

35. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyi YuA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. World Applied. Sci. J. 2014; 30: 134–140. DOI: 10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61

36. Tang HL, Li Y, Hu YF, Xie H-G, Zhai S-D. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. PLoS One. 2013; 8: e62162.

37. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZhM, Grachev AV, Velikolug KA. High frequency of CYP2C19 ultrarapid metabolizers in Russian patients with peptic ulcer. Eksp. Klin. Gastroenterol. 2015; 6: 11–15.

38. Wang X, Fang JY, Lu R, Sun DF. A meta-analysis: comparison of esomeprazole and other proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori*. Digestion. 2006; 73 (2–3): 178–186.

39. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нексиум® (пеллеты, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, и гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, 10 мг). С учетом изменений 1–3. Регистрационное удостоверение ЛП-001170 от 11.11.2011 (переформлено 14.11.2016).

© Давыдова И.В., 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-156-161
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-156-161>

И.В. Давыдова

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕНЕСЕННОЙ В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, Москва, РФ



Пристальное внимание к детям раннего возраста в связи с проблемой респираторно-синцициальной инфекции (РСВИ) связано не только с тяжелым течением заболевания, но и с возможностью летального исхода в остром периоде инфекционного процесса, а также с его отдаленными последствиями, в т.ч. с вероятностью формирования бронхиальной астмы (БА) в дальнейшем. Цель: анализ результатов современных исследований по отдаленным последствиям РСВИ, перенесенной в раннем детском возрасте. Признание возможности трансформации повторных эпизодов бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста, перенесших тяжелую РСВИ, в БА определяет необходимость действенной профилактики данной инфекции у детей в первые 2 года жизни путем пассивной иммунизации паливизумабом.

Ключевые слова: респираторно-синцициальная вирусная инфекция, ранний детский возраст, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, пассивная иммунизация, паливизумаб.

Цит.: И.В. Давыдова. Отдаленные последствия респираторно-синцициальной вирусной инфекции, перенесенной в раннем детском возрасте. Педиатрия. 2018; 97 (6): 156–161.

I.V. Davydova

LONG-TERM CONSEQUENCES OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRAL INFECTION IN EARLY CHILDHOOD

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

Close attention to young children suffered from respiratory syncytial infection (RSVI) is associated not only with the severe disease course, but also with the possibility of lethal outcome in the acute period of the infectious process, as well as its long-term consequences, including the probability of bronchial asthma (BA) formation in the future. Objective of the research – to analyze the results of modern research on the long-term effects of RSVI in early childhood. Recognition of the possibility

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна – д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии и аллергологии НИИ педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2, стр. 1
Тел.: (916) 113-40-55, E-mail: davydova@nczd.ru
Статья поступила 25.10.18, принята к печати 23.11.18.

Contact Information:

Davydova Irina Vladimirovna – MD., head of Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, Scientific Research Institute of Pediatrics, National Medical Research Center of Children's Health
Address: Russia, 119991, Moscow, Lomonosovsky prospect, 2, p. 1
Tel.: (916) 113-40-55, E-mail: davydova@nczd.ru
Received on Oct. 25, 2018, submitted for publication on Nov. 23, 2018.

of transformation of repeated episodes of broncho-obstructive syndrome in BA in young children who had severe RSVI determines the need for effective prevention of this infection in children during the first 2 years of life by passive immunization with palivizumab.

Keywords: respiratory syncytial viral infection, early childhood, bronchial obstruction, bronchial asthma, passive immunization, palivizumab.

Quote: I.V. Davydova. Long-term consequences of respiratory syncytial viral infection in early childhood. *Pediatrics*. 2018; 97 (6): 156–161.

Проблема респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ), включая аспекты эпидемиологии, профилактики, возможностей ранней диагностики, вариантов течения и предотвращения летальности, а также особенности терапии, остается чрезвычайно актуальной на современном этапе. Пристальное внимание к детям раннего возраста в связи с проблемой РСВИ связано не только с тяжелым течением заболевания, но и с возможностью летального исхода даже у доношенных иммунокомпетентных пациентов. Другой значимой особенностью проблемы являются ее отдаленные последствия, в т.ч. обсуждаемая в научной литературе вероятность формирования бронхиальной астмы (БА) в результате перенесенной на первом году жизни РСВИ. Схожесть патологических реакций, лежащих в основе острого РСВ-обусловленного бронхоолита и БА, вызывает большой интерес исследователей.

Глобальное бремя РСВИ ощутимо для системы здравоохранения во всем мире, особенно для стран с развивающейся экономикой. РСВ является ведущей причиной инфекций верхних и нижних дыхательных путей (НДП) у детей грудного возраста, с частотой госпитализаций до 3% от всех инфицированных [1]. Инфекция имеет сезонный характер, в нашей географической зоне эпидемический сезон продолжается в течение всего осенне-зимне-весеннего периода [2]. Наиболее часто вспышки заболеваемости, обусловленной РСВИ, отмечаются с ноября по март. В то же время в Центральном регионе Российской Федерации зафиксированы значительные подъемы заболеваемости РСВИ, сопровождавшиеся необходимостью экстренной госпитализации, осуществления интенсивной терапии и реанимации и даже летальными исходами у детей первого года жизни, в апреле [2]. Отсутствие стойкого иммунитета к РСВИ нередко приводит к реинфицированию. При этом дети старшего возраста и взрослые переносят данную инфекцию относительно легко, зачастую в виде неосложненных ринофарингитов. На сегодняшний день очевидно, что инфекции НДП, вызванные РСВ, представляют наибольшую опасность для детей раннего возраста. Современные данные свидетельствуют, что первичное инфицирование РСВ происходит обычно в возрасте от 2 месяцев до 2 лет [3]. В первые месяцы жизни ребенок находится под защитой материнских антител к РСВ, активное формирование специфического иммунного ответа к данной инфекции начинается во втором полугодии жизни, а у недоношенных детей и в более поздние сроки. Соответственно, дети 2–6 месяцев жизни оказываются наиболее уязвимыми по отношению к РСВИ.

Ранее показано, что к 2 годам жизни практически все дети сталкиваются с данной инфекцией, часть из них инфицируется неоднократно, а само заболевание, как правило, затрагивает НДП, протекая в виде бронхоолитов и пневмоний [4, 5]. Тяжелое течение РСВИ характерно, в основном, для недоношенных детей, рожденных до 35-й недели гестации, в первом полугодии жизни, а также для детей с хронической бронхолегочной патологией (бронхолегочная дисплазия – БЛД, муковисцидоз) и с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца до 2 лет жизни, детей с синдромом Дауна и тяжелой нейромышечной патологией. Смертность от РСВИ у госпитализированных детей особенно высока в развивающихся странах – до 1–6% [6, 7].

Кроме тяжелого течения РСВИ у детей раннего возраста, клиницисты во всем мире отмечают отдаленные неблагоприятные последствия данного инфекционного процесса:

- периодическая обструкция дыхательных путей в более старшем возрасте [8, 9];
- формирование БА [8, 9];
- учащение обращений за медицинской помощью и повышение расходов, ухудшение качества жизни [10].

Очевидно, что патогенез данной проблемы изучен недостаточно. Большинство современных исследователей придерживается мнения, что РСВ-бронхоолит, перенесенный в грудном возрасте, особенно у недоношенных детей, может негативно отразиться на нормальном развитии бронхолегочной и иммунной систем, что может привести впоследствии к повторным эпизодам бронхообструкции с возможным формированием БА у части пациентов.

В настоящее время проблема отдаленных последствий РСВИ, в т.ч. рецидивы бронхообструктивного синдрома (БОС) в дошкольном возрасте и возможность формирования БА, рассматривается рядом исследователей на генетическом уровне. За последние годы проведены новые исследования, в которых изучались предрасположенность к тяжелому течению РСВ-бронхоолита и его отдаленные последствия. В исследованиях была продемонстрирована значимая связь различных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с госпитализациями в связи с РСВИ. Подход с использованием кандидатного гена показал, что ОНП генов врожденного иммунитета имеют наиболее выраженную связь с развитием бронхоолита. При сравнительном изучении влияния РСВ и других вирусов респираторного спектра (вирусов гриппа и парагриппа, аденовирусов, риновируса, метапневмовируса человека, коронавируса, бокави-

руса, энтеровирусов, парэховируса) показано, что рецидивирующая бронхообструкция развивалась только у детей с РСВИ. Кроме того, только РСВИ была связана с развитием респираторных осложнений, что приводило к более длительной госпитализации [11]. Данные исследования расширили понимание генетической предрасположенности к РСВИ. Однако, несмотря на наличие длительных респираторных осложнений после РСВИ НДП, роль атопических состояний и функциональных нарушений бронхолегочной системы требует дальнейшего уточнения [11].

Вопрос, является ли РСВИ в раннем возрасте причиной развития БА в дальнейшем, или бронхиолит, вызванный РСВ, всего лишь хронологически предшествует развитию БА у детей, предрасположенных к данному состоянию, долго оставался открытым. К настоящему моменту считается, что взаимосвязь этих состояний может быть обусловлена общими генетическими предпосылками для обоих заболеваний, формирование которых основано на усиленном воспалительном ответе со стороны бронхолегочной системы на аллергены и патогены.

До сих пор изучение генетических особенностей БА и тяжелого РСВ-бронхиолита, практически не помогало ответить на вопрос о том, вызывает ли тяжелая РСВИ развитие БА в течение дальнейшей жизни или только предшествует заболеванию хронологически. Бесспорно, для обоих заболеваний существуют некоторые общие генетические факторы риска, такие как мутации генов интерлейкина 13, интерлейкина 4 и фактора некроза опухоли α . Можно было бы предположить, что данные гены представляют собой идеальные мишени для лекарственных средств при лечении острого РСВ-бронхиолита, а также при профилактике формирования БА. Более того, большинство из указанных генов в целом являются центральными игроками иммунной системы. Следовательно, подавление этих генов может вызывать некоторые серьезные побочные эффекты. Безусловно, требуются дальнейшие исследования с участием человека, а также на моделях подопытных животных [1].

Еще одним значимым аспектом данной проблемы является определение роли рецидивирующего БОС в исходе РСВИ в формировании БА с ранней манифестацией характерной симптоматики. РСВ-бронхиолит, перенесенный в младенчестве, может негативно отразиться на развитии легких и иммунной систем и вызвать впоследствии рецидивы БОС у пациента. Особенно активно научно-исследовательские работы в этом направлении ведутся в последние два десятилетия. Вопрос о возможности формирования БА у детей с РСВ-бронхиолитом в анамнезе долго оставался дискуссионным, с учетом отрицательных результатов ряда проведенных ранее исследований [12, 13].

Используя накопленные ранее данные, базирующиеся на результатах когортных клинических исследований, в настоящее время можно заключить, что перенесенная на первом году

жизни тяжелая РСВИ с высокой вероятностью приводит к развитию БОС и формированию БА в дальнейшем [8, 10, 14].

Так, по данным А. Greenough, перенесенная тяжелая РСВИ у недоношенных детей с БЛД приводит к уменьшению просвета дыхательных путей, что было выявлено при обследовании 77 детей в возрасте 8–10 лет и подтверждено функциональными исследованиями максимальной скорости выдоха на момент выдоха 50% и 75% от объема дыхания. Достоверные различия скоростных функциональных параметров, определяемых спирометрически в группах детей с БЛД в анамнезе, госпитализированных по поводу РСВИ ($n=14$) и госпитализированных по другим причинам ($n=63$) на первом году жизни, свидетельствуют о патогенетической роли данной инфекции в возникновении эпизодов БОС у пациентов в отдаленном анамнезе и, соответственно, увеличении респираторной заболеваемости [10].

Поскольку вопрос о том, является ли РСВИ, перенесенная в грудном возрасте, фактором риска развития БА в детском возрасте, остается открытым, в 2012 г. был проведен систематический обзор 28 статей с обобщением оценочных показателей риска развития БА после госпитализации в связи с ИНДП, вызванными РСВ. Оценочные показатели распространенности БА среди детей грудного возраста, госпитализированных по поводу ИРСВ, составляли от 8 до 63%, от 10 до 92% и 37% в возрастных группах <5 лет, от 5 до 11 лет и ≥ 12 лет соответственно. Данные значения были выше, чем в контрольных группах негоспитализированных детей. Популяционный риск развития БА в связи с РСВИ варьировал от 13 до 22% и от 11 до 27% среди детей в возрасте ≤ 5 лет и в возрасте от 5 до 11 лет соответственно и составляет 32% среди детей ≥ 12 лет. Таким образом, 59% оценочных показателей распространенности БА среди пациентов, ранее госпитализированных по поводу РСВИ, превышают 20% по сравнению лишь с 6% показателей для негоспитализированных пациентов из групп сравнения. Несмотря на вариабельность оценочных показателей распространенности БА после госпитализации в связи с РСВИ, имеющиеся данные указывают на связь между тяжелой РСВИ в грудном возрасте и развитием БА в детском возрасте [15].

Данные из крупной популяционной когорты новорожденных показали, что совокупная распространенность БА была 38,4% у РСВ-инфицированных детей в сравнении с 20,1% у детей в контрольной группе [9].

В долгосрочном исследовании продемонстрирована связь между РСВИ и свистящим дыханием, а также БА. Данное проспективное исследование проводили для изучения долгосрочных исходов у детей, госпитализированных по поводу РСВИ в возрасте <24 месяцев в течение более 25 лет в Финляндии. Диагностированная врачом БА отмечалась в 13% случаев РСВИ в сравнении с 1,3% у пациентов контрольной группы. Связанное с РСВИ свистящее дыхание, сохра-

Исходы у взрослых, госпитализированных в младенческом возрасте по поводу РСВИ

Сообщенные пациентом случаи астмы		Симптомы свистящего дыхания	
группа с РСВИ	контрольная группа	группа с РСВИ	контрольная группа
30%	3,8%	35%	16,3

нявшееся в возрасте 25 лет, было зарегистрировано в 35% случаев в сравнении с 16,3% в контрольной группе (ОШ=2,79, 95% ДИ 1,15–6,75). Распространенность БА во взрослом возрасте варьировала в диапазоне 25–36%, тогда как наличие свистящего дыхания было в пределах 29–50% (см. таблицу) [31].

Признание возможности трансформации повторных эпизодов БОС у детей раннего возраста, перенесших тяжелую РСВИ на первом году жизни, в БА определяет необходимость действенной профилактики данной инфекции у детей из групп риска тяжелого течения заболевания в первые 2 года жизни путем пассивной иммунизации пациентов моноклональными антителами, блокирующими белок F на поверхности РСВ (паливизумаб), в течение эпидемического сезона [3, 16].

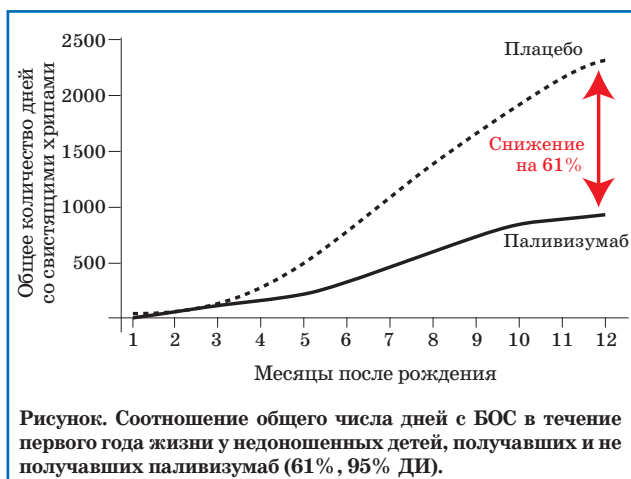
По данным E.A. Simoes, у детей, которые перенесли на ранних этапах жизни инфекции НДП, вызванных РСВ, подтверждена высокая частота рецидивирующей бронхообструкции в дальнейшем. Эффективность применения паливизумаба в виде снижения частоты госпитализации недоношенных детей первого года жизни без хронических легочных заболеваний в связи с РСВИ, по данным исследования, составила 78–80%. Полученные результаты доказывают, что паливизумаб способен уменьшать проявления поздней рецидивирующей бронхообструкции путем облегчения симптомов или профилактики инфекций НДП, вызванных РСВ, у недоношенных детей на ранних этапах заболевания. В течение 24 месяцев проводилось проспективное наблюдение за когортой недоношенных детей, которые получали паливизумаб и не были госпитализированы по поводу РСВИ (n=191), а также за детьми, никогда не получавшими паливизумаб (n=230; 76 детей были госпитализированы по поводу РСВИ; 154 ребенка не были госпитализированы). Средний возраст начала наблюдения составлял 19 месяцев. Частота возникновения рецидивирующей бронхообструкции в группе из 191 пациента, получавшего паливизумаб, оказалась значительно ниже (8%) по сравнению со всеми 230 пациентами, которые не получали лечение (16%, p=0,011), а также по сравнению с подгруппой из 154 пациентов, которые не были госпитализированы по поводу инфекции НДП, вызванной РСВ (16%, p=0,027). Проведенное исследование позволяет предположить, что профилактика инфекции НДП, вызванной РСВИ, с помощью паливизумаба позволяет снизить частоту возникновения рецидивирующей бронхообструкции у недоношенных пациентов в старшем возрасте. Очевидно, что связь между

РСВ и рецидивирующей бронхообструкцией является сложной. Окончательный фенотип зависит от взаимодействий между развивающимися иммунной и бронхолегочной системами, а также генетической восприимчивости к РСВ и рецидивирующей бронхообструкции после перенесенной инфекции. Результаты данного исследования позволяют предположить, что за счет профилактики инфекций НДП, вызванных РСВ, паливизумаб может играть значительную роль в защите недоношенных детей без хронической легочной патологии от последующих рецидивов БОС [17].

Полученные результаты согласуются с результатами ряда других исследований, подтверждающих наличие связи между бронхиолитом, вызванным РСВ, и рецидивирующей бронхообструкцией, и доказывают, что вероятность развития БА наиболее высока у недоношенных детей с тяжелым РСВ-бронхиолитом в анамнезе [6, 8, 9, 15, 18, 19].

На основании данных нерандомизированного исследования ранее предполагалось, что профилактика инфекций НДП, вызванных РСВ, уменьшает распространенность последующих эпизодов рецидивирующей бронхообструкции у младенцев без атопических состояний в семейном анамнезе, а у детей с наличием атопии в семейном анамнезе данный эффект отсутствует [20]. Однако в настоящее время доказано, что профилактика РСВИ связана с уменьшением частоты бронхообструкции в течение первого года жизни ребенка, независимо от атопических состояний в семейном анамнезе, при этом важную роль в патогенезе рецидивирующего БОС играет РСВИ. Предполагается прямое повреждение эпителия респираторного тракта под воздействием РСВ, что приводит к местным иммунологическим нарушениям с развитием длительной гиперреактивности дыхательных путей и рецидивирующей бронхообструкции. Высказано предположение, что изменения условий среды в легких и иммунологического фенотипа под действием РСВИ в ранний период жизни в конечном итоге приводят к хроническому ремоделированию дыхательной системы и формированию гиперчувствительности к респираторным вирусам и неспецифическим стимулам [21].

В том же исследовании показано, что в группе пациентов, получавших профилактику РСВИ, наблюдалось меньшее число сопутствующих инфекций, чем в группе плацебо. РСВ-бронхиолит, сопровождается последующим развитием стойкого воспалительного ответа со стороны дыхательных путей с интенсивной выработкой интерферонов в течение 1 месяца, что



временно защищает от последующей вирусной инфекции, вызванной другими респираторными патогенами [21].

Наглядно демонстрируют эффективность профилактики паливизумабом тяжелого течения РСВИ у недоношенных детей, в т.ч. ее отсроченного влияния, следующие данные: сезонная пассивная иммунизация паливизумабом позволяет уменьшить частоту и выраженность бронхообструкции, не устраняя ее полностью. Так, на фоне применения паливизумаба отмечено относительное уменьшение количества дней с БОС на 61% (см. рисунок). Этот результат показывает, что РСВИ является важным механизмом в патогенезе развития бронхообструкции именно в этой популяции больных. Таким образом, было показано, что применение паливизумаба с целью профилактики РСВИ сопровождалось уменьшением общего количества дней с проявлениями бронхообструкции в течение первого года жизни у недоношенных детей с гестационным возрастом при рождении от 33 до 35 недель. Последующее влияние профилактики РСВИ на заболевания, которые протекают с БОС, является доказательством значимости этой инфекции как механизма в патогенезе развития бронхообструкции на первом году жизни у недоношенных детей, рожденных на поздних сроках гестации [21].

В японском проспективном многоцентровом исследовании, включавшем 440 недоношенных детей с гестационным возрастом 33–35 недель, 98,4% из которых получили пассивную иммунизацию паливизумабом в их первый сезон высокой респираторной заболеваемости, проведена регистрация всех эпизодов бронхообструкции до 3-летнего возраста. В группу сравнения были включены 95 детей, сопоставимых по срокам гестации при рождении, но не получавших иммунопрофилактику РСВИ. Показано высоко достоверное снижение частоты БОС в раннем детском возрасте в группе иммунизированных детей [22].

В нашей стране исследования по изучению эффективности сезонной иммунопрофилактики РСВИ у детей из групп высокого риска тяжелого течения данной инфекции ведутся на протяжении последнего десятилетия. В сфере внимания педиатров находятся недоношенные дети, рожденные до 35-й недели гестации включительно до 6 месяцев жизни, а также дети с БЛД и гемодинамиче-

ски значимыми врожденными пороками сердца до 2 лет жизни [3, 16, 23]. Эпидемиологические аспекты распространения РСВИ на территории Российской Федерации были изучены еще на этапе дорегистрационных исследований эффективности паливизумаба и показали высокую заболеваемость РСВИ в нашей географической зоне в период с ноября по апрель [2].

Результаты когортных исследований наглядно продемонстрировали высокий уровень защиты пациентов групп риска тяжелого течения РСВИ, получавших паливизумаб ежемесячно в течение сезона высокой респираторной заболеваемости [16, 23–25].

Однако проблема часто болеющих детей с различной респираторной патологией, сопровождающейся бронхообструкцией, начиная с раннего детского и в более поздних возрастных группах, приводит к необходимости тщательно дифференцировать патогенез подобных состояний, в т.ч. с учетом раннего анамнеза пациентов [26, 27]. Подробный анализ отдаленных последствий для респираторного тракта был проведен в когорте детей с БЛД в анамнезе [28]. Принимая во внимание тот факт, что под наблюдением исследователей находились дети с хроническим бронхолегочным заболеванием (БЛД) и его исходами, следует отметить, что наиболее тяжелые последствия в подростковом возрасте отмечались у детей с тяжелым течением БЛД, сопровождавшимся частыми обострениями. Доказано, что наиболее значимым респираторным патогеном, вызывающим тяжелые бронхообструктивные эпизоды, сопровождающиеся выраженной дыхательной недостаточностью, у детей с БЛД на первом году жизни является РСВ [24, 25].

Эффективность иммунопрофилактики РСВИ у недоношенных детей с БЛД стала темой диссертационного исследования К.А. Казаковой — 105 детей с БЛД получили пассивную иммунизацию против РСВИ паливизумабом в эпидемический сезон трех-пятикратно. У 82 детей (78,1%) зафиксирован положительный эффект пассивной иммунизации паливизумабом: эти дети не болели острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и не имели обострений БЛД в эпидемический сезон. У 13,3% детей с БЛД отдаленный эффект иммунизации был стойким — перестали болеть ОРВИ до 2,5 лет, у остальных через 1–3 месяца по окончании иммунизации ОРВИ возобновлялись, но протекали легче, не было отмечено ни одного случая осложнения пневмонией. Недоношенные дети, рожденные до 35-й недели гестации, в первом полугодии жизни [29], а также дети с БЛД и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца до 2 лет жизни относятся к наиболее уязвимой в отношении РСВИ популяции. Пассивная иммунизация специфическими моноклональными антителами против тяжелого течения РСВИ показала свою безопасность и эффективность у детей с БЛД первых 2 лет жизни, что выразилось в отсутствии эпизодов РСВИ и обострений БЛД на ее фоне у иммунизированных больных, получивших от 3

до 5 введений антител в течение эпидемических сезонов респираторной заболеваемости [30].

Таким образом, на сегодняшний день можно считать общепризнанным факт влияния РСВИ, перенесенной в раннем возрасте, на формирование БА у пациентов в дальнейшем. Особенно это касается недоношенных детей, у которых агрессивное воздействие РСВИ на организм ребенка приходится на этап формирования бронхолегочной и иммунной систем. Ранее существовавшие представления об отсутствии взаимосвязи тяжелой РСВИ, перенесенной на первом году жизни, и формирования БА у ребенка в более старшем возрасте опровергнуты многочисленными рандомизированными исследованиями во всем мире.

В связи с данной концепцией, особенно актуальным становится повсеместное внедрение пассивной иммунизации против РСВ в сезон высокой респираторной заболеваемости для защиты детей из группы риска тяжелого течения данной инфекции. Эффективность и безопасность иммунопрофилактики РСВИ делают ее высокозначимой, в т.ч. в отношении предотвращения отдаленных последствий перенесенной в раннем возрасте инфекции, прежде всего – предотвращения формирования БА в дальнейшем.

Финансирование и конфликт интересов: автор является консультантом компании ЭББИ.

Davydova I.V.  0000-0002-7780-6737

Литература

1. Mailaparabil B, Grychtol R, Heinzmann A. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis and Asthma – Insights from Recent Studies and Implications for Therapy. *Inflammation & Allergy – Drug Targets*. 2009; 8: 202–207.
2. Tatochenko V, Uchaikin V, Gorelove A, Gudkov K, Campbell A, Schulz G, Prah R, Notario G. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children ≤ 2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study. *Clinical Epidemiology*. 2010; 2: 221–227.
3. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: федеральные клинические рекомендации. М.: Союз педиатров России, 2014: 28.
4. Fenton C, Schott LG, Plosker GL. Palivizumab: a review of its use as prophylaxis for serious respiratory syncytial virus infection. *Paediatr. Drugs*. 2004; 6: 177–197.
5. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Avinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, Grijalva CG, Zhu Y, Szilagyi P. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 588–589.
6. Stensballe LG, Devasunbadaran JK, Simoes AF. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Ped. Inf. Dis. J.* 2003; 22: 21–32.
7. Nair H, Nokes D, Gessner B, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngam M, Munywoki PK, Kartasmita C, Simões EA, Rudan I, Weber MW, Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375 (9725): 1545–1555.
8. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am. J. Resp. Crit. Care. Med.* 2000; 161: 1501–1507.
9. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort study. *Pediatr. Allergy. Immunol.* 2005; 16: 386–392.
10. Greenough A. Chronic Manifestations of Respiratory Syncytial Virus Infection in Premature Infants. *The Paediatric Infection Disease Journal*. 2005; 24 (Suppl. 1): 184–188.
11. Greenough A. The year in review. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2009; 10 (Suppl. 1): 2–5.
12. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999; 354: 541–545.
13. Murray M, Webb MSC, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch. Dis. Child.* 1992; 67: 482–487.
14. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Торихоева Р.М., Куличенко Т.В., Томилова А.Ю., Алексеева А.А. Паливизумаб: новые возможности профилактики астмы? *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (3): 24–30.
15. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, Bradt P, Wijaya H, Mitchell I. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2012; 13 (S2): 9–15.
16. Чубарова А.И., Давыдова И.В., Виноградова И.В., Дегтярева Е.А., Кешиян Е.С., Сафина А.И., Нестеренко Э.В. Эффективность паливизумаба в снижении частоты госпитализации детей с РСВ инфекцией в группах высокого риска: проспективное наблюдательное многоцентровое исследование. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017; 72 (4): 1–8.
17. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, Kimpen JL. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J. Pediatrics*. 2007 Jul; 151 (1): 34–42.
18. Stensballe LG, Simonsen JB, Thomsen SF, Larsen AM, Lysdal SH, Aaby P, Kyvik KO, Skytthe A, Bisgaard H. The casual direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2009; 123 (1): 131–137.
19. Simoes EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR. The effect of RSV on subsequent recurrent wheezing in atopic and non-atopic children. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2010; 126: 257–262.
20. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, Hartert TV. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J. Allergy.Clin. Immunol.* 2009; 123 (5): 1055–1061.
21. Blanke MO, Maroeska MD, Rovers M, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, Bont L. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *NEJM*. 2013; 368 (19): 1791–1799.
22. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simoes EA. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics*. 2013; 132: 811–818.
23. Баранов А.А., Давыдова И.В., Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Алтунин В.В., Зимица Е.П., Павлюкова Е.П. Иммунопрофилактика тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией: результаты четырех эпидемических сезонов. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (6): 48–52.
24. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Яцък Г.В., Маянский Н.А., Зимица Е.П., Островская А.С. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (2): 34–40.
25. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Федосеев М.В., Казакова К.А., Ткаченко Н.Е., Акоев Ю.С. Иммунизация больных с бронхолегочной дисплазией против респираторных патогенов. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20 (4): 245–249.
26. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество, 2009: 18.
27. Конова О.М., Дмитриенко Е.Г., Давыдова И.В. Часто болеющие дети. Взгляд физиотерапевта. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 9 (6): 95–98.
28. Бойцова Е.В., Бозданова А.В., Овсянников Д.Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2013; 5 (1): 5–11.
29. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196 (147): 1–8.
30. Казакова К.А. Роль иммунизации против респираторных патогенов в профилактике обострений и формировании исхода бронхолегочной дисплазии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2018: 25.
31. Ruotsalainen M, Piippo-Savolainen E, Hyvarinen MK, Korppi M. Respiratory morbidity in adulthood after respiratory syncytial virus hospitalization in infancy. *Pediatr. Infect. Dis J.* 2010; 29: 872–874.