типе ответа – Th2, обусловленном, главным образом CD4+ Т хелперами 2 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 проходят значительно тяжелее, чем острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) иной этиологии, а также то, что у детей, перенесших в младенчестве РСВ инфекцию, достоверно чаще диагностируют бронхиальную астму в более старшем возрасте.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РСВ 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 роль 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. Продолжительность эпидемического подъема заболеваемости ограничивается 3-5 месяцами. Основные пути передачи РСВ инфекции – воздушно-капельный и контактный.

Распространенность РСВ у детей, госпитализированных по поводу инфекции 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 месяцев жизни.

Среди детей раннего возраста, госпитализированных с респираторными заболеваниями, обусловленными РСВ инфекцией, случаи бронхолита 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.

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 было обследовано 519 детей младше 2 лет, госпитализированных с ИНДП. РСВ был обнаружен в 197 случаях (38%, 95% 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 России. Для анализа были использованы статистические данные, полученные в период с 2009 по 2013 гг. в рамках традиционного надзора за гриппом и ОРВИ под эгидой Всемирной организации здравоохранения на территории 49 городов РФ, и данные клинико-лабораторного обследования госпитализированных больных с тяжелой острой респираторной инфекцией (ТОРИ), полученных в системе Сигнального надзора в 9 городах страны.

Анализ данных показал, что в группе амбулаторных и госпитализированных больных первых двух лет жизни (10089 пациентов) среди всех ОРВИ с установленной этиологией на долю РСВ инфекции приходилось 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.

## **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 не характерно. Инкубационный период длится от 3 до 5 дней. Общая продолжительность заболевания составляет от 5-7 дней до 3-х недель.

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. Клиническая картина РСВ бронхоолита складывается из нереспираторных (повышение температуры тела, возбудимость или сонливость, отказ от еды, цианоз, остановка дыхания центрального генеза) и респираторных симптомов, включающих внезапно появляющееся свистящее дыхание, одышку, тахипноэ до 90 в минуту, 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 бронхоолита крепитация и ослабление дыхания. Общая продолжительность РСВ бронхоолита обычно составляет 10–14 дней, у новорожденных его течение может затягиваться до 21 дня. К осложнениям РСВ инфекции относятся



гипоксемия, апноэ, дыхательная недостаточность, что может обусловить необходимость 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 определяется 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, SaO<sub>2</sub>) при дыхании атмосферным воздухом. Диагностическими критериями тяжести течения заболевания служат SaO<sub>2</sub> <95%, парциальное давление кислорода в альвеолярном газе (pAO<sub>2</sub>) < 65 мм рт. ст., pACO<sub>2</sub> > 40 мм рт.ст., частота дыхания > 70 в минуту. Тяжелому течению бронхиолита способствуют недоношенность в анамнезе, возраст младше 3 мес.

### **ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ РСВ ИНФЕКЦИИ**

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

*Недоношенные дети*, рожденные до 35 нед гестации включительно, в том числе пациенты с *бронхолегочной дисплазией (БЛД)*, *дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (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 веса 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 месяцев 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:

- мужской пол младенца,
- низкий вес 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 и 32-35 нед гестации и не имеющих хронического заболевания легких (бронхолегочной дисплазии, муковисцидоза), частота госпитализации составляет 10,3 и 9,8%, соответственно.

Дети с врожденным пороком сердца 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.

Кроме того, недавно проведенные исследования показали, что тяжелое течение РСВ бронхоолита, 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.

## **ЛЕЧЕНИЕ РСВ ИНФЕКЦИИ**

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

## **ПРОФИЛАКТИКА РСВ ИНФЕКЦИИ**

В мире накоплен опыт по разработке профилактических мер для предотвращения тяжелого течения РСВ инфекции у детей из групп риска. К наиболее простым и легко выполнимым относится *соблюдение гигиенических правил в быту* (мытьё рук, ограничение контактов во время эпидсезона и др.) и *следование санитарно-эпидемическому режиму* в стационаре. Попытки создания безопасной и эффективной вакцины против РСВ 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 антитело-образующих клеток. Все свойства моноклональных антител (класс иммуноглобулинов, структура полипептидных цепей и активных центров), то есть 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 IgG<sub>1</sub>, 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, осуществляется 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. В Российской Федерации препарат имеет регистрационное удостоверение № ЛСР – 001053/10, 16.02.2010 и представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения во флаконах по 50 и 100 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. Однако, на сегодняшний день, высокая стоимость курса терапии не позволяет охватить иммунизацией всех пациентов, для которых применение препарата принесло бы ощутимую пользу. На сегодняшний день сформулированы дифференцированные критерии для назначения данной терапии пациентам разных групп риска по развитию РСВ инфекции.

#### **Схема введения препарата паливизумаб**

Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела ребенка. Для разведения используется только стерильная вода для инъекций. Приготовленный раствор хранят не более 3 часов. Вводят препарат внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Инъекции проводятся ежемесячно в течение всего эпидемического сезона. Допустимое отклонение  $\pm 5$  дней. Курс иммунопрофилактики может включать до от 3 до 5 инъекций препарата в зависимости от даты рождения ребенка. *Эффективность курса профилактики кратностью менее 3 инъекций в клинических исследованиях не доказана.* Количество инъекций определяется датой назначения курса иммунопрофилактики и особенностями сезонного течения РСВ инфекции в конкретном регионе.

Назначение иммунопрофилактики показано в соответствии с сезонным пиком заболеваемости. По данным Российского эпидемиологического исследования, *пик заболеваемости РСВ инфекцией в Российской Федерации приходится на период ноябрь–апрель.*

#### **Показания к проведению иммунопрофилактики препаратом паливизумаб**

Положительный эффект иммунопрофилактики детей групп риска не вызывает сомнений. 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:**

- дети, рожденные с 29 нед 0 дней до 32 нед 6 дней гестации, в первые 6 мес жизни, не менее 3 инъекций препарата в период сезона инфекции (1А);
- дети, рожденные до 28 нед 6 дней гестации, в первые 12 мес жизни (1А);
- 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 месяцев, не менее 3 инъекций в период сезона инфекции (1А);

### **Иммунопрофилактика РСВ инфекции тяжелого течения показана пациентам следующих групп (уровень доказательности 2А):**

- 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 (2А);
- 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 (2А);
- дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, не оперированными или частично скорректированными, независимо от гестационного возраста при рождении, до 24 мес жизни при наличии (2А):
  - ✓ сердечной недостаточности функционального класса II-IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), I-III степени по Василенко-Стражеско, требующей медикаментозного лечения (2А);
  - ✓ лёгочной гипертензии средней или тяжёлой степени (давление в лёгочной артерии  $\geq 40$  мм рт. ст. по результатам эхокардиографии) (2А).
- дети с ВПС после операции на сердце с использованием АИК или 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, врожденным дефицитом  $\alpha 1$ -антитрипсина.
- пациентам с врожденными иммунодефицитами, первичной или вторичной гипо- и аплазией костного мозга, различными дефектами гуморального или клеточного

звеньев иммунитета.

**Принятие решения о проведении пассивной иммунизации паливизумабом пациентам с перечисленными выше патологиями осуществляет консилиум специалистов на основании результатов оценки риска развития РС-вирусной инфекции тяжелого течения.**

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к препарату или к одному из вспомогательных веществ (глицин, гистидин, маннитол) и / или другим гуманизированным моноклональным антителам, острое токсическое состояние пациента.

Введение паливизумаба может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические, поэтому пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин, а помещение, в котором осуществляется введение, должно быть обеспечено средствами противошоковой терапии.

### **Правила проведения иммунопрофилактики препаратом паливизумаб**

Паливизумаб вводится только в условиях медицинской организации - в стационаре (перед выпиской домой) или в поликлинике. Перед введением препарата уточняется аллергоanamnez и проводится 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 рекомендуется 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 информацию о препарате, но и точные даты и место проведения последующих инъекций, а также телефоны, чтобы уточнить информацию.

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.

### **Побочные реакции**

С осторожностью назначать пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Паливизумаб не препятствует развитию иммунитета при вакцинации, поэтому возможно проведение традиционной иммунизации как за сутки до введения препарата,

так и на следующий день.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Таксономия вирусов на сайте Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV). <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
2. Tawar RG, Duquerroy S, Vonnrhein C, Varela PF, Damier-Piolle L, Castagné N, MacLellan K, Bedouelle H, Bricogne G, Bhella D, Eléouët JF, Rey FA. Crystal structure of a nucleocapsid-like nucleoprotein-RNA complex of respiratory syncytial virus. *Science*. 2009 Nov 27;326(5957):1279-83.
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 Jun;5(1):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
5. Jansen R. et al. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J. infect. dis*. 2007; 196: 825-834.
6. Mitchell Goldstein, T. AllenMerritt, Raylene Phillips, Gilbert Martin, Sue Hall, Rami Yogev, Alan Spitzer. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Guideline. *Neonatology today*. 2014; 9 (11): 1-11.
7. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM; Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee, Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health*. 2014 Nov;19(9):485-98.
8. Paediatric Respiratory Medicine. ERS Handbook 1st Edition. Editors Ernst Eber, Fabio Midulla, 2013. European Respiratory Society, 719P.
9. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J; IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Sep;23(9):815-20.
10. Joan L Robinson, Nicole Le Saux. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health* 2015;20(6):321-26.
11. Stensballe LG, Kristensen K, Simoes EA, Jensen H, Nielsen J, Benn CS, Aaby P; Danish RSV Data Network. Atopic disposition, wheezing, and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case-control study. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):e1360-8.
12. Orphan Lung Diseases Edited by J-F. Cordier. European Respiratory Society Monograph, Vol. 54. 2011. P.84-103 Chapter 5. Bronchiolitis.
13. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. В.К. Таточенко. Новое изд., доп. М.: "ПедиатрЪ", 2012. 480с.
14. Thorburn K, Narigopal S, Reddy V, et al. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax* 2006; 61:611
15. UpToDate.com.
16. Committee on infectious diseases and 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 Vol. 134 No. 2 August 1, 2014 pp. e620-e638.

17. Ralston S.L., Lieberthal A.S., Meissner H.C., Alverson B.K., Baley J.E., Gadomski A.M., Johnson D.W., Light M.J., Maraga N.F., Mendonca E.A., Phelan K.J., Zorc J.J., Stanko-Lopp D., Brown M.A., Nathanson I., Rosenblum E., Sayles S. 3rd, Hernandez-Cancio S.; American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis *Pediatrics* Vol. 134 No. 5 November 1, 2014 e1474-e1502.

18. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Red Book Pediatrics* 2014;134:415–420.

19. Паливизумаб: четыре сезона в России. Баранов А.А., Иванов Д.О., Алямовская Г.А., Амирова В.Р., Антонюк И.В., Асмолова Г.А., Беляева И.А., Бокерия Е.Л., Брюханова О.А., Виноградова И.В., Власова Е.В., Галустян А.Н., Гафарова Г.В., Горев В.В., Давыдова И.В., Дегтярёв Д.Н., Дегтярёва Е.А., Долгих В.В., Донин И.М., Захарова Н.И., Л.Ю. Зернова, Е.П. Зими́на, В.В. Зуев, Е.С. Кешишян, И.А. Ковалев, И.Е. Колтунов, А.А. Корсунский, Е.В. Кривощёков, И.В. Кршеминская, С.Н. Кузнецова, В.А. Любименко, Л.С. Намазова-Баранова, Э.В. Нестеренко, С.В. Николаев, Д.Ю. Овсянников, Т.И. Павлова, М.В. Потапова, Л.В. Рычкова, А.А. Сафаров, А.И. Сафина, М.А. Скачкова, И.Г. Солдатова, Т.В. Турти, Н.А. Филатова, Р.М. Шакирова, О.С. Янулевич. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014: 7-8; 54-68.

20. Е.А.Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева, Т.В.Куличенко, А.Ю.Томилова, А.А.Алексеева, Т.В.Турти. Паливизумаб: новые возможности в профилактике астмы? *Педиатрическая фармакология*. 2011 (8) 3. С. 24-30.

## **СОКРАЩЕНИЯ**

РСВ – респираторно-синцитиальный вирус

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей

ТОРИ – тяжелая острая респираторная инфекция

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВПС – врожденные пороки сердца

АИК – аппарат искусственного кровообращения

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация