

Л.Л. Нисевич¹, Е.В. Середа¹, Н.С. Селютина², О.В. Кригер², И.Н. Никищев², Н.Л. Агошкова²¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² 2-е танатологическое отделение Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения Москвы

Вирусные инфекции у детей с муковисцидозом

Контактная информация:

Нисевич Лика Львовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лабораторного отдела НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-50

Статья поступила: 22.10.2010 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

В статье представлены результаты изучения показателей противовирусного иммунитета у больных муковисцидозом. Выявлены значительный дефицит антителообразования по отношению к ряду антигенно-неродственных вирусов — возбудителей острых респираторных инфекций — *Mycoplasma pneumoniae*, существенно более низкие показатели специфического клеточного противовирусного иммунитета, массивная пролонгированная вирусемия. Вирусы, вызывающие обострение бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом, нередко обнаруживаются в крови и при наступлении ремиссии. У больных муковисцидозом выявлен искаженный иммунный ответ на вирусную инфекцию, что обуславливает патогенез частых, длительно и тяжело протекающих рецидивов болезни. Улучшить состояние детей групп риска позволяет использование пассивной иммунизации — моноклональных антител.

Ключевые слова: муковисцидоз, противовирусный иммунитет, вирусемия.

Муковисцидоз (МВ) — наследственная полиорганная патология, характеризующаяся поражением экзокринных желез жизненно важных органов с нарушением функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, имеющая обычно тяжелое течение и прогноз. При легочной форме МВ повышенная вязкость бронхиального секрета приводит к развитию мукостаза и закупорке мелких бронхов и бронхиол, что способствует развитию эмфиземы, формированию ателектазов, появлению признаков хронического бронхита с развитием бронхоэктазов и диффузного пневмосклероза. У детей раннего возраста в патологический процесс вовлекается паренхима легких, что приводит к развитию тяжелой, затяжной пневмонии со склонностью к абсцедированию и деструкции.

Исследования по изучению связи ОРВИ с обострением МВ начались с 70-х годов прошлого столетия. Было установлено, что в 30–80% случаев присоединению бактериальной инфекции и обострению хронического

бронхолегочного процесса предшествуют ОРВИ с поражением нижних дыхательных путей [1–3]. N. F. Petersen и соавт. [4] показали существенную роль респираторно-синцициальной вирусной (РСВ) инфекции в обострении бронхолегочного процесса у больных МВ, особенно у детей первых двух лет жизни. P. F. Wright и соавт. [2], кроме РС вируса, отметили существенную роль гриппа в обострении МВ, а M. B. Mearns [3] установила значительную роль микоплазменной и хламидийной инфекций в обострении МВ у детей. Нам не удалось выявить преимущественной роли того или иного возбудителя ОРВИ в обострении МВ [5].

К настоящему времени в литературе накопилось достаточное количество убедительных данных о связи ОРВИ с обострением МВ [6–8]. Было установлено, что у больных МВ респираторная инфекция в 4 раза чаще, чем у детей контрольной группы, приводит к поражению нижних отделов дыхательных путей, требующему госпитализации; при этом сниженная функциональная актив-

L.L. Nisevich¹, E.V. Sereda¹, N.S. Selyutina², O.V. Kriger², I.N. Nikishtsev², N.L. Agoshkova²¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow² Bureau of the Forensic Department of Health in Moscow, Russia

Viral infections in children suffered from cistic fibrosis

Results of study of antiviral immunity indicators in patients with mucoviscidosis were presented. A significant antibody deficiency against a number of antigenically unrelated viruses — acute respiratory pathogens and *Mycoplasma pneumonia*, significantly lower levels of specific cellular antiviral immunity, massive prolonged viremia was identified. Viruses that cause exacerbation of bronchopulmonary process in patients with mucoviscidosis often continue to be detected in blood and in remission. In patients with mucoviscidosis a perverted immune response to viral infection has been revealed.

Key words: mucoviscidosis, antiviral immunity, viremia.

ность легких у больных МВ может сохраняться в течение нескольких месяцев [8]. По мнению авторов, по тяжести поражения нижних дыхательных путей больные с МВ могут быть сопоставимы с больными бронхолегочной дисплазией (БЛД).

В условиях мукостаза и бронхиальной обструкции у детей с МВ уже в течение первого года жизни или позднее (часто на фоне вирусной инфекции, снижающей эффективность локальных механизмов противомикробной защиты) в нижние отделы респираторного тракта проникает большое количество различных патогенных микроорганизмов: патогенный золотистый стафилококк, гемофильная и синегнойная палочки [9]. Развитие бактериальной инфекции значительно осложняет течение патологического процесса.

Несмотря на единодушное мнение авторов о значительной роли респираторных вирусных инфекций в обострении МВ, в доступной литературе практически отсутствуют данные о состоянии противовирусного иммунитета у больных МВ.

Цель исследования — изучить показатели противовирусного иммунитета у больных муковисцидозом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С помощью вирусологических и серологических методов были обследованы больные МВ со смешанной и легочной формами в состоянии ремиссии, при обострении и на фоне присоединения интеркуррентных ОРВИ. В качестве группы сравнения (условно контрольная группа) использовали результаты обследования детей с ОРВИ без какой-либо хронической бронхолегочной патологии. Дети с ОРВИ обследовались преимущественно дважды: при первых признаках инфекции и спустя 2–3 недели от начала болезни. Мазки из носоглотки исследовали в реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) с сыворотками, содержащими антитела к вирусам гриппа H1N1, В, парагриппозным вирусам 1, 2, 3-го серотипов, аденовирусам десяти наиболее распространенных серотипов, объединенных в 3 пула, РС вирусу. Сыворотки крови исследовали в РТГА (реакция торможения гемагглютинации) и РСК (реакция связывания комплемента) с антигенами вирусов гриппа серотипов H1N1, В и С, парагриппозных вирусов 1, 2, 3-го серотипов и Сендай (выделенному в Японии в 1952 г.) и антигеном *Mycoplasma pneumoniae*. Контрольные группы подбирали методом случайной выборки соответственно количественному представительству детей с МВ по возрасту и полу с учетом года и сезона обследования.

Из сгустков крови после отсасывания сыворотки готовили 50% суспензию, которой заражали перевиваемую культуру клеток, выращенную на покровных стеклах. Исследование проводили классическим вирусологическим методом (2–3 слепых пассажа) с последующей идентификацией выделенных цитопатических агентов в реакции нейтрализации на культуре клеток и быстрым культуральным методом (БКМ) по предложенной нами методике [10]. Пролиферативную активность лимфоцитов изучали в реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на неспецифический митоген — фитогемагглютинин (ФГА) и специфический митоген — аденовирусный антиген.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием приложения программ Microsoft Excel 2003 и пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Описание количественных переменных проведено с помощью среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение, процентного отношения \pm стандартное отклонение. Достоверность выявленных раз-

личий определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$. Средние геометрические титры антител и доверительные интервалы, а также достоверность выявленных различий для сравниваемых групп определяли методом пробитов, используя предложенный В.Ю. Урбахом трафарет. Предварительную обработку данных и построение осуществляли по методу, описанному В.Ю. Урбахом [11]. Разница средних геометрических величин считалась значимой ($p < 0,05$), если их 95% доверительные интервалы (ДИ) не перекрывались.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели гуморального противовирусного и противомикоплазменного иммунитета были изучены у больных МВ в возрасте от 3 мес до 7–14 лет. В качестве сравнения были использованы результаты серологического обследования детей контрольной группы того же возраста. Всего в серологических реакциях было исследовано 204 пробы крови от 72 больных МВ и 3278 сывороток крови от 1555 детей контрольной группы.

Известно, что с возрастом уровень антител к вирусным антигенам и *M. pneumoniae* изменяется. В связи с этим была изучена динамика показателей нормального гуморального иммунного ответа на вирусную и микоплазменную инфекцию у детей контрольной группы в следующих возрастных группах: 3–6 мес, 6–11 мес; далее — на каждый год жизни ребенка до 14 лет. Определяли частоту обнаружения антител, средний геометрический титр антител и частоту обнаружения антител в относительно высоких титрах к различным возбудителям. В разработку не были включены данные о частоте обнаружения, средних геометрических титров антител и частоте обнаружения антител в относительно высоких титрах по отношению к вирусу гриппа типа А из-за его антигенной изменчивости. Вирусы гриппа типов В и С в антигенном отношении являются более стабильными. Исследование сывороток крови на наличие антител к вирусу гриппа H1N1 использовали при изучении этиологии респираторного заболевания по сероконверсии антител к возбудителю.

Несмотря на частые ОРВИ в анамнезе, антитела к ряду использованных в исследовании антигенов у больных МВ появлялись в более позднем возрасте, чем у детей контрольной группы. Так, антитела к РС вирусу и вирусу парагриппа Сендай появлялись у больных МВ после первого года жизни; антитела к вирусу гриппа типа С и вирусу парагриппа второго типа (ПГ2) впервые были зарегистрированы в пять лет, а к вирусу парагриппа 1 типа (ПГ1) — только в шесть лет. При этом частота обнаружения антител почти ко всем использованным в исследовании антигенам во всех возрастных группах у больных МВ была существенно ниже, чем у детей контрольной группы. Лишь к двум из 9 антигенов — вирусу гриппа типа С и ПГ2 в группе детей старше 9 лет частота обнаружения антител у больных МВ не отличалась от таковой у детей контрольной группы. Таким образом, из 29 показателей частоты обнаружения антител к различным возбудителям в разных возрастных группах 27 (93,1%) оказались значительно ниже, чем у детей контрольной группы. Частота обнаружения антител является показателем инфицированности или встречи с возбудителем, что не всегда отражает состояние гуморального противовирусного иммунитета, а в данном случае этот показатель абсолютно не соответствовал частым ОРВИ, перенесенными больными МВ. Более информативными являются показатели среднего уровня антител и вероятность обнаружения антител в относительно высоких титрах.

В связи с более поздним появлением антител к большинству антигенов у больных МВ мы были вынуждены отказаться от принятого традиционного распределения больных по возрастным группам. Проанализировав погодную динамику показателей к каждому из использованных агентов, мы объединили детей с МВ по возрастам, в которых показатели гуморального противовирусного иммунитета были относительно сходными. На рис. представлены средние геометрические титры антител к антигенам респираторных вирусов и *M. pneumoniae*.

Анализ полученных результатов показал, что продукция антител в относительно высоких титрах у больных МВ была значительно менее интенсивной у детей раннего и дошкольного возраста ко всем использованным в исследовании антигенам. У детей школьного возраста показатели частоты обнаружения антител в высоких титрах сравнивались с таковыми у детей контрольной группы к вирусу гриппа С только после 8 лет, а к парагриппу 2-го серотипа — после 9 лет.

Таким образом, у больных МВ выявлен существенный дефицит антителообразования к подавляющему большинству антигенно-неродственных вирусов и *M. pneumoniae*, частично компенсированный к 8–9-летнему возрасту. Одной из причин такого снижения ряда показателей гуморального противовирусного иммунитета могли быть частые ОРВИ.

Для оценки состояния клеточного иммунитета в РБТЛ была изучена пролиферативная активность лимфоцитов при стимуляции их неспецифическим и специфическим митогенами (фитогемагглютинин (ФГА) и аденовирусный антиген). Всего было исследовано 42 пробы крови от 30 больных МВ и 85 проб крови от 72 детей контрольной группы (с ОРВИ). Количество трансформированных в бласты клеток при стимуляции их ФГА колебалось от 6 до 85% у больных муковисцидозом и от 14 до 92% — у детей контрольной группы. Средние относительные показатели РБТЛ на ФГА и показатели РБТЛ выше среднего уровня у больных МВ были незначительно ниже, чем у детей контрольной группы ($p > 0,05$). Количество проб с очень низкими показателями РБТЛ на ФГА (ниже 30%) составило 19% у больных МВ (почти в пятой части всех исследованных проб крови). У детей контрольной группы низкие показатели РБТЛ на ФГА были выявлены только в $3,5 \pm 1,9\%$ ($p < 0,02$).

Особенность специфической РБТЛ заключается в том, что специфический ответ лимфоцитов появляется после стимуляции определенным антигеном. Поскольку количество лимфоцитов — носителей специфической информации, способных реагировать на один антиген ограничено, в ответ на вирусный антиген в бласты может трансформироваться значительно меньшее количество клеток, чем на неспецифические митогены. При стимуляции лимфоцитов аденовирусным антигеном положительная РБТЛ была выявлена примерно в половине исследованных проб крови у больных МВ (47,5%) и у детей контрольной

группы (50,5%). Это свидетельствует о том, что больные сравнимых групп практически с одинаковой частотой встречались с аденовирусами. Однако уровень реакции на специфический антиген (или выраженность реакции) оказался различным. У больных МВ как абсолютное количество, так и относительное количество бластных клеток при стимуляции их аденовирусным антигеном оказалось в 4,8–5,5 раза достоверно меньше, чем у детей контрольной группы ($p < 0,001$). Относительно высокие показатели РБТЛ на аденовирусный антиген у больных МВ также выявлялись существенно реже, чем у детей контрольной группы (10 и 65%; $p < 0,001$). Таким образом, пролиферативная функция Т лимфоцитов даже при стимуляции их специфическим антигеном оказалась сниженной.

Обнаружение вирусов в крови больных в начале острого инфекционного заболевания является закономерностью и связано с фазой инфекционного процесса. Как правило, вирусы, обнаруживаемые в крови в остром периоде болезни, к 10–14-му дню элиминируют из организма. Более длительное обнаружение вирусов в крови может свидетельствовать о персистенции возбудителя в пораженном органе. Для подтверждения этого предположения мы провели исследование по изучению вирусемии у детей с атаксией-телеангиэктазией (АТ) [10].

Особый интерес к больным АТ был обусловлен тем, что вследствие врожденного иммунодефицитного состояния у этих детей имеет место повышенная восприимчивость к различным вирусным инфекциям. Частые инфекции респираторного тракта у этих больных приводят к хроническому поражению нижних дыхательных путей. Анализ показал, что вирусы в крови детей с АТ выявляются почти в 2,5 раза чаще (87 и 34,9%; $p < 0,001$), а два и более возбудителя в одной пробе крови — в 4,3 раза чаще (27,5 и 6,4%; $p < 0,01$), чем у детей контрольной группы. Повторно те же возбудители выявлялись у больных АТ в 4 раза чаще ($p < 0,001$). Таким образом, мы показали, что массивная пролонгированная вирусемия является одним из маркеров недостаточности клеточного противовирусного иммунитета, ответственного за элиминацию возбудителя из организма.

Вирусемия была изучена в динамике у 47 больных МВ (142 пробы крови) и 83 детей контрольной группы (139 проб крови) (табл.).

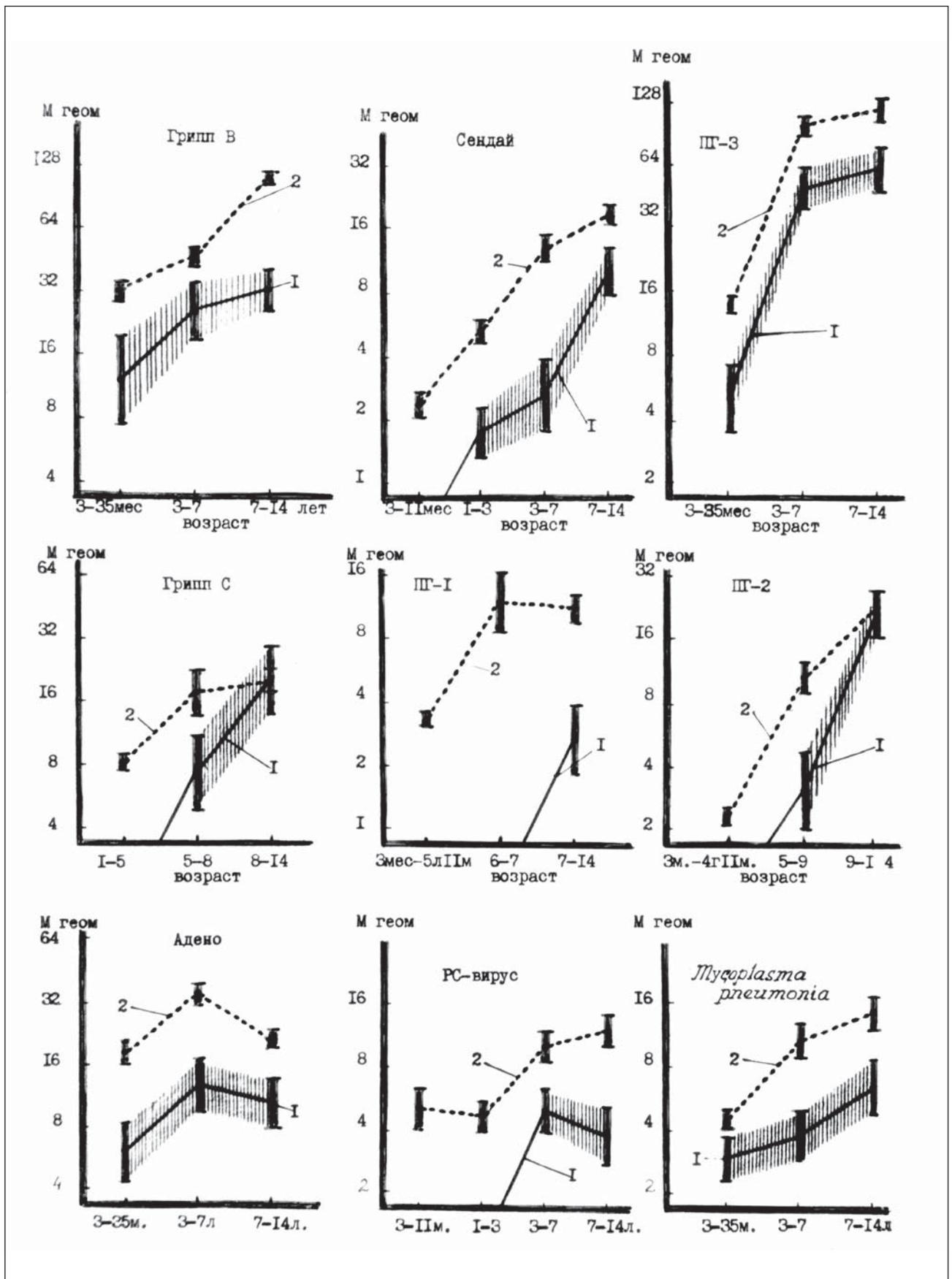
Анализ показал, что у больных МВ респираторные вирусы в крови обнаруживались в два раза чаще, чем у детей контрольной группы ($p < 0,05$). При пересчете на число исследованных проб крови различие также было существенным. Два и более возбудителя в одной пробе крови выявлялись у больных МВ в два раза чаще, но разница была незначимой. Вероятность повторного обнаружения в крови одних и тех же возбудителей была изучена у 46 больных МВ, обследованных с интервалом от нескольких дней до нескольких месяцев. Из табл. видно, что антигены одних и тех же вирусов повторно выявляются в крови больных МВ в 4 раза достоверно чаще,

Таблица. Частота выявления вирусов-возбудителей ОРВИ в крови больных муковисцидозом (в %)

Заболевание	Число детей, в крови которых обнаружены вирусы	Число проб крови с выявленными вирусами	Выявление 2 и более возбудителей	Число больных с повторно выявленными вирусами	Повторное выявление 2 и более возбудителей
Муковисцидоз	70,2*	56,3*	12,0	54,3**	10,9***
ОРВИ	34,9	25,9	6,5	13,3	0

Примечание. * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,05$.

Рис. Средние геометрические титры антител у больных муковисцидозом



Примечание. М геом. — величина, обратная среднему геометрическому титру антител; 1 (заштрихованная линия) — М геом. и доверительный интервал у больных муковисцидозом; 2 (пунктирная линия) — М геом. и доверительный интервал у детей контрольной группы.

чем у детей контрольной группы. При обследовании детей контрольной группы через 2–3 недели от начала болезни ни в одном случае не было выявлено 2 возбудителя в одной пробе. У больных МВ два и более возбудителя в одной пробе обнаруживались в 10,9% ($p < 0,05$) случаев. Мы выявляли микст-инфекцию как при первичном исследовании, так и в случаях присоединения интеркуррентной респираторной инфекции, когда возбудитель предыдущей респираторной инфекции еще не был элиминирован из организма.

Средняя продолжительность вирусемии у больных МВ составила $51,9 \pm 9,8$ дней, а у детей контрольной группы — $13,0 \pm 4,0$ дня, то есть в 3,5 раза больше ($p < 0,01$). Вирусы, обнаруженные у больных МВ повторно (в том числе и 2 возбудителя в одной пробе), сохранялись в организме иногда на протяжении 3,5–5 месяцев (срок наблюдения), и лишь в отдельных случаях мы наблюдали элиминацию возбудителя из организма. В то же время только у одного ребенка с бронхопневмонией из группы сравнения РС вирус повторно обнаруживался в течение месяца в трех пробах крови. При этом в последующих двух пробах крови этот вирус больше не определялся, что дает основание полагать, что вирус элиминировал из организма.

Заслуживает внимания следующий факт: при различных хронических бронхолегочных болезнях и бронхиальной астме в периоде обострения антигены возбудителей респираторных инфекций выявлялись в 2,5–3 раза достоверно чаще, чем в ремиссии. У больных МВ при обострении вирусы также выявлялись в крови на 20% чаще, чем в ремиссии, но различие было незначимым ($p > 0,05$). Нередко вирусы, выявляемые у этих больных в период обострения, продолжали выявляться и в период наступления ремиссии [12]. Аналогичные результаты были получены и у детей с первичным иммунодефицитным состоянием (АТ): частота выявления возбудителей ОРВИ была практически одинаковой при обострении бронхолегочного процесса и на фоне ремиссии.

По данным нашего наблюдения, у больных МВ практически каждая острая респираторная инфекция сопровождалась обострением бронхолегочного процесса, протекающего по типу диффузного гнойного эндобронхита или тяжелой пневмонии, нередко с абсцедированием и значительным ухудшением легочной функции. По-видимому, персистенция в организме больных МВ вирусов, обладающих тропизмом к тканям дыхательных путей, является ведущим патогенетическим фактором частых, длительно и тяжело протекающих рецидивов болезни.

Нам не удалось выявить связи повторного обнаружения вирусов в крови больных МВ с уровнем антител к данным патогенам. Длительное повторное обнаружение тех же возбудителей наблюдалось как на фоне относительно высоких титров антител к этим возбудителям, так и в случаях полного отсутствия антител к выявленным агентам. Полученные данные дают основание предположить в одних случаях активацию эндогенной вирусной инфекции (персистенция в пораженном органе), в других — пролонгированную вирусную инфекцию экзогенного происхождения вследствие нарушенной элиминационной способности организма. Впрочем, в условиях пребывания больных МВ в общих палатах мы не можем полностью исключить и вероятность повторного инфицирования тем же возбудителем.

Как правило, ОРВИ сопровождается диагностическим (4-кратным или более высоким) приростом титра антител. В отдельных случаях в парных сыворотках крови при присоединении ОРВИ наблюдается диагностическое снижение исходного титра антител. Это может наблюдаться

в случаях, когда респираторные инфекции следуют одна за другой с коротким интервалом, и нормальная реакция антителообразования в ответ на вирусную инфекцию нарушается. Анализ характера сероконверсии показал, что у подавляющего большинства детей контрольной группы (86%) определяется диагностический прирост титра антител к одному или двум антигенам; в 10% случаев в парных сыворотках крови определяется диагностическое снижение титра антител; в 4% — титр антител не изменяется. У больных МВ диагностический прирост титра антител был отмечен в 40,2% случаев, то есть значительно реже, чем у детей контрольной группы ($p < 0,01$); у 42% пациентов с МВ определялось 4-кратное или более значительное снижение титра антител ($p < 0,02$); в 17,8% случаев исходный титр антител не изменился. Снижение титра антител наблюдалось у больных МВ при наличии клинических признаков ОРВИ и выявлении в мазках из носоглотки антигенов возбудителей ОРВИ. Полученные данные свидетельствуют о несовершенном иммунном ответе больных МВ на вирусную инфекцию и подтверждают, что частые интеркуррентные ОРВИ препятствуют нормальному иммунному ответу на вирусную инфекцию.

Что же касается этиологии ОРВИ, то, по данным большинства зарубежных авторов, в структуре ОРВИ РС вирусная инфекция занимает ведущее место [13]. В Российской Федерации распространенность РС вируса среди госпитализированных больных до 2 лет в 2008–2009 гг. была сопоставима с аналогичными показателями в других развитых странах [14]. Особенностью РСВ инфекции является высокий риск поражения нижних дыхательных путей (НДП) с вовлечением в патологический процесс мелких бронхов, бронхиол и/или легочной ткани с развитием пневмоний [15]. Наиболее тяжелое течение отмечается у детей первых двух лет жизни. Поражение нижних дыхательных путей в результате инфицирования РСВ часто требует длительной госпитализации, оксигенотерапии и механической вентиляции легких [16–18]. Стойкого иммунитета в результате инфицирования РС вирусом не возникает, поэтому возможно повторное инфицирование одним и тем же типом вируса в один и тот же сезон. По данным W.W. Thompson и соавт. [19], РСВ инфекция является основной причиной летальности детей первого года жизни. При этом РС вирус выявляется в 10 раз чаще, чем вирус гриппа.

Мы исследовали материалы аутопсии 223 случаев скоропостижной внебольничной смерти детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет. Установлено, что РС вирусная инфекция среди причин летальности детей раннего возраста играет существенную роль. В отпечатках легких антиген РС вируса был выявлен у 118 умерших (52,9%), а антигены вируса гриппа — лишь у 29 (13,2%; $p < 0,001$). Инфицирование РС вирусом во всех случаях сопровождалось поражением нижних дыхательных путей с развитием бронхитов и пневмоний и являлось непосредственной причиной смерти.

Имеются данные [20], что именно РСВ с поражением нижних дыхательных путей и ухудшением легочной функции у больных МВ является наиболее частой причиной длительной госпитализации. Среди скоропостижно скончавшихся детей было 20 детей с МВ: 18 умерших в возрасте от 17 дней до одного года и 2 ребенка — от одного года до 2 лет. 18 детей были обнаружены мертвыми в квартире, 1 ребенок умер в доме ребенка, еще 1 скоропостижно скончался в самолете. Необходимо отметить, что у всех умерших, кроме МВ, при патологоанатомическом исследовании была выявлена различная врожденная полиорганная патология, в большинстве случаев

обусловленная врожденной вирусной инфекцией. Только у одного ребенка с МВ непосредственной причиной скоропостижной смерти в возрасте 17 дней была интоксикация, развившаяся в результате пупочного сепсиса; у 19 умерших непосредственной причиной смерти была интоксикация и инфекционно-токсический шок в результате ОРВИ и вирусно-бактериальной пневмонии. В 8 случаях пневмония протекала с выраженным геморрагическим компонентом. В отпечатках легких умерших были выявлены антигены различных респираторных вирусов и *M. pneumoniae*. Мы не обнаружили существенных различий в частоте выявления РС, аденовирусов и парагриппозных вирусов у больных МВ. Тем не менее, необходимо отметить, что вирусы гриппа у больных МВ выявлялись в 2,5 раза реже, чем антиген РС вируса. У 7 умерших в отпечатках органов был выявлен антиген цитомегаловируса.

Учитывая, что РС вирусная инфекция наиболее тяжело протекает у детей первых двух лет жизни, и в этот же период возможность встречи с РС вирусом максимальна и имеет вероятность почти 100%, возникает необходимость профилактики РС вирусной инфекции у наиболее незащищенных пациентов из группы риска, к которым

относятся дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее, дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии; дети в возрасте до 2 лет с врожденными пороками сердца.

Таким образом, выявленный у больных МВ существенный дефицит гуморального и клеточного противовирусного иммунитета, «искаженный» иммунный ответ на вирусную инфекцию, массивная пролонгированная вирусемия играют существенную роль в патогенезе частых, длительно и тяжело протекающих рецидивов болезни. Более 20 лет за рубежом [21–23] и с недавнего времени в нашей стране [24] применяется принципиально новый класс препаратов для пассивной иммунопрофилактики РСВ инфекции: моноклональные антитела против РС вируса, которые позволяют существенно снизить частоту и длительность госпитализации по поводу этой инфекции, продолжительность интенсивной терапии и механической вентиляции легких у детей из вышеперечисленных групп риска. В последние годы за рубежом препарат для профилактики РСВ инфекции с успехом используется у больных МВ [25–27].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Deforest A., Laraya-Causay L., Gregory J.E. et al. The association of viral and Mycoplasma infection with lower respiratory tract disease in patients with cystic fibrosis (Abst.) // *Pediatric Research*. — 1972; 6: 388–392.
2. Wright P.F., Khaw K.T., Ofman M.N. et al. Evaluation of the safety of amantadine HCl and the role of respiratory viral infection in children with cystic fibrosis // *J. Infect. Dis.* — 1976; 134: 144–149.
3. Mearns M.B. Natural history of pulmonary infection in cystic fibrosis. Prospective in cystic fibrosis / *Proceeding in the 8th international cystic fibrosis congress held in Toronto*. — Canada, 1980. — 325 p.
4. Petersen N.F., Hoiby N., Mordhorst C.H. et al. Respiratory infection in cystic fibrosis patient caused by virus, Chlamydia and Mycoplasma. Possible synergism with pseudomonas aeruginosa. Prospective in cystic fibrosis / *Proceeding in the 8th international cystic fibrosis congress held in Toronto*. — Canada, 1980. — 325 p.
5. Нисевич Л.Л., Лозовская Л.С., Середа Е.В. и др. Вирусная инфекция и состояние противовирусного иммунитета у больных муковисцидозом // *Вопросы охраны материнства и детства*. — 1981; 5: 20–24.
6. Collinson J., Nicholson K.G., Cancio E. et al. Effects of upper respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis // *Thorax*. — 1996; 5: 1115–1121.
7. Armstrong D., Grimwood K., Carlin J.B. et al. Severe viral respiratory infections in infants with cystic fibrosis // *Pediatr. Pulm.* — 1998; 26: 371–379.
8. Hiatt P.W., Grace S.C., Kozinetz C.A. et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis // *Pediatrics*. — 1999; 103: 619–626.
9. Муковисцидоз: современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. — М., 2008. — С. 110.
10. Нисевич Л.Л., Лозовская Л.С., Барашкова Н.Н. Вирусемия как показатель групповой недостаточности противовирусного антигена у детей с некоторыми хроническими заболеваниями // *Вопросы охраны материнства и детства*. — 1978; 9: 18–21.
11. Урбах В.Ю. Использование пробит метода при нахождении среднего титра в серологических исследованиях // *Вопросы вирусологии*. — 1967; 2: 238–243.
12. Нисевич Л.Л., Лозовская Л.С., Артамонов Р.Г. и др. Вирусемия у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания // *Вопросы охраны материнства и детства*. — 1980; 8: 13–16.
13. Simoes E.A., Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries // *Pediatric. Infect. Dis. J.* — 2003; 22: 13.
14. Нотарио Дж., Таточенко В., Учайкин В. и др. Эпидемиология респираторно-синцитиального вируса у детей в возрасте < 2 лет, госпитализированных с инфекцией нижних дыхательных путей в Российской Федерации // *Europediatrics*. — 2009. — 410 с.
15. Hall C.B. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus // *New Engl. J. Med.* — 2001; 344: 1917–1928.
16. Kimpen J.L., Simoes E.A. Respiratory syncytial virus and reactive airway disease. New development prompt anew review // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2001; 163 (3 Pt 2): 1.
17. Ogra P.I. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and immune response // *Paediatr. Resp. Rev.* — 2004; 5 (Suppl. A): 119–126.
18. Loader S., Kohlhase K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalization, 1997 to 1999 // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2002; 21: 629–632.
19. Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E. et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in United States // *JAMA*. — 2003; 289: 179–186.
20. Abman S.H., Ogle J.W., Butler-Simon N. et al. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalization for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis // *J. Pediatrics*. — 1988; 113: 826–830.
21. Romero J.R. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998–2002: results from four years of palivizumab usage // *Pediatric Infect. Dis. J.* — 2003; 22: 46–54.
22. Meissner H.C., Welliver R.C., Chartand S.A. et al. Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1999; 18: 223–231.
23. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody. Reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high risk infants // *Pediatrics*. — 1998; 102: 531–537.
24. Куличенко Т.В. Паливизумаб: новые возможности профилактики тяжелых форм РС-вирусной инфекции у детей // *Практическая фармакология*. — 2010; 7 (10): 40–47.
25. Speer M.E., Fernandes C.J., Boron M.B. et al. Use of palivizumab for prevention of hospitalization as a result of respiratory syncytial virus in infant with cystic fibrosis // *The Pediatric Infectious Disease J.* — 2008; 27 (6): 559–561.
26. Cohen A.H., Boron M.L., Dingvan C.A. A phase 1V study of the safety of sinagis (Palivizumab) for prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in children with cystic fibrosis. Paper presented at: International Conference of the American Thoracic Society, 2005.
27. Giebels K.J., Marcotte J.E., Podoba J. et al. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis // *Pediatric Pulmonology*. — 2008; 43: 169–174.