

РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

Ю. О. Хлынина, А. А. Арова, Т. Ю. Ларина

Кафедра детских инфекционных болезней ВолгГМУ

В фокусе пристального внимания специалистов уже много лет остается респираторная синцитиальная (РС) вирусная инфекция. В многочисленном ряду респираторных инфекций РС-вирус занимает особое место в связи с многообразием и тяжестью клинических проявлений вызываемой им болезни у детей раннего возраста. РС-инфекция остается до настоящего времени значимой медико-социальной проблемой, обуславливая высокую заболеваемость, потребность в госпитализациях и летальность у детей групп риска. Приоритетными направлениями в исследованиях являются анализ факторов риска тяжелого течения РС-вирусной инфекции, развитие молекулярной диагностики в вирусологии, оптимизация лечения РС-бронхиолитов и профилактика тяжелых форм и неблагоприятных исходов РС-инфекции.

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 6 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.

Эпидемиология РС-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. 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 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.

Клинические проявления респираторно-синцитиальной инфекции

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 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 бронхиолита 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 бронхиолита крепитация и ослабление дыхания. Общая продолжительность РСВ бронхиолита обычно составляет 10–14 дней, у новорожденных его течение может затягиваться до 21 дня.

Для оценки тяжести течения бронхиолита следует ориентироваться на признаки дыхательной недостаточности (см. табл.)

Симптомы дыхательной недостаточности в соответствии со степенями тяжести

Степень дыхательной недостаточности	Симптомы дыхательной недостаточности
I	Одышка, тахикардия, раздувание крыльев носа при значимой физической нагрузке
II	Одышка, тахикардия при незначительной физической нагрузке. Небольшой цианоз губ, периоральной области, акроцианоз. Раздувание крыльев носа, втяжение межреберий и/или подреберий
III	Выражена одышка, тахипноэ в покое. Поверхностное дыхание. Разлитой цианоз кожи, слизистых оболочек (следует помнить, что цианоз не всегда отражает степень дыхательной недостаточности у ребенка). Участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Ребенок вялый, адинамичный или, наоборот, очень беспокойный. Может развиваться гипоксическая энцефалопатия (нарушение сознания, судороги)

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, SaO₂) при дыхании атмосферным воздухом.

Диагностическими критериями тяжести течения заболевания служат SaO₂ < 65 мм рт. ст., pACO₂ > 40 мм рт. ст., частота дыхания >

70 в минуту. Тяжелому течению бронхиолита способствуют недоношенность в анамнезе, возраст младше 3 месяцев.

Особенности респираторно-синтициальной инфекции у детей из групп риска

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 недель 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 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.

У недоношенных, особенно с бронхолегочной дисплазией (БЛД) и на искусственном вскармливании, этиологически значимым агентом при бронхолите является респираторно-синцитиальный (РС) вирус (60–70 %). РСВ-инфекцию переносят практически все дети в первые 2 года жизни (90 %), однако лишь приблизительно в 20 % случаев у них развивается бронхолит, что может быть обусловлено наличием предрасполагающих факторов.

К дополнительным факторам риска развития бронхолита относят:

- наличие старших детей в семье;
- возраст до 6 месяцев;
- рождение за ≤ 6 мес. до начала РСВ-сезона;
- большая семья (≥ 4 человек);
- грудное вскармливание ≤ 2 месяцев;
- посещение детского сада;
- дети от многоплодной беременности.

Факторы риска развития тяжелого течения бронхолита:

- недоношенность (< 35 недель гестации);
- БЛД;
- другие хронические поражения респираторного тракта (например, врожденные пороки развития);
- гемодинамически значимые сердечно-сосудистые нарушения;
- иммунодефициты;
- возраст младше 3 месяцев;
- мужской пол;
- низкий социально-экономический уровень семьи;
- курение матери во время беременности, пассивное курение;

- нейромышечные заболевания;
- генетические особенности.

Классификация бронхолита МКБ X

Острый бронхолит (J21):

J21.0 – Острый бронхолит, вызванный респираторным синцитиальным вирусом;

J21.8 – Острый бронхолит, вызванный другими уточненными агентами;

J21.9 – Острый бронхолит неуточненный.

Лабораторная диагностика

Диагноз бронхолита рекомендуется устанавливать на основании клинических данных.

Экспресс-диагностика РС-вируса включает иммунохроматографическое экспресс-исследование носоглоточного мазка, аспирата или смыва на респираторно-синцитиальный вирус, а также исследование методом ПЦР мазков со слизистой оболочки носоглотки на респираторно-синцитиальный вирус.

Лечение

Эффективных методов лечения так же, как и препаратов этиотропного лечения РСВ-инфекции, до сих пор не разработано. Терапия РСВ-бронхолита носит симптоматический характер.

Основной задачей терапии бронхолита является купирование дыхательной недостаточности.

- Обеспечить проходимость верхних дыхательных путей с помощью коротких курсов деконгестантов.
- Обеспечить ребенку с бронхолитом адекватную гидратацию. Основной путь – пероральный. В случае невозможности проведения оральной гидратации следует вводить жидкость через назогастральный зонд или внутривенно.
- Терапия увлажненным кислородом при $SpO_2 \leq 92-94\%$.
- Ингаляционная бронхоспазмолитическая терапия: бронходилататоры используют через небулайзер не более 3–4 раз в день:
 - *фенотерол + ипратропия бромид* – детям в возрасте до 6 лет на прием 2 капли/кг, не более 10 капель (0,5 мл);
 - *сальбутамол* – на прием 2,5 мл (детям с 18 мес.).

Получение эффекта от ингаляции бронходилататора через 20 минут (рост SpO₂, уменьшение частоты дыхательных движений (ЧДД) на 10–15 в 1 минуту, снижение интенсивности свистящих хрипов, уменьшение втяжений межреберий) облегчение дыхания, оправдывает продолжение ингаляционной терапии. При отсутствии эффекта – дальнейшее проведение ингаляции бронходилататоров не имеет смысла.

Профилактика

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.

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 мышьяных (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 Российской Федерации препарат представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения во флаконах по 50 и 100 мг.

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 ±5 дней. Курс иммунопрофилактики может включать до от 3 до 5 инъекций препарата в зависимости от даты рождения ребенка. Количество инъекций определяется датой

назначения курса иммунопрофилактики и особенностями сезонного течения РСВ-инфекции в конкретном регионе.

Показания к проведению иммунопрофилактики препаратом паливизумаб:

- дети, рожденные с 29 недели 0 дней до 32 недели 6 дней гестации, в первые 6 месяцев жизни, не менее 3 инъекций препарата в период сезона инфекции;
- дети, рожденные до 28 недели 6 дней гестации, в первые 12 месяцев жизни;
- пациенты с БЛД до 12 месяцев 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.

Иммунопрофилактика РСВ инфекции тяжелого течения показана пациентам следующих групп:

- дети, рожденные с 33 недели 0 дней до 35 недели 6 дней гестации, возраст которых на момент назначения курса иммунопрофилактики препаратом паливизумаб составляет не более 6 месяцев;
- дети в возрасте с 12 до 24 месяцев жизни с установленным диагнозом БЛД (определяемой как потребность в кислороде в постконцептуальном возрасте 36 недель), которым требовалась патогенетическая терапия (диуретики, бронходилататоры, кортикостероиды и др.) в последние 6 месяцев;
- дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, не оперированными или частично скорректированными, независимо от гестационного возраста при рождении, до 24 месяцев жизни при наличии: сердечной недостаточности функционального класса II–IV, лёгочной гипертензии средней или тяжёлой степени (давление в лёгочной артерии \geq 40 мм рт. ст. по результатам эхокардиографии);

- 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.

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.

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 минут, а помещение, в котором осуществляется введение, должно быть обеспечено средствами противошоковой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по иммунопрофилактике респираторно-синтициальной инфекции у детей: Ассоциация детских врачей Союз педиатров России [Текст] / под ред. акад. РАН А. А. Баранова, чл.-корр. Л. С. Намазовой-Барановой. – М., 2016. – 12 с.
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым бронхитом: Ассоциация детских врачей Союз педиатров России [Текст] / под ред. акад. РАН А. А. Баранова, чл.-корр. Л. С. Намазовой-Барановой. – М., 2015. – 11 с.
3. Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and metaanalysis [Text] / Shi T. [et al.] // J Glob Health. 2015. – Vol. 5 (1). – P. 010408.