

Т.В. Куличенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Респираторная синцитиальная вирусная инфекция у детей: новые исследования

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог отделения диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-21, e-mail: Tkulichenko@yandex.ru

Статья поступила: 10.10.2009 г., принята к печати: 02.11.2009 г.

В многочисленном ряду респираторных вирусов респираторно-синцитиальный (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. Современная программа профилактики и лечения РС-инфекции пока недостаточно эффективна, однако в последнее десятилетие в этом направлении достигнут существенный прогресс, появился принципиально новый класс лекарственных средств, обеспечивающий надежную защиту от тяжелых форм РС-вирусной инфекции. Статья знакомит с приоритетными направлениями в изучении этой проблемы, в числе которых 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.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, респираторные инфекции, дети, бронхиолит, диагностика, лечение, прогноз, недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, функция легких.

22–23 сентября 2009 г. в Дублине (Ирландия) состоялась 7-я международная конференция, посвященная проблеме респираторных вирусных инфекций — GEM-7, Global Experts' Meeting on Respiratory Viruses. Участниками ее стали более 200 специалистов в области педиатрии, пульмонологии, неонатологии, инфекционных болез-

ней, кардиологии. Для обмена опытом съехались врачи и ученые из стран Европы, Южной Америки, Азии, США, Канады, Австралии.

В фокусе пристального внимания специалистов уже много лет остается респираторная синцитиальная (РС) вирусная инфекция. В многочисленном ряду респираторных вирусов респираторно-синцитиальный (РС) вирус занимает особое место в связи с многообразием и тяжестью клинических проявлений вызываемой им болезни у детей раннего возраста.

T.V. Kulichenko

Scientific Center of Children's Health of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Respiratory syncytial virus infection in children: new research

In a broad range of respiratory viruses the respiratory syncytial (RS) virus has a special place due to the diversity and severity of clinical manifestations of the disease in infants it causes. RS infection remains thus far a major medical and social issue causing high prevalence, needs for hospitalizations and mortality in risk groups of children. The modern program for prevention and treatment of RS infection is not yet efficient enough, however, significant progress has been made over the past decade with a new class of medications that have emerged and provides reliable protection against severe forms of RS virus infection. The article provides an overview of priority areas in the study of this issue, including the analysis of risk factors for a severe course of RS virus infection, developments in the molecular diagnostics in virology, optimization of bronchiolitis treatment and prevention of severe forms and unfavorable RS infection outcomes.

Key words: respiratory syncytial virus, respiratory infections, children, bronchiolitis, diagnostics, treatment, prognosis, preterm infants, bronchopulmonary dysplasia, pulmonary function.

раторных 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. Современная программа профилактики и лечения РС-инфекции пока недостаточно эффективна, однако в последнее десятилетие в этом направлении достигнут существенный прогресс, появился принципиально новый класс лекарственных средств, обеспечивающий надежную защиту от тяжелых форм РС-вирусной инфекции. Сегодня 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.

РС-вирусная инфекция: масштабы проблемы

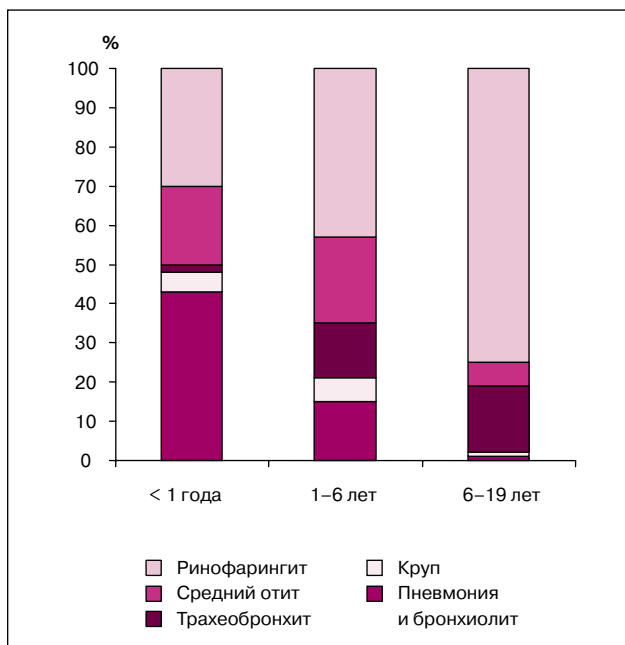
Своеобразие патогенеза РС-вирусной респираторной инфекции, обусловленное слиянием и образованием многоядерного синцития из инфицированных вирусом клеток, описано давно. Вероятно, именно эта особенность и определяет высокую частоту поражения нижних дыхательных путей и развитие бронхообструктивного синдрома при первой встрече с этим вирусом в раннем возрасте (рис. 1) [1]. Чем младше ребенок, тем тяжелее протекает РС-инфекция. Вероятность инфицироваться РС-вирусом на первом году жизни составляет примерно 50%, причем половина заболевших переносят РС-инфекцию тяжело, в форме обструктивного бронхита, бронхиолита или пневмонии. Практически каждый ребенок хотя бы один раз переносит РС-вирусную инфекцию в первые два года жизни. Частота вызываемых РС-вирусом инфекций нижних дыхательных путей у заболевших после двух лет крайне низка, старшие дети и взрослые переносят эту инфекцию в виде обычного назофарингита.

В странах с умеренным климатом ежегодный эпидемический подъем заболеваемости РС-вирусной инфекцией наблюдается поздней осенью, зимой и ранней весной, в России это период с декабря по март. Летом инфекция встречается значительно реже. В сезон эпидемии циркулируют оба известных серотипа РС-вируса, причем более тяжелые формы респираторной инфекции ассоциируются с серотипом А.

Известно, что РС-вирусная инфекция не оставляет стойкого иммунитета, поэтому возможна реинфекция в любом возрасте. Неадекватное антителообразование у детей, по-видимому, определяет возможность повторного заболевания даже в течение одного эпидемического сезона [1]. Сегодня клиницисты широко обсуждают проблему тяжелого течения РС-вирусной инфекции не только у детей раннего возраста, но и у пожилых. У стариков РС-вирус нередко является причиной тяжелых обострений хронических болезней легких и фатальной пневмонии [2].

Опубликованные в начале 2009 г. результаты пролонгированного популяционного исследования, проведенного в США в 2000–2004 гг. и включавшего более 5000 детей в возрасте до 5 лет, показывают, что РС-вирусная инфекция остается серьезной педиатрической проблемой. В этом исследовании РС-вирусная этиология была подтверждена методом ПЦР у 18% детей с симптомами острой респираторной инфекции. РС-вирусной инфекцией обусловлено 20% госпитализаций в этой группе пациентов ежегодно, 18% визитов в отделения скорой помощи и 15% амбулаторных визитов к врачу [3].

Рис. 1. Клиническая манифестация РС-вирусной инфекции у детей в зависимости от возраста (по С.В. Hall et al., 2001)



РС-вирусная инфекция отнюдь не является самой частой в структуре острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей раннего возраста. Уже в первый год жизни не менее половины ОРИ у детей обусловлено риновирусами [4], значимость РС-инфекции определяется не столько частотой, сколько тяжестью ее течения. Не менее 70% бронхиолитов у младенцев вызваны РС-вирусом, он же является лидирующей причиной синдрома бронхиальной обструкции у детей первых 4-х мес. Во II-м полугодии жизни частота РС-вирусного обструктивного бронхита и бронхиолита постепенно снижается, уступая первенство риновирусам [5]. Частота госпитализаций среди детей с ОРИ в возрасте до 6 мес составляет 1,7%, тогда как в целом по группе младше 5 лет госпитализируется всего лишь 3 ребенка из тысячи [3]. Интересно, что треть госпитализаций обусловлена РС-вирусной инфекцией, еще треть — невирусной этиологией ОРИ, а оставшаяся треть приходится на все остальные вирусные инфекции. В развивающихся странах на РС-вирус приходится до 15–40% летальных исходов от пневмонии и бронхиолита [6].

Факторы риска РС-вирусной инфекции

РС-вирус является лидирующей причиной бронхиолитов и инфекций нижних дыхательных путей у детей первого года жизни повсеместно. Известно, что недоношенные дети, дети с бронхолегочной дисплазией и врожденными пороками сердца относятся к группе высокого риска тяжелого течения болезни. Это означает, что если у ребенка возникает РС-инфекция с вышеназванной патологией, то риск быть госпитализированным или даже умереть у него значительно выше, чем у здорового младенца. Очевидно, что бронхиолит, или обструктивный бронхит развивается не только у детей из групп риска, но и у исходно здоровых. Возникает вопрос: каковы predisposing факторы к бронхиолиту у этих детей. Разнообразие клинических проявлений РС-инфекции у практически здоровых детей заставляет предположить у них различный иммунный ответ на инфекцию, что, в свою очередь, определяется различной экспрессией соответствующих генов. Идентификация генетических биомаркеров раз-

личной степени тяжести течения РС-вирусной инфекции является сегодня принципиально новым направлением в области иммуногенетики [7]. Потенциал этих исследований велик, прогресс в этом направлении позволит выработать новые подходы к лечению и профилактике бронхолитов у детей.

Недоношенность, хронические болезни легких и иммунодефициту обуславливают высокую заболеваемость и смертность у детей с РС-инфекцией [8, 9]. Результаты многоцентрового проспективного исследования в Германии 1999–2005 гг. показали, что из 1 658 младенцев с тяжелыми формами РСВ-инфекции 26% были недоношенными, а в их числе особенно часто — дети с хроническими болезнями легких, требующими дополнительного лечения. Смертность составила 8,6% среди новорожденных с бронхолегочной дисплазией, 1,2% среди недоношенных и 0,2% среди доношенных детей. Недоношенность, хронические болезни легких и нозокомиальные инфекции достоверно повышали риск развития осложнений, в том числе пневмонии, апноэ-брадикардии, увеличивали риск госпитализации в реанимационное отделение.

Группы риска тяжелого течения РС-вирусной инфекции изучаются сегодня в различных эпидемиологических и клинических исследованиях. На основании этих фактов во многих странах сформулированы национальные стандарты по профилактике тяжелой РСВ-инфекции в выявленных группах риска, открыто финансирование специальных программ профилактики.

Диагноз РС-вирусной инфекции

Много лет стандартом диагностики являлось определение РС-вирусов методом иммуноферментного анализа или иммунофлюоресценции в носоглоточных аспиратах. Упрощение диагностической процедуры без ущерба для ее качества всегда перспективно. Безусловно, техника сбора материала для диагностики играет не последнюю роль: аспират из носоглотки требует больше времени, больше квалификации и средств, чем мазок из глотки или сбор слюны. Попытки использовать для диагностики технически менее сложные методы показывают, что в мазках с ротоглотки или в слюне вирусы обнаруживаются значительно реже, чем в носоглоточных аспиратах: по сравнению с аспиратами, в 83 и 74%, соответственно [10]. С появлением высокочувствительной ПЦР-диагностики стало возможным использовать вместо смывов мазки из носа, ротоглотки и слюны. Таким образом, при внедрении в широкую практику ПЦР можно отказаться от использования носоглоточных аспиратов и применять неинвазивные методики забора материала для вирусологической диагностики в виде мазков из носа и глотки.

Развитие в последние десятилетия молекулярной диагностики, внедрение мультиплексной ПЦР (PCR) и особенно количественной ПЦР (qPCR) обеспечило возможность диагностировать новые вирусные инфекции, в том числе протекающие с развитием бронхолита у младенцев: HBoV (бокавирусы), hMPV (человеческий метапневмовирус), HRVC (риновирус типа C), HCoV (коронавирусы). Поскольку клинические симптомы многих респираторных вирусных инфекций похожи, единственным способом провести дифференциальную диагностику является качественная вирусологическая диагностика. В клинической и научной деятельности ПЦР позволяет генотипировать до 15 различных вирусов в одном образце материала от пациента. Возможно усовершенствование диагностики при использовании в качестве скрининга мультиплексной ПЦР (PCR), а для анализа выделенного материала — количественной ПЦР (qPCR).

Увеличение чувствительности молекулярной диагностики привело к появлению понятия «вирусная нагрузка» («viral load»), характеризующего количество вируса в плазме крови или другой жидкости. Kantola и соавт. (2008) показали, что вирусная нагрузка более 10^4 копий в 1 мл назофарингеального аспирата ассоциируется с вирусемией и серопозитивностью. Согласно исследованию Martin и соавт. (2008), тяжелая респираторная болезнь ассоциирована с более высоким содержанием вируса, более 10^5 копий/мл. Вирусная нагрузка $> 10^5$ копий/мл выявляется при наличии клинических проявлений инфекции нижних дыхательных путей. Вместе с тем, появляются данные о возможности положительной ПЦР-диагностики у обследованных без клинических симптомов [11]. В перспективе вирусологическая диагностика должна дать ответы на назревшие вопросы о значимости определения вирусной нагрузки, дифференцировании симптоматических и бессимптомных инфекций, а также о достоверности выявления вирусных микст-инфекций.

В последние годы получила широкое распространение экспресс-диагностика РС-вирусной инфекции при помощи специфических иммунохроматографических тестов. Время до получения результата вирусологического исследования в таком случае составляет от 30 до 60 мин, тогда как прямая иммунофлюоресценция требует не менее 2 ч, а ПЦР — не менее 6–8 ч. Чувствительность иммунохроматографии составляет около 80%, а специфичность — 90% [12]. Чувствительность прямой иммунофлюоресценции, для сравнения, составила 94%, а специфичность — 97%. Таким образом, учитывая реальную потребность в экспресс-диагностике РС-вирусной инфекции, в дальнейшем можно ожидать совершенствование быстрых диагностических тестов и более широкое их внедрение в клиническую практику.

Лечение острого вирусного бронхолита

Лечение вирусного бронхолита остается одной из самых горячо обсуждаемых проблем в течение последних 30 лет, однако оно практически не изменилось, несмотря на многочисленные клинические исследования (табл. 1). Интересно, что количество исследований в этой области с годами не растет, а снижается. Акценты смещаются в сторону профилактики тяжелых форм вирусных инфекций, в том числе РС-вирусного бронхолита. Терапевтические подходы принципиально различаются не только в разных странах, но и в лечебных учреждениях внутри одной страны. Отсутствие единства в этом вопросе начинается с вариативности самого понятия «бронхолит». Отсюда происходят противоречия в результатах исследований эффективности лечения и разнообразие прогнозов болезни. Поскольку директивный подход в разрешении подобных разногласий вряд ли возможен, для клиницистов предлагается общий алгоритм принятия решения [13]:

при РС-вирусном бронхолите у младенцев:

- убедитесь в доказанной эффективности используемых лекарств;
- оценивайте, насколько Ваше лечение уменьшает:
 - выраженность симптомов;
 - стоимость лечения;
 - осложнения;
- учитывайте низкую частоту бактериальной ко-инфекции.

Используйте эту стратегию для изменения повседневной клинической практики.

Оценка респираторного статуса, измерение оксигенации крови и необходимая оксигенотерапия должны проводиться у больного с бронхолитом, прежде всего, в случае очевидного респираторного дистресса, вне зависи-

мости от завершенности остального обследования [14]. Гидратация и нутритивный статус также оцениваются при поступлении ребенка, и решение о необходимости инфузии жидкости или энтеральном зондовом питании принимается на первом этапе обследования. К этому остается добавить такое симптоматическое лечение, как жаропонижающие мероприятия и санация дыхательных путей от назальной слизи. Все остальные терапевтические воздействия при бронхiolите показывают противоречивые результаты.

В большинстве случаев младенцы с бронхiolитом получают бронхiolитическую терапию. При этом используются чаще всего сальбутамол (Альбутерол) и адrenaлин (Эпинефрин). Исследования в их пользу перевешивают данные о неэффективности [15–17]. Нет отчетливых данных об эффективности при бронхiolите системных глюкокортикостероидов, в частности, преднизолона и дексаметазона, а также ингаляционных глюкокортикостероидов (будесонида) [18, 19].

Заслуживает внимания проведенное недавно многоцентровое контролируемое исследование, включавшее 800 детей в возрасте от 5 нед до 12 мес с бронхiolитом [20]. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от проводившегося лечения: 1) адrenaлин (ингаляции) + дексаметазон (внутри); 2) адrenaлин (ингаляции) + плацебо (внутри); 3) плацебо (ингаляции) + дексаметазон (внутри); 4) плацебо (ингаляции) + плацебо (внутри). Адrenaлин по 3 мл в растворе 1:1000 дети получали в небулайзерных ингаляциях 2 раза в день, дексаметазон — 6 дней (одна доза из расчета 1 мг/кг в первый день, из расчета 0,6 мг/кг в последующие 5 дней). Критерием эффективности рассматривалась необходимость в госпитализации пациентов в стационар в течение 7 дней. Исследование показало, что в группе 1 риск госпитализации в течение 7 дней был ниже, чем в трех других группах, однако с поправками на множественное сравнение результат был признан недостоверным, при $p = 0,07$. Подчеркивается отсутствие побочных эффектов лечения, несмотря на высокие дозы дексаметазона и адrenalina. Интересно отметить, что дети, получавшие дексаметазон, в 10 раз дольше выделяли РС-вирус после выздоровления.

Приблизительно 8% госпитализированных по поводу РС-вирусного бронхiolита детей нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Показания к ИВЛ возникают в случае развития повторных апноэ, гиперкапнии, повышенной работы дыхания и истощения. Риск развития тяжелой дыхательной недостаточности и потребности в ИВЛ различается у детей в зависимости от исходного состояния здоровья (табл. 2) [21]. Сегодня широко обсуждаются возможности интенсивного лечения таких пациентов с использованием эффективных неинвазивных методик вентиляции.

Таблица 1. Лечение вирусного бронхiolита — 2009 г.

Целенаправленное воздействие на вирус - Противовирусные средства - Антитела
Противовоспалительное лечение - Ингаляционные глюкокортикостероиды - Антагонисты лейкотриеновых рецепторов
Симптоматическое лечение - Увлажненный кислород - Удаление назальной слизи - Нормализация температуры тела - Регидратация оральная и парентеральная - Бронхiolитики

Проспективное исследование показало эффективность неинвазивной назальной вентиляции в режиме постоянно повышенного давления (CPAP — Continuous Positive Airway Pressure) для купирования симптомов респираторного дистресса у 12 пациентов младше 3-х мес с РСВ-бронхiolитом [22]. Все дети были направлены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с показателем pCO_2 более 50 мм рт. ст. Средняя продолжительность пребывания в ОРИТ составила 7 дней, интубации не потребовалось ни у кого из этих больных. Вентиляция CPAP может рассматриваться как адекватный способ лечения наиболее тяжелых пациентов с бронхiolитом, но для окончательных выводов требуются рандомизированные исследования.

Не менее половины детей, госпитализирующихся с РС-вирусной инфекцией, получают антибиотики, несмотря на то, что частота вторичной бактериальной инфекции у этих пациентов не превышает 1%. Угроза бактериальной инфекции существует в основном у детей с сопутствующей патологией, прежде всего, у пациентов с врожденными пороками сердца.

Анализ литературы показывает, что антибиотики назначаются детям с бронхiolитами в 34–99% случаев [23]. Опубликованные результаты рандомизированных исследований этой проблемы вообще единичные: за период с 1960 по 2007 гг. в международной базе данных находится только одно (!) рандомизированное исследование о пользе антибиотиков при бронхiolите [24]. Проведенное недавно плацебо-контролируемое испытание эффективности азитромицина в дозе 10 мг/кг в сут у детей младше 24 мес с РС-вирусным бронхiolитом не выявило преимуществ в купировании симптомов и продолжительности госпитализации на фоне антибактериальной терапии [25].

В некоторых странах в стандартах лечения РС-вирусной инфекции остается рибавирин — противовирусный пре-

Таблица 2. Потребность в реанимации и искусственной вентиляции легких у детей с тяжелым течением РСВ-бронхiolита [21]

Госпитализация в реанимацию	Группы детей в зависимости от степени риска	Потребность в искусственной вентиляции легких
4–15%	Исходно здоровые дети	1–5%
10–40%	< 36 недель гестации	8–27%
20%	32–35 недель гестации	7%
27%	Бронхолегочная дисплазия, < 32 недель гестации	100%
33%	Врожденные пороки сердца	19%

парат с весьма неоднозначной клинической репутацией. Продолжаются исследования эффективности рибавирина, и опубликованы данные о снижении риска развития бронхиальной астмы и аллергической сенсибилизации после перенесенной РС-инфекции, леченной рибавирином [26].

Прогноз РС-вирусной инфекции

Вопрос о роли вирусной инфекции в этиологии и патогенезе бронхиальной астмы, развитии гиперреактивности бронхов находится в центре внимания специалистов уже не один десяток лет. Тем не менее он актуален и сегодня. Почти половина всех исследований в области РС-вирусной инфекции у детей раннего возраста посвящена ее последствиям в отдаленном периоде. Известно, что респираторные инфекции практически любой вирусной этиологии в раннем возрасте могут сопровождаться бронхообструктивным синдромом. Существует мнение, что они способствуют аллергической сенсибилизации детей, имеющих наследственную предрасположенность к атопии.

РС-вирусная инфекция не сопровождается грубыми морфологическими изменениями легких типа пневмосклероза. Однако перенесенный РСВ-бронхиолит или бронхит оставляет после себя бронхиальную гиперреактивность, способствующую развитию обструктивных эпизодов при последующей острой респираторной инфекции. Даже у здоровых взрослых людей повышенная чувствительность бронхов снижается только через 4–6 нед после перенесенной ОРВИ (А. Т. Aquilina et al., 1981). Очевидно, что часто болеющий ребенок имеет больший риск развития повторного обструктивного бронхита. Здесь закономерен вопрос: а имеет ли он повышенный риск заболеть бронхиальной астмой?

Мета-анализ результатов 10 проспективных исследований показывает, что через 5 лет после РС-вирусного бронхиолита страдают повторными обструктивными бронхитами, тогда как в группе сравнения таких только 11% ($p < 0,001$) [27]. Однако эти различия исчезают через 10 лет.

Одним из классических считается шведское исследование (табл. 3) взаимосвязи РС-вирусного бронхиолита и развития бронхиальной астмы, проведенное N. Sigurs и соавт. (2005). Сравнивалась частота симптомов астмы в катамнезе у 47 детей, перенесших РСВ-бронхиолит, и у 93 младенцев контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу [28]. В этом исследовании пациенты были повторно обследованы в возрасте 1, 3, 7 и 13 лет. Частота бронхиальной астмы в группе детей, перенесших бронхиолит, составляла 30%, тогда как в группе сравнения — всего лишь 3%. В возрасте 3-х лет в группе РСВ-бронхиолита частота рецидивирующего обструктивного бронхита составила 40%, диагностированной бронхиальной астмы — 23%, а в группе сравнения — 9 и 1%, соответственно. РС-вирусный бронхиолит был назван самым значимым независимым фактором риска развития бронхиальной астмы (OR: 12,7).

Следует отметить, что в это исследование были включены дети из группы риска по развитию атопии и астмы.

Другое важное проспективное исследование, включавшее когорту из 1 200 детей, наблюдавшихся с рождения без учета факторов риска, выявило отчетливую связь РСВ-инфекции в раннем возрасте и рецидивов бронхиальной обструкции в дальнейшем [29].

Когортное исследование COAST (2005), включавшее 285 детей из группы риска по развитию аллергических болезней, показало, что в развитии рецидивов бронхиальной обструкции не меньшую роль, чем РС-вирус, могут играть другие респираторные вирусы [30]. Риск развития рецидивирующего обструктивного бронхита после РС-вирусного бронхиолита составлял 3,0, после риновирусного бронхита или бронхиолита — 10,0 (!), а после любого другого вирусного бронхиолита — 3,9. Если же ребенок перенес на первом году жизни любую вирусную респираторную инфекцию в тяжелой форме, но без бронхообструктивного синдрома, риск рецидивирования синдрома бронхиальной обструкции в дальнейшем составлял 3,6. Таким образом, РС-вирус был фактически лишен статуса главного «астмогенного» вируса. В дальнейшем эти данные были неоднократно подтверждены. М. Kusel и соавт. (2007) показали, что любая вирусная инфекция нижних дыхательных путей, фебрильная или афебрильная, с бронхиальной обструкцией или без нее, перенесенная в первый год жизни, ассоциируется с рецидивами бронхообструктивного синдрома в возрасте 5 лет, но не с атопией в дальнейшем [31].

РС-вирусный бронхиолит развивается у детей первого года жизни чаще, чем бронхиолит другой вирусной этиологии. Но если на первом году жизни ребенок переносит риновирусный бронхиолит, то рецидивировать бронхообструктивный синдром у него будет значительно с большей вероятностью, чем у младенца, перенесшего тяжелую РС-инфекцию [5]. У этих же детей диагноз бронхиальной астмы в дальнейшем также более вероятен, чем у детей, не болевших вирусными респираторными инфекциями с поражением нижних дыхательных путей или бронхообструктивным синдромом. В этой связи активно обсуждается гипотеза «параллельности» или «последовательности» развития рецидивирующего обструктивного бронхита на фоне вирусных инфекций у детей раннего возраста (рис. 2). Весьма вероятно, что не вирусная инфекция, перенесенная в раннем возрасте, обуславливает рецидивирующую или хроническую патологию дыхательных путей, а уже сам факт тяжелого течения вирусной инфекции в первые годы жизни свидетельствует о предрасположенности ребенка к этой патологии.

Профилактика РС-вирусной инфекции у детей

РС-вирусная инфекция наиболее тяжело протекает у детей первых двух лет жизни. В этот же период воз-

Таблица 3. Частота атопии в возрасте 13 лет у детей, перенесших на первом году жизни тяжелый РСВ-бронхиолит, и в группе сравнения (Sigurs N. и соавт., 2005)

	РСВ-бронхиолит $n = 47$	Контроль $n = 93$	p
Бронхиальная астма / рецидивирующий бронхит	43%	8%	$< 0,001$
Аллергический риноконъюнктивит	39%	15%	$< 0,001$
Аллергическая сенсибилизация (КПТ)	50%	28%	0,022
IgE в сыворотке	45%	26%	0,038



ООО "Эбботт Лэбораториз"
115114, Москва,
Дербеневская набережная, д. 11, офис 409
Тел.: +7 (495) 258 42 70, Факс: +7 (495) 258 42 71

PR-RU-ABB-SYN -11 (09/09)



Abbott
A Promise for Life

Рис. 2. Рецидивы бронхиальной обструкции после РС-вирусного бронхолита: следствие или тот же симптом?

Гипотеза «последовательности»	Гипотеза «параллельности»	
Исходно здоровый ребенок ↓ Вирусный бронхолит ↓ Рецидивы бронхиальной обструкции	Исходно существующая предрасположенность ↓	
	Вирусный бронхолит	Рецидивы бронхиальной обструкции

возрастной период хотя бы у наиболее незащищенных маленьких пациентов из групп риска могла бы серьезно снизить частоту тяжелых форм инфекции, а вместе с тем частоту госпитализаций и смертность. Разработанные ранее вакцины против РС-вирусной инфекции оказались недостаточно эффективными, от них пришлось отказаться. Затем появились рибавирин и поликлональный внутривенный анти-РСВ иммуноглобулин. Сегодня в профилактике тяжелых форм РС-инфекции сделан новый шаг, создан принципиально новый класс препаратов, моноклональные антитела против РС-вируса. Первое поколение этих препаратов уже эффективно используется у пациентов групп риска много лет, фактически являясь сезонной пассивной иммунизацией этих детей. Новые поколения препаратов на основе моноклональных антител к РС-вирусу, вероятно, смогут использоваться не только для профилактики, но и для лечения тяжелой РС-вирусной инфекции. Еще более отдаленную перспективу представляют лекарства на основе коротких интерферирующих РНК (siRNA) со специфической анти-РСВ активностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hall C.B. et al. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus // N. Engl. J. Med. — 2001. — V. 344. — P. 1917–1928.
- Murata Y. Respiratory syncytial virus infection in adults // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2008. — V. 14 (3). — P. 235–240.
- Hall C.B., Weinberg G.A., Iwane M.K. et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children // N. Engl. J. Med. Feb. — 2009. — V. 360 (6). — P. 588–598.
- Kusel M., de Klerk N., Holt P. et al. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2006. — V. 25. — P. 680–686.
- Valkonen H., Waris M., Ruohola A. et al. Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: a 3-year follow-up // Allergy. — 2009. — V. 64. — P. 1359–1365.
- Rudan I. et al. Bull // WHO. — 2008. — V. 65 (5). — P. 408.
- Mejias A. Biomarkers and RSV disease severity. Global Experts' Meeting on Respiratory Viruses, 2009. — Abstracts' book.
- Kerr M. Even Mild Prematurity Increases Risk for Severe RSV Infection Pediatric Academic Societies (PAS) 2009 Annual Meeting: Abstract 5418.6. — Presented May 3, 2009.
- Simon A., Ammann R.A., Wilkesmann A. et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalised premature infants: results from a prospective German multicentre database // Eur. J. Pediatr. — 2007. — V. 166. — P. 1273–1283.
- Robinson J.L., Lee B.E., Kothapalli S. et al. Use of throat swab or saliva specimens for detection of respiratory viruses in children // Clin. Infect. Dis. — 2008. — V. 46. — P. 61–64.
- Jartti T., Lehtinen P., Vuorinen T., Ruuskanen O. Bronchiolitis: Age and Previous Wheezing Episodes Are Linked to Viral Etiology and Atopic Characteristics // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2009. — V. 28 (4). — P. 311–317.
- Aslanzadeh J., Zheng X. et al. Prospective evaluation of rapid antigen tests for diagnosis of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infection // J. Clin. Microbiol. — 2008. — V. 46. — P. 1682–1685.
- Mitchell L. Treatment of RSV bronchiolitis: drugs, antibiotics // Ped. Resp. Rev. — 2009. — V. 10, Suppl. 1. — P. 14–15.
- Unger S., Cunningham S. Effect of oxygen supplementation on length of stay for infants hospitalized with acute viral bronchiolitis // Pediatrics. — 2008. — V. 121. — P. 470–475.
- Schindler M. Do bronchodilators have an effect on bronchiolitis? // Crit. Care. — 2002. — V. 6. — P. 111–112.
- Wainwright C., Altamirano L., Cheney M. et al. A multicenter, randomized, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis // N. Engl. J. Med. — 2003. — V. 349. — P. 27–35.
- Walsh P., Caldwell J., McQuillan K. et al. Comparison of nebulized epinephrine to albuterol in bronchiolitis // Acad. Emerg. Med. — 2008. — V. 15. — P. 305–313.

возрастной период хотя бы у наиболее незащищенных маленьких пациентов из групп риска могла бы серьезно снизить частоту тяжелых форм инфекции, а вместе с тем частоту госпитализаций и смертность. Разработанные ранее вакцины против РС-вирусной инфекции оказались недостаточно эффективными, от них пришлось отказаться. Затем появились рибавирин и поликлональный внутривенный анти-РСВ иммуноглобулин. Сегодня в профилактике тяжелых форм РС-инфекции сделан новый шаг, создан принципиально новый класс препаратов, моноклональные антитела против РС-вируса. Первое поколение этих препаратов уже эффективно используется у пациентов групп риска много лет, фактически являясь сезонной пассивной иммунизацией этих детей. Новые поколения препаратов на основе моноклональных антител к РС-вирусу, вероятно, смогут использоваться не только для профилактики, но и для лечения тяжелой РС-вирусной инфекции. Еще более отдаленную перспективу представляют лекарства на основе коротких интерферирующих РНК (siRNA) со специфической анти-РСВ активностью.

- Corneli H., Zorc J., Mahajan P. et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis // N. Engl. J. Med. — 2007. — V. 357. — P. 331–339.
- Teeratakulpisarn J., Limwattananon C. et al. Efficacy of dexamethasone injection for acute bronchiolitis in hospitalized children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Pediatr. Pulmonol. — 2007. — V. 42. — P. 433–439.
- Plint A., Johnson D., Patel H. et al. Epinephrine and Dexamethasone in children with bronchiolitis // N. Engl. J. Med. — 2009. — V. 360. — P. 2079–2089.
- Greenough A. Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO // Ped. Resp. Rev. — 2009. — V. 1, Suppl. 10. — P. 26–28.
- Cambronie G., Milesi C., Jaber S. et al. Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis // Intensive Care Med. — 2008. — V. 34. — P. 1865–1872.
- Spurling G., Fonseka K., Doust J. et al. Antibiotics for bronchiolitis in children // Cochrane Database Syst Rev. — CD005189. — 2007.
- Field C., Connolly J., Murtagh G. et al. Antibiotic treatment of epidemic bronchiolitis — a double-blind trial // British Medical Journal. — 1966. — V. 1. — P. 83–85.
- Kneyber M.C., van Woensel J.B., Uijtendaal E. et al. Azitromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial virus lower tract disease: a randomized equivalence trial // Pediatr. Pulmonol. — 2008. — V. 43. — P. 142–149.
- Chen C.H., Lin Y.T., Yang Y.H. et al. Ribavirin for respiratory syncytial virus bronchiolitis reduced the risk of asthma and allergen sensitization // Pediatr. Allergy Immunol. — 2008. — V. 19. — P. 166–72.
- Kneyber M., Steyerberg E., de Groot R. et al. Long-term effects of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review // Acta Paediatr. — 2000. — V. 89. — P. 654–660.
- Sigurs N., Gustafsson P., Bjarnason R. et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — V. 171. — P. 137–141.
- Stein R., Wright A., Morgan W. et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years // Lancet. — 1999. — V. 354. — P. 541–545.
- Lemanske R.F., Jackson D.J., Gangnon R.E. et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — V. 116. — P. 571–577.
- Kusel M.M., de Klerk N.H., Kebabdz T. et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — V. 119. — P. 1105–1111.