

В.З. Кривицкая

Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Особенности патогенеза, стратегия профилактики и лечения

Contacts:

Krivitskaya Vera Zoryevna, PhD, leading scientific worker of Laboratory of Biotechnology of Diagnostics Medications, Federal State Budget Institution "Scientific Research Institute of Influenza", Ministry of Health, Russian Federation

Address: 197376, St.-Petersburg, Popova str. 15/17, **Tel.:** (812) 499-15-72, **e-mail:** vera.kriv@influenza.spb.ru

Article received: 26.03.2013, **Accepted for publication:** 25.04.2013

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) играет чрезвычайно важную роль в структуре инфекционной патологии дыхательного тракта, в особенности у детей первых лет жизни. В развитых индустриальных странах у детей в возрасте до 3 лет, госпитализированных с острыми респираторными инфекциями с поражением нижних отделов дыхательного тракта, частота диагностирования РСВ-инфекции достигает 42–63%. Факторами повышенного риска заболеваемости РСВ-инфекцией и ее тяжелого течения являются недоношенность, возраст до 1 года, так же как и престарелый возраст, врожденные болезни сердца и крови, иммунодефицитные состояния. Среди госпитализированных с РСВ-инфекцией детей смертность составляет в среднем 1%, но достигает 37% при отягощенном анамнезе. Из всех респираторных вирусов РСВ наиболее часто (особенно у детей первого года жизни) вызывает обструкцию дыхательных путей. РСВ-инфекция, перенесенная в младенчестве, ассоциирована с отдаленными по времени патологическими последствиями: повышенным риском возникновения бронхообструкции при последующих острых респираторных инфекциях, общей алергизацией организма, развитием бронхиальной астмы. Несмотря на острую необходимость, до сих пор не разработано эффективных и безопасных вакцин против РСВ, а перечень лекарственных препаратов весьма ограничен. В настоящем обзоре рассмотрены механизмы, обуславливающие развитие иммунопатологии при РСВ-инфекции, а также современное состояние проблемы профилактики и лечения этого заболевания.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, особенности патогенеза, иммунопатология, отдаленные последствия, профилактика и лечение.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (2): 35–43)

ВВЕДЕНИЕ

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) занимает существенное место в структуре инфекционной патологии дыхательного тракта, в особенности у детей первых лет жизни. 70% детей переносят РСВ-инфекцию (РСВИ) в возрасте до 1 года, и практически каждый инфици-

руется в течение первых двух лет жизни. К двум годам приблизительно 50% детей переносят РСВИ дважды. В развитых индустриальных странах у детей в возрасте до 3 лет, госпитализированных с острыми респираторными инфекциями (ОРИ) с поражением нижних отделов дыхательного тракта, частота обнаружения РСВИ дости-

V.Z. Krivitskaya

Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russian Federation

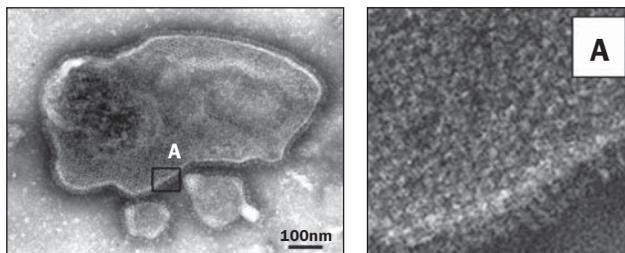
Respiratory Syncytial Virus Infection. Pathogenesis Peculiarities, Prevention and Treatment Strategies

Respiratory syncytial virus (RSV) is a most important cause of viral acute respiratory tract illness especially in infants and young children. In industrialized countries RSV infections account for 42–63% of hospital admissions with lower respiratory tract infections in children younger than 3 years of age. Risk factors for increased mortality and morbidity during RSV infection were prematurity, young age below 12 months as well old age, blood and cardiopulmonary diseases, immunocompromised conditions. In children hospitalized with RSV infections mortality is estimated to be approximately 1%, although it is increased up to 37% in patients with burdened anamnesis. Among respiratory viruses, RSV is the most common cause of airway obstruction, particularly in children below 1 year of age. RSV-associated infection in infancy is associated with distant harmful consequences: increased risk for developing bronchial obstruction during following respiratory diseases, systemic allergic sensitization and asthma in later life. Despite its importance, there is no safe vaccine as well as no effective medicines to protect against RSV infection. This brief report describes the mechanisms contributing to immunopathology of RSV infection and present status of treatment and prevention of this disease.

Key words: respiratory syncytial virus infection, peculiarities of pathogenesis, immunopathology, distant consequences, prophylaxis and treatment.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (2): 35–43)

Рис. 1. Электронно-микроскопическое изображение вирионов респираторно-синцициального вируса



Примечание. Респираторно-синцициальный вирус культивировали в культуре клеток МА-104 (эпителиальные клетки почки обезьяны). Поверхность вирусных частиц покрыта регулярными выступами рецепторных гликопротеинов длиной около 18 нм, образующих структурированную «сетку» (вставка А). Периодичность сетчатой структуры в среднем равна 9,2 нм (снимок сделан в.н.с. НИИ гриппа А.К. Сироткиным).

гает 42–63%. При этом РСВ является причиной 50–90% бронхитов, 5–40% пневмоний, 10–30% трахеобронхитов. Осложненное течение заболевания наиболее часто регистрируют у детей в возрасте от 6 нед до 9 мес, несмотря на то, что у большинства из них в крови присутствуют материнские анти-РСВ-антитела (АТ). Согласно результатам метаанализа, ежегодно от РСВИ может погибнуть до 199 тыс. детей младше 5 лет [1–3].

РСВИ распространена повсеместно. В северном полушарии эпидемии регистрируют практически ежегодно. Они продолжаются в течение 3–5 мес с пиком в феврале–марте, но спорадические случаи встречаются в течение всего года. Подъем заболеваемости РСВИ нередко совпадает с эпидемией гриппа, при этом у детей с большой частотой диагностируют смешанные вирусные инфекции. Реинфекции РСВ наблюдают у людей на протяжении всей жизни. Исследования, проведенные в 2000–2007 гг. в НИИ гриппа (Санкт-Петербург), показали значимую роль РСВИ в структуре респираторных заболеваний среди госпитализированных детей не только первых лет жизни, но и более старшего возраста (табл.).

Поскольку симптомы РСВИ и гриппа клинически сходны, особенно у взрослых людей, в период эпидемии гриппа в большинстве случаев инфекция остается нераспознанной. Недостаточная чувствительность коммерческих тест-систем и отсутствие системы специализированного

надзора, например, в развивающихся странах, приводят к существенной недооценке роли РСВИ в структуре респираторных заболеваний. По мнению некоторых исследователей, в реальности диагностируют лишь 20–25% случаев этого заболевания [2].

Факторами повышенного риска в отношении заболеваемости РСВИ и ее тяжелого течения для детей являются недоношенность, возраст до 1 года, врожденные заболевания сердца, крови и иммунодефицитные состояния. 18–25% недоношенных детей нуждаются при РСВИ в искусственной вентиляции легких. РСВ-пневмонии заканчиваются фатально у 25% детей с ВИЧ-инфекцией, у 37% — с заболеваниями сердца и до 73% — с легочной гипертензией. За период с 1966 по 2009 гг. смертность от РСВИ, регистрируемая среди госпитализированных детей с отягощенным анамнезом, достигала в некоторых странах 37% [1, 4, 5].

Для взрослых пациентов факторами риска являются престарелый возраст, наличие кардиопульмонологических заболеваний, иммунодефицитных состояний и болезней крови. Ежегодно с РСВИ госпитализируется 14–62 тыс. пожилых людей, 1500–6700 случаев заканчивается летально. Среди взрослых реципиентов трансплантатов различных органов от РСВИ погибает 30–100% пациентов [6, 7]. РСВИ с большой частотой (80–100%) выявляли при респираторных заболеваниях у взрослых онкогематологических больных. При этом у 60 и 25% пациентов с острым и хроническим лейкозом, соответственно, инфекция протекала в осложненной форме [8].

РСВ отличается высокой контагиозностью и нередко оказывается причиной обширных вспышек инфекции в отделениях для новорожденных и детских коллективах, а также среди госпитализированных взрослых людей и в домах престарелых. При внутрибольничных вспышках частота летальных исходов от РСВИ среди пациентов в возрасте до 18 лет достигала 12% [4].

СТРУКТУРА РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИЦИАЛЬНОГО ВИРУСА

РСВ человека принадлежит к роду *Pneumovirus* семейства *Paramyxoviridae*, к которому относятся также бычий РСВ, вирусы паротита, кори, болезни Ньюкасла, Сендай, парагриппа человека 1–4-го типов, метапневмовирус человека, вирусы *Nipah* и *Hendra*. Вирионы РСВ представляют собой сферические частицы неправильной формы (рис. 1). Они содержат несегментированную однонитевую

Таблица. Частота обнаружения респираторно-синцициального вируса среди госпитализированных детей с респираторными заболеваниями*

Группа пациентов	Средний возраст, лет	Диагноз	Численность группы, n	Частота респираторно-синцициальной вирусной инфекции, %
Дети в возрасте от 6 мес до 3 лет	1,3	Острая респираторная инфекция	70	39
		Острый стенозирующий ларинготрахеит	27	52
		Острый обструктивный бронхит	44	66
Дети и подростки в возрасте от 3 до 18 лет	7,2	Острая респираторная инфекция	179	28
		Острый бронхит	28	29
		Острый стенозирующий ларинготрахеит	90	28
		Острый обструктивный бронхит	70	46
		Бронхиальная астма	63	43
		Острая пневмония	47	47

Примечание. * — диагноз респираторно-синцициальной вирусной инфекции подтвержден комплексом лабораторных исследований.

антисмысловую «минус» РНК. 10 генов РСВ кодируют синтез 11 белков: N, P, M, SH, G, F, M2-1, M2-2, L, в т.ч. двух регуляторных неструктурных протеинов (NS1, NS2), не входящих в состав зрелого вириона. Оболочку вируса составляет 3 гликопротеина (F, G, SH). Белок присоединения G (*attachment protein*) и белок слияния F (*fusion protein*) являются количественно доминирующими. Вирус проникает в клетку в результате слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной. При этом G-белок играет роль вирусного рецептора. F-белок участвует в присоединении вируса к клетке, обеспечивает слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной, а также мембран соседних инфицированной и неинфицированной клеток. В результате процессов слияния как *in vitro* (в культуре клеток), так и *in vivo* (в эпителии респираторного тракта) образуются многоядерные гигантские клетки — синцитии [9].

F-белок РСВ синтезируется в виде неактивного предшественника (F₀). Для приобретения конформации, необходимой для проникновения вируса в клетку, F₀ должен быть протеолитически расщеплен на 2 цепи — F₁ и F₂, связанные дисульфидной связью. Одна из уникальных особенностей структуры РСВ заключается в том, что разрезание белка F₀ производится внутриклеточной протеазой фурином, содержащейся в аппарате Гольджи практически всех типов клеток организма млекопитающих. Для того чтобы фуриновая протеаза расщепила белок-предшественник, в его структуре должны присутствовать мультиосновные участки, состоящие из нескольких положительно заряженных аминокислотных остатков (аргинина, лизина). Предшественники функционально сходных с F структурных белков других парамиксовирусов (Сендай, парагриппа, метапневмовируса) и ортамиксовирусов (гемагглютинин вируса гриппа) расщепляются трипсиноподобными протеазами, которые являются главным образом внеклеточными ферментами. В отличие от белков, расщепляемых фурином, трипсин-специфичный сайт разрезания у белков этих вирусов содержит только одну основную аминокислоту. Широкое распространение и внутриклеточная локализация фуриновых протеаз обуславливает особенности патогенеза РСВИ: вирус покидает клетку в зрелой форме с уже расщепленным белком слияния, что и определяет быстрое развитие инфекции [10]. В отличие от РСВ, в процессе репликации вирусов, белки которых модифицируются трипсиновыми протеазами, в связи с ограниченной локализацией данного типа ферментов часть вирионов может продуцироваться в неактивированной форме, что снижает эффективность инфицирования. Интересно, что гемагглютинин высокопатогенных штаммов вируса гриппа птиц А (H5N1) подобно РСВ обладает мультиосновным сайтом разрезания и активируется при расщеплении фурином вместо трипсина. Именно это свойство определяет быструю диссеминацию патогена в организме [11].

Структура G-белка РСВ также уникальна и характеризуется необычно высокой для вирусов степенью гликозилирования (приблизительно 60% молекулярной массы составляют сахара). Один из механизмов избегания вирусом действия иммунной системы хозяина состоит в вариативности сайтов гликозилирования G-белка, наблюдаемой у изолятов РСВ, что может сильно изменять анти- и иммуногенные свойства патогена [12]. РСВ обладает еще одним необычным свойством — наличием секреторной формы G-белка (sG). sG представляет собой укороченный фрагмент G-белка без якорного домена, закрепляющего белок в оболочке вируса или мембране клетки хозяина. До 80% всего синтезированного G-белка секреторируется в окружающую эпителиальные клетки сре-

ду уже через 24 ч после инфицирования, выполняя роль антигенной ловушки для вируснейтрализующих АТ. В результате даже при наличии определенного титра РСВ-специфических АТ в организме реципиента вирус может эффективно репродуцироваться [13]. Такой механизм избегания иммунного ответа за счет синтеза секреторных поверхностных гликопротеинов показан лишь для немногих вирусов, включая высокопатогенный вирус Эбола, который вызывает у людей тяжелейшую геморрагическую лихорадку [14].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РСВ-ИНФЕКЦИИ

В большинстве случаев у детей и взрослых РСВИ протекает как заболевание верхних дыхательных путей: в виде ринита, фарингита, ларингита. Бессимптомное течение инфекции нехарактерно. Инкубационный период длится от 3 до 5 сут. Общая продолжительность заболевания составляет от 5–7 сут до 3 нед. Наиболее частый симптом РСВИ — кашель, вначале непродуктивный. Затем, на 3–4-е сут болезни, появляется мокрота. Среди респираторных вирусов РСВ наиболее часто (особенно у детей первого года жизни) вызывает ОРИ, ассоциированные с воспалением и обструкцией нижних отделов респираторного тракта, в результате чего развиваются хрипы, одышка, гипоксемия. Следствием нарушения вентиляции легких при осложненном течении инфекции является дыхательная недостаточность, затрудненное удаление углекислоты из крови. Высокое напряжение углекислоты в крови может оказывать токсическое влияние на центральную нервную систему [15].

РСВ репродуцируется, главным образом, в клетках респираторного эпителия. Тем не менее, доказана возможность экстрапульмонального течения РСВИ. Так, вирус был изолирован из ткани сердца ребенка с иммунодефицитом, погибшего от миокардита, развившегося после бронхолита. В 1,2% случаев РСВИ сопровождается неврологическими осложнениями (фибриллярными судорогами). Инвазия РСВ в клетки печени у иммунокомпетентного ребенка с гепатитом была доказана изоляцией вируса из биопсийного материала [16].

Виремия при РСВИ не выражена. Тем не менее, у инфицированных детей продемонстрирована экспрессия вирусных белков в клетках иммунной системы (дендритных клетках, моноцитах и особенно в альвеолярных макрофагах), чем объясняются иммуномодулирующие свойства вируса, а также возможность вирусной диссеминации по кровяному руслу. Так, РСВ инфицирует *in vitro* 10% миелоидных дендритных клеток, полученных из крови взрослых доноров [17].

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ РСВ-ИНФЕКЦИИ

Защиту организма от инфекции обеспечивает врожденный и адаптивный иммунитет. Взаимодействие вируса с врожденной составляющей иммунной системы приводит к формированию в месте поражения цито- и хемокиновой среды, которая во многом определяет клиническую картину и исход заболевания. При взаимодействии РСВ с клетками респираторного эпителия, а также с клетками иммунной системы хозяина наблюдается каскадный синтез ряда про- и противовоспалительных факторов: интерферонов (ИФН) γ и α/β ; интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, 10, 11, 12, 13; фактора некроза опухоли (ФНО) α ; гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF); хемокина, выделяемого эпителиальными и Т клетками при активации (Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted, RANTES); белка-хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1); воспалительных белков макрофагов (MIP-1 α и

MIP-1 β); индуцируемого интерфероном γ протеина-10 (IP-10). В результате активируются иммунокомпетентные клетки (антигенпрезентирующие дендритные клетки, макрофаги, В и Т лимфоциты); из кровяного русла к поврежденному участку респираторной ткани привлекаются клетки воспаления (NK клетки, моноциты и макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты) [18, 19].

Эффекторным звеном адаптивного противовирусного ответа являются вирус-специфические Т и В лимфоциты. В опытах на мышах показана компартиментализация РСВ-специфического иммунного ответа. Системный гуморальный иммунитет ограничивает репликацию вируса главным образом в нижних отделах респираторного тракта, в то время как секреторный гуморальный и Т-клеточный иммунитет защищает верхние отделы дыхательных путей. Основными индукторами синтеза вирус-специфических АТ являются F- и G-белки РСВ. Мишенью для активирования цитотоксических Т лимфоцитов человека служат антигенные детерминанты, главным образом N-белка, а также F, M, M2, NS2, SH-белков РСВ [20].

Долгосрочная защита от РСВИ осуществляется долгоживущими В клетками памяти, которые в течение длительного времени (по крайней мере, одного года) обеспечивают синтез и циркуляцию в крови вирус-специфических IgG как после перенесенной первичной РСВИ у детей, так и у взрослых пациентов после повторных эпизодов заболевания. Тем не менее, реинфекции и у детей, и у взрослых наблюдаются на фоне высокого содержания предсуществующих анти-РСВ-АТ, образованных в результате предшествующих заболеваний, что свидетельствует об отсутствии эффективного долгосрочного иммунитета, защищающего от РСВИ [18].

Защитная роль предсуществующих материнских РСВ-специфических АТ также является предметом дискуссии. В крови новорожденных изначально присутствуют высокоаффинные противовирусные АТ, пассивно приобретенные *in utero* в результате трансплацентарного переноса материнских IgG (m-IgG). Анти-РСВ m-IgG циркулируют в крови детей в течение 6–12 мес после рождения. Результаты ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что анти-РСВ m-IgG защищают новорожденных от инфицирования РСВ [21]. По другим данным, материнские АТ не являются протективными. Примечательно, что наибольшая частота тяжелого течения РСВИ наблюдается в первые 2–3 мес жизни, когда у большинства новорожденных в крови в большом количестве присутствуют РСВ-специфические m-IgG. Слабая защита от РСВИ материнскими АТ обусловлена, по всей вероятности, их супрессорным действием на формирование собственного адаптивного иммунного ответа ребенка. Показано, что при РСВИ у грудных детей интенсивный синтез вируснейтрализующих АТ происходил только в отсутствие анти-РСВ m-IgG [22]. В дополнение к этому материнские АТ могут оказывать прямое патогенное действие. Так, при РСВИ у детей в возрасте до 6 мес высокое содержание РСВ-нейтрализующих m-IgG в крови коррелировало со сниженной частотой госпитализации, однако было при этом ассоциировано с повышенной частотой возникновения бронхообструкции [23]. Механизм этих процессов до конца не ясен. Исследования, проведенные в НИИ гриппа, свидетельствуют о том, что у детей в возрасте до 10 мес с первичной РСВИ высокое содержание в крови m-IgG, взаимодействующих с определенными консервативными антигенными детерминантами F- и/или G-белков РСВ, значимо ассоциировано с осложненным течением заболевания на фоне ингибирования синтеза собственных РСВ-специфических IgG [24].

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА. ИММУНОПАТОЛОГИЯ ПРИ РСВ-ИНФЕКЦИИ

Несмотря на то, что в большинстве случаев РСВИ протекает в виде обычной ОРВИ, у некоторых больных она сопровождается осложнениями в виде бронхитов, бронхолитов или пневмоний. Причины развития осложнений у части пациентов до сих пор до конца не изучены. Тем не менее, появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что ключевую роль в этих процессах играет иммунопатология [25]. Доказательством вовлечения иммунной системы в патологические процессы при РСВИ служит то, что наиболее тяжелые симптомы заболевания и повреждение легочной ткани наблюдаются не в период интенсивной вирусной репродукции в клетках респираторного эпителия (3–5-е сут заболевания), а значительно позднее, уже после элиминации инфекционного агента из организма [26].

РСВ обладает мощным иммуномодулирующим потенциалом. При этом в зависимости от ситуации, четкое определение которой не всегда возможно, одни и те же иммунные механизмы, индуцируемые вирусом, могут оказывать как защитное, так и патогенное действие. Баланс между протективными и патологическими реакциями весьма нестабилен и зависит от многих факторов, включая свойства конкретного штамма РСВ, а также возраст и состояние иммунного статуса хозяина, его генетического фона, предрасположенности к развитию atopических заболеваний и т. д. РСВ, чтобы избежать действия иммунного ответа, в зависимости от до конца не ясных условий, использует самые разнообразные механизмы. К примеру, показано, что РСВ может существенно подавлять функциональную активность антигенпрезентирующих клеток и вирус-специфических Т лимфоцитов за счет гиперсекреции иммуносупрессорных факторов, прежде всего ИЛ 10. При этом макрофаги и дендритные клетки *in vitro* синтезируют ИЛ 10 в значительно большей степени после взаимодействия с РСВ, чем с другими респираторными вирусами (гриппом А, вирусами парагриппа) [27], что указывает на большой ингибирующий потенциал РСВ.

Существенное иммуносупрессорное действие РСВ также связано с подавлением активности интерфероновой системы за счет блокирования сигнальных путей синтеза интерферонов I типа (ИФН α/β) неструктурными белками РСВ NS1 и NS2, активное образование которых наблюдается в первый же день инфицирования. Результатом является ранняя и длительная супрессия созревания дендритных клеток, которая негативно влияет на формирование адаптивного противовирусного иммунного ответа [28].

Угнетение иммунной системы под действием РСВ увеличивает риск бактериальных суперинфекций. Среди госпитализированных младенцев с ОРВИ различной этиологии именно РСВИ наиболее часто ассоциирована с бактериальными пневмониями. В дополнение к иммуносупрессии на поверхности РСВ-инфицированных клеток респираторного эпителия увеличивается уровень экспрессии молекул, используемых бактериями в качестве рецепторов (ICAM-1, CEACAM-1, PAF) [29].

Данные современной литературы говорят о том, что РСВ оказывает на иммунную систему двоякое действие. Тяжелое течение РСВИ может быть сопряжено не со сниженным врожденным и/или адаптивным иммунным ответом, но, напротив, с его гиперактивностью. Так, деструкция легочной ткани (в т. ч. неинфицированной) при осложненном течении РСВИ обусловлена не столько прямым цитопатическим действием вируса,

сколькими избыточной активностью клеток воспаления (PCB-специфических цитотоксических Т лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов). Вирус-специфичный Т клеточный иммунитет, играющий важную роль в элиминации инфицированных клеток из организма, также вызывает патогенное действие РСВ. Адаптивный перенос большого числа РСВ-специфических CD8+ Т лимфоцитов в кровь РСВ-инфицированных мышей обеспечивает снижение репродукции вируса в респираторном тракте, но вызывает при этом развитие у реципиентов фатального острого респираторного заболевания, характеризующегося выраженной нейтрофилией и геморрагическими явлениями в легких [30].

Привлечение избыточного числа клеток-эффекторов в очаг поражения при РСВИ обусловлено локальной гиперсекрецией таких хемокинов, как RANTES (CCL5), ИЛ 8 (CXCL8), воспалительного белка макрофагов MIP-1 α (CCL3) [31], а также способностью РСВ значительно усиливать экспрессию адгезивных молекул ICAM-1 на поверхности клеток респираторного эпителия. ICAM-1 являются лигандами для β -интегрина (CD11b/CD18) на мембране гранулоцитов и активированных Т лимфоцитов, что инициирует приток в очаг инфицирования цитотоксических Т лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов [31]. Разрушение легочной ткани вследствие воспалительных процессов способствует диссеминации патогена.

Кроме того, осложненное течение РСВИ ассоциировано с искажением баланса регуляторных иммунных механизмов. По современным представлениям, течение инфекции и характер иммунного ответа на нее во многом определяются типом цитокиновой регуляции. При 1-м типе ответа (обозначаемом условно как Th₁-тип, поскольку ключевыми регуляторами при этом являются CD4+ Т лимфоциты-хелперы 1-го типа, Th₁) стимулируется синтез ИФН γ , ИЛ 2 и 12. При другом типе ответа, индуцируемом главным образом CD4+ Т хелперами 2-го типа (Th₂), активируется синтез ИЛ 4, 5, 6, 10 и 13 [32].

Для неосложненного течения РСВИ характерно преобладание Th₁-опосредованного иммунного ответа, при котором активируются вирус-специфические CD4+ Th₁ и цитотоксические Т лимфоциты, синтезируются ИФН γ , ФНО α , ИЛ 2. Такой тип воспаления является протективным и приводит к быстрому выздоровлению. Осложненное течение РСВИ ассоциировано с активацией Th₂-зависимых процессов, что влечет за собой патологические проявления (бронхиальную гиперреактивность и обструкцию дыхательных путей), развивающиеся в результате чрезмерной активности главным образом Th₂-опосредованных цитокинов (ИЛ 4, 5, 10, 11 и 13) [31].

Дисбаланс иммунного противовирусного ответа и сдвиг его в сторону Th₂-реакций могут служить одной из причин того, что дети первых месяцев жизни составляют группу повышенного риска в отношении тяжелого течения РСВИ и ее отдаленных последствий. Возрастная дифференциация объясняется своеобразием нормального иммунного статуса новорожденных: повышенной секрецией Th₂-опосредованных цитокинов (ИЛ 4, 5, 10). Такой сдвиг представляет собой эволюционный механизм защиты плода от повреждающего действия материнских биоактивных Th₁-факторов, включая ИФН. Свообразный иммуногенный фон усугубляет патогенное действие РСВ на младенцев, поскольку развитие иммунопатологии при РСВИ также во многом связано с повышенным синтезом именно Th₂-факторов. В течение первых лет жизни в норме устанавливается иммунологический регуляторный Th₁/Th₂-баланс. В пожилом возрасте снова наблюда-

ется смещение в сторону Th₂-реакций. Именно поэтому престарелые люди также относятся к группе риска по осложненному течению РСВИ. Следует отметить, что РСВ инициирует Th₁/Th₂-дисбаланс в значительно большей степени, чем другие респираторные вирусы, включая вирус гриппа. Эта особенность является одной из причин того, что острые заболевания, обусловленные РСВ, зачастую протекают значительно тяжелее, чем ОРВИ иной этиологии [31, 33].

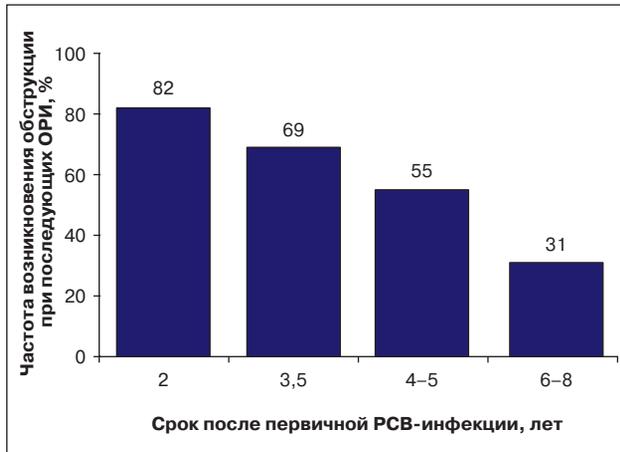
В некоторых случаях, возможно, у предрасположенных к атопии лиц, РСВ может выступать в качестве аллергена. Одним из признаков аллергического течения РСВИ считают локальное эозинофильное воспаление. В норме при вирусных инфекциях эозинофилы играют протективную роль. Поскольку эозинофильный катионный белок обладает РНК-азной активностью, он разрушает внеклеточные вирионы РНК-содержащих вирусов, включая РСВ. Однако избыточная активность эозинофилов может вызвать повреждение нормальной легочной ткани и формирование бронхоспазма. Показателем аллергического воспаления при РСВИ также является повышенный синтез гистамина и производных арахидоновой кислоты — цистеинил-лейкотриенов. Эти медиаторы служат мощными констрикторами гладкой мускулатуры респираторного тракта, секретируются тучными клетками и базофилами при их активации иммунными комплексами (аллерген-IgE) и вызывают бронхообструкцию [34, 35]. Исследования, проведенные в НИИ гриппа, показали прямую связь между формированием обструкции верхних или нижних отделов дыхательного тракта с высоким содержанием РСВ-специфических IgE в сыворотках как маленьких детей с первичной РСВИ, так и при повторном инфицировании у пациентов старшего возраста [36].

Несбалансированный иммунный ответ и развитие иммунопатологии при РСВИ связывают главным образом с вирусным G-белком, особенно в виде sG. Эксперименты на моделях животных показали, что введение мышам очищенного G-белка индуцирует при последующем РСВ-инфицировании реактивацию G-специфических Th₂ лимфоцитов, синтезирующих ИЛ 4 (ключевой индуктор синтеза IgE) и ИЛ 5 (один из основных стимуляторов активности эозинофилов), что вызывает осложненное аллергическое течение заболевания [37].

Интересен один из описанных механизмов патогенного действия G-белка. Определенный его эпитоп мимикрирует под короткую последовательность (6 аминокислот) хемокина фракталкина, которая участвует во взаимодействии данного хемокина с клеточным рецептором. Фракталкин — важный регулятор активности Th₁-типа иммунного ответа. Его основная функция — привлечение к месту поражения NK клеток, Th₁ лимфоцитов и цитотоксических Т лимфоцитов. *In vivo* G-белок действует как антагонист фракталкина, конкурируя с ним за связь с рецептором, поляризуя тем самым иммунный ответ при инфицировании РСВ в сторону Th₂-реакций [38].

Характерной особенностью РСВ является способность вызывать отдаленные патологические последствия. Долгосрочные наблюдения показали, что заболевания нижних дыхательных путей РСВ-этиологии влекут за собой функциональную дыхательную недостаточность, регистрируемую в течение ряда последующих лет, что способствует развитию хронических респираторных заболеваний (возможно, только у предрасположенных лиц). РСВИ, перенесенная в младенчестве, ассоциирована с повышенным риском возникновения обструкции при последующих ОРВИ и развития со временем бронхиальной астмы. Риск уменьшается с возрастом,

Рис. 2. Связь ранней РСВ-инфекции с риском развития бронхиальной астмы: ретроспективный метаанализ клинических исследований (по Wright M., Piedimonte G. *Pediatric Pulmonol.* 2011; 46: 324–347)



Примечание. ОРИ — острая респираторная инфекция, РСВ — респираторно-синцитиальный вирус.

но сохраняется в течение не менее 8 лет после ранней РСВИ [35] (рис. 2).

О значимости РСВИ в хронизации воспалительных процессов свидетельствует высокая частота ее диагностирования (значительно превышающая таковую для аденовирусной и парагриппозной инфекции) при обострении бронхиальной астмы у детей (см. табл.), а также при обострении хронической обструктивной болезни легких у взрослых [39].

Одна из причин отдаленных последствий РСВИ — длительная (по крайней мере, в течение 1 года) гиперсекреция Th_2 -зависимых цитокинов (ИЛ 6, 7, 10, 13), наблюдаемая после осложненного течения РСВИ [40].

У больных, перенесших осложненную форму РСВИ, снижена толерантность к чужеродным антигенам. Вызванное РСВ длительное воспаление позволяет вдыхаемым антигенам преодолевать барьеры слизистой оболочки дыхательных путей, что может быть причиной развития общей сенсibilизации организма с возрастом. Так, через 6 лет после перенесенного РСВ-бронхиолита у 48% детей наблюдалось развитие различных аллергических заболеваний [41].

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РСВ-ИНФЕКЦИИ

Перечень лекарственных средств, эффективных при РСВИ и безопасных для пациента, весьма ограничен. К сожалению, вследствие патогенетических особенностей для данной инфекции прослеживается следующая закономерность: отработанные подходы, показавшие положительный эффект при профилактике и лечении других ОРИ, оказываются, как правило, неэффективными при РСВИ.

Основным направлением профилактики инфекционных заболеваний является вакцинация. История создания вакцин против РСВИ началась с трагических событий. В 60-е гг. XX в. в США было проведено клиническое испытание инактивированной формалином цельновирионной РСВ-вакцины (ИФ-РСВ) в группе детей первого года жизни. В отличие от достаточно эффективного и безопасного аналогичного ИФ-гриппозного препарата, ИФ-РСВ не оказывала протективного действия. Напротив, вакцинированные дети переносили последующую инфекцию

значительно тяжелее, чем невакцинированные: 80% привитых детей были госпитализированы, 2 случая закончились летально. При этом в контрольной группе непривитых детей первичная РСВИ протекала в осложненной форме лишь в 5% случаев [42]. Исследования показали, что ИФ-РСВ индуцирует несбалансированный иммунный ответ со сдвигом в сторону Th_2 -регулируемых реакций, обеспечивающих формирование РСВ-специфичных Th_2 клеток памяти. При последующих эпизодах РСВИ активированные вирусом Th_2 клетки памяти обеспечивают благоприятную цитокиновую среду (за счет локального синтеза ИЛ 4, 5, 10 и 13) для гиперактивного воспалительного процесса в респираторном тракте (избыточной легочной инфильтрации Т лимфоцитов, локальной эозинофилии, нейтрофилии, моноцитоза) и формирования бронхообструкции [43]. В связи с этим первоочередную значимость при вакцинации приобретают факторы, обеспечивающие баланс Th_1/Th_2 -иммунного ответа при последующем инфицировании. Недостаточное знание механизмов патогенеза РСВИ до сих пор не позволяет полностью устранить риск возникновения поствакцинальных осложнений, обусловленных иммунопатологией. Также трудность заключается в том, что в вакцинации против РСВИ нуждаются прежде всего дети до 1 года жизни, в крови которых циркулируют материнские противовирусные АТ, оказывающие супрессорное действие на формирование собственного противовирусного иммунитета, включая поствакцинальный.

В настоящее время ведутся разработки всех типов вакцин против РСВ: живых аттенуированных и рекомбинантных, цельновирионных и субъединичных инактивированных, ДНК-вакцин, а также препаратов с использованием рекомбинантных наноконструкций. Однако ни одна из них не обладает достаточной эффективностью.

Для лечения РСВИ, протекающей в легкой форме, применяют симптоматические средства. При осложненном течении заболевания, сопровождающемся бронхообструктивным синдромом, необходима госпитализация детей. Поскольку одной из причин осложненного течения РСВИ является гиперактивация Th_2 -иммунного ответа, стратегией борьбы с этим заболеванием, альтернативной вакцинации, является иммунотерапия, нацеленная на поляризацию противовирусного ответа по 1-му типу, например за счет активации системы синтеза интерферонов. Однако клинические испытания показали слабый превентивный анти-РСВ-эффект (значительно более низкий, чем для гриппа и парагриппа) после введения рекомбинантного ИФН α [44].

Метаанализ данных по лечению РСВ-бронхиолитов в целом показал отсутствие статистически значимого положительного эффекта лечения глюкокортикоидами, бронходилататорами, β -агонистами, антилейкотриеновыми препаратами (гиперреактивность дыхательных путей, обструкция, эозинофилия и воспаление легких связаны с синтезом лейкотриенов). Однако все эти препараты могут применяться в качестве симптоматической терапии в некоторых индивидуальных случаях [35].

Из средств этиотропной терапии для лечения РСВИ у детей раннего возраста с 80-х гг. применяется рибавирин, который обладает выраженным анти-РСВ-действием *in vitro*. Метаболиты препарата являются конкурентными ингибиторами фермента, необходимых для репродукции РСВ. Однако метаанализ результатов клинических испытаний не обнаружил достаточных доказательств эффективности рибавирина при лечении РСВИ у детей первого года жизни. Препарат лишь незначительно снижал сроки госпитализации и укорачивал время

механической вентиляции легких [45]. Ограниченный эффект рибавирина объясняется тем, что воспалительные процессы, характерные для РСВ-бронхиолитов у маленьких детей, связаны с иммунологическими механизмами и развиваются зачастую независимо от наличия в респираторном тракте реплицирующегося вируса, который является мишенью для рибавирина. В дополнение к этому рибавирин — высокотоксичный препарат, поэтому показаниями для его ингаляционного введения являются тяжелые формы лабораторно подтвержденной РСВИ у детей раннего возраста и больных с врожденными пороками сердца (из рекомендаций Food and Drug Administration, США).

Поскольку возможности лечения РСВИ ограничены, а вакцина против РСВ до сих пор не разработана, основным подходом, применяемым во всем мире для ведения пациентов из групп риска тяжелого течения инфекции, является пассивная иммунопрофилактика. Для этого используют препарат паливизумаб (Синагис), впервые одобренный для применения в США в 1998 г. Он представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, эффективно нейтрализующие РСВ в результате взаимодействия с вирусным F-белком. Следует отметить, что пассивная иммунизация принципиально отличается от вакцинации. Последняя представляет собой введение антигена для стимуляции выработки в организме собственных антител и приводит к формированию иммунологической памяти, обеспечивающей долгосрочный антигенспецифичный иммунитет. Пассивная иммунизация, в отличие от активной, осуществляется посредством введения готовых антител и предполагает быструю компенсацию иммунологической незащищенности организма за счет краткосрочного, но эффективного иммунного ответа.

Паливизумаб применяют для профилактики РСВИ в эпидемический сезон у детей из групп риска: у недоношенных новорожденных до 6 мес жизни и у детей с хроническими легочными и сердечными заболеваниями, обычно в возрасте до 2 лет (из рекомендаций Food and Drug Administration). В результате проведенных регистрационных клинических исследований было показано, что профилактическое введение паливизумаба новорожденным во время эпидемического сезона приводило к значимому снижению частоты госпитализации пациентов с РСВИ [46]. Эти данные подтверждаются уже более чем 14-летним опытом применения препарата более чем в 60 странах мира. Более того, помимо профилактического, паливизумаб может также обладать

потенциальным терапевтическим эффектом. Недавно было показано, что введение данного препарата в дозе 15 мг/мл снижает вирусную нагрузку в респираторном тракте у РСВ-инфицированных детей и взрослых [47]. Однако клиническое значение этого наблюдения неясно и требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные выше факты свидетельствуют о значимости РСВИ в структуре инфекционной патологии дыхательного тракта, в первую очередь у детей первых лет жизни. Морфологические и биологические характеристики РСВ позволяют говорить о его уникальности среди всех респираторных вирусов человека. Так, особенностью РСВ является способность вызывать иммунопатологию, причем риск ее возникновения при РСВИ значительно выше, чем при других ОРИ. Патогенное действие РСВ (длительная гиперреактивность и обструкция дыхательных путей) обусловлено вызванной им дисрегуляцией иммунной системы хозяина, в т.ч. сдвигом иммунного ответа в сторону Th_2 -опосредованных процессов. РСВ обладает мощным иммуносупрессорным действием. В связи с этим индуцируемый им иммунный ответ нередко оказывает достаточно слабое и кратковременное протективное действие, что обуславливает осложненное течение РСВИ и реинфекции. Необходимость осуществления надзора за этим заболеванием с целью выработки эффективной стратегии профилактики и лечения продиктована тем, что осложненное течение РСВИ, особенно перенесенной в младенчестве, может оказаться причиной отдаленных патологических последствий: развития с возрастом хронических легочных заболеваний, включая бронхиальную астму, а также общей аллергизации организма. При разработке противовирусных препаратов знание особенностей патогенеза РСВИ обуславливает необходимость строгого соблюдения определенных правил и тщательного контроля отдаленных результатов применения лекарственных средств. Вакцины против РСВИ не должны способствовать формированию иммунологической памяти Th_2 -типа, активирование которой при реинфекциях может вызывать осложненное течение заболевания. Препараты должны не только ингибировать репликацию РСВ, но и предотвращать развитие иммунопатологии. В настоящее время пока отсутствуют эффективные средства лечения РСВИ. Основным подходом, применяемым в мире для ведения пациентов из групп риска тяжелого течения инфекции, остается пассивная иммунопрофилактика.

REFERENCES

1. Simoes E.A., Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003; 22 (Suppl. 2): 13–20.
2. Nair H., Nokes D.J., Gessner B.D., Dherani M., Madhi S.A., Singleton R.J., O'Brien K.L., Roca A., Wright P.F., Bruce N., Chandran A., Theodoratou E., Sutanto A., Sedyaningsih E.R., Ngama M., Munywoki P.K., Kartasasmita C., Simoes E.A., Rudan I., Weber M.W., 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.
3. Karron R.A. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus vaccines. In: S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, P.A. Offit (eds). *Vaccines*, 6th edn. Elsevier Inc. Saunders. 2012. P. 1146–1153.
4. Welliver R.C., Checchia P.A., Bauman J.H., Fernandes A.W., Mahadevia P.J., Hall C.B. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26 (9): 2175–2181.
5. Hon K.L., Leung T.F., Cheng W.Y., Ko N.M., Tang W.K., Wong W.W., Yeung W.H., Chan P.K. Respiratory syncytial virus morbidity, premorbid factors, seasonality, and implications for prophylaxis. *J. Crit. Care.* 2012; 27 (5): 464–468.
6. Whimbey E., Ghosh S. Respiratory syncytial virus infections in immunocompromised adults. *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.* 2000; 20: 232–255.
7. Walsh E.E. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* 2011; 32 (4): 423–432.

8. Rumel N.B., Gonchar V.A., Shilova Ye.R., Bessmeltsev S.S., Strizhakh N.P., Zalimko L.A., Krivitskaya V.Z., Chebotkhevich V.N. Peculiarities of respiratory-syncytial infections in patients with hemoblastosis and depression of haematopoiesis. *Epidemiology and infectious diseases*. 2008; 5: 45–49.
9. Lamb R.A., Parks G.D. Paramyxoviridae: the viruses and their replication. In: D.M. Knipe, P.M. Howley (eds). *Fields Virology*. 5.1. Wolters Kluwer: Lippencott Williams and Wilkins. 2007. P. 1449–1496.
10. Zimmer G., Budz L., Herrler G. Proteolytic activation of respiratory syncytial virus fusion protein. Cleavage at two furin consensus sequences. *J. Biol. Chem*. 2001; 276 (34): 31642–31650.
11. Horimoto T., Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin. Microbiol. Rev*. 2001; 14 (1): 129–149.
12. Cane P.A., Thomas H.M., Simpson A.F., Evans J.E., Hart C.A., Pringle C.R. Analysis of the human serological immune response to a variable region of the attachment (G) protein of respiratory syncytial virus during primary infection. *J. Med. Virol*. 1996; 48 (3): 253–261.
13. Bukreyev A., Yang L., Fricke J., Cheng L., Ward J.M., Murphy B.R., Collins P.L. The secreted form of respiratory syncytial virus G glycoprotein helps the virus evade antibody-mediated restriction of replication by acting as an antigen decoy and through effects on Fc receptor-bearing leukocytes. *J. Virol*. 2008; 82 (24): 12191–12204.
14. Mohan G.S., Li W., Ye L., Compans R.W., Yang C. Antigenic subversion: a novel mechanism of host immune evasion by Ebola virus. *PLoS Pathog*. 2012; 8 (12): 1003065.
15. Cheshik S.G., Vartanyan R.V. Respiratory-syncytial viral infection — clinic, diagnostics, treatment. *Children's infections*. 2004; 1: 43–49.
16. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection — a systematic review. *Crit. Care*. 2006; 10 (4): 107.
17. Guerrero-Plata A., Casola A., Suarez G., Yu X., Spetch L., Peeples M.E., Garofalo R.P. Differential response of dendritic cells to human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2006; 34 (3): 320–329.
18. Welliver R.C. The immune response to respiratory syncytial virus infection: friend or foe? *Clin. Rev. Allergy. Immunol*. 2008; 34 (2): 163–173.
19. Bueno S.M., Gonzalez P.A., Riedel C.A., Carreno L.J., Vasquez A.E., Kalergis A.M. Local cytokine response upon respiratory syncytial virus infection. *Immunol. Lett*. 2011; 136 (2): 122–129.
20. Openshaw P.J., Pemberton R.M., Ball L.A., Wertz G.W., Askonas B.A. Helper T cell recognition of respiratory syncytial virus in mice. *J. Gen. Virol*. 1988; 69 (2): 305–312.
21. Glezen W., Paredes A., Allison J., Taber L.H., Frank A.L. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J. Pediatr*. 1981; 98: 708–715.
22. Siegrist C.A. Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. *Vaccine*. 2003; 21: 3406–3412.
23. Stensballe L.G., Ravn H., Kristensen K., Agerskov K., Meakins T., Aaby P., Simoes E.A. Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for detection of respiratory syncytial virus in different settings in a developing country. *Trop. Med. Int. Health*. 2002; 7 (4): 317–321.
24. Krivitskaya V.Z., Voytsekhovskaya Ye.M., Sukhovetskaya V.F., Golovacheva Ye.G., Lvov N.I., Sominina A.A. The role of preceding virus-specific IgG in pathogenesis of respiratory-syncytial viral infection in initial and recurrent diseases. *Infection and immunity*. 2012; 2 (4): 705–714.
25. Oshansky C.M., Zhang W., Moore E., Tripp R.A. The host response and molecular pathogenesis associated with respiratory syncytial virus infection. *Future Microbiol*. 2009; 4: 279–297.
26. Lukacs N.W., Smit J.J., Mukherjee S., Morris S.B., Nunez G., Lindell D.M. Respiratory virus-induced TLR7 activation controls IL-17-associated increased mucus via IL-23 regulation. *J. Immunol*. 2010; 185 (4): 2231–2239.
27. Bartz H., Buning-Pfaue F., Turkel O., Schauer U. Respiratory syncytial virus induces prostaglandin E2, IL-10 and IL-11 generation in antigen presenting cells. *Clin. Exp. Immunol*. 2002; 129 (3): 438–445.
28. Munir S., Le Nouen C., Luongo C., Buchholz U.J., Collins P.L., Bukreyev A. Nonstructural proteins 1 and 2 of respiratory syncytial virus suppress maturation of human dendritic cells. *J. Virol*. 2008; 82 (17): 8780–8796.
29. Avadhanula V., Rodriguez C.A., Devincenzo J.P., Wang Y., Webby R.J., Ulett G.C., Adderson E.E. Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner. *J. Virol*. 2006; 80 (4): 1629–1636.
30. Aung S., Graham B.S. IL-4 diminishes perforin-mediated and increases Fas ligand-mediated cytotoxicity in vivo. *J. Immunol*. 2000; 164 (7): 3487–3493.
31. Kimpen J.L. Respiratory syncytial virus and asthma. The role of monocytes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 163 (3, Pt. 2): 7–9.
32. Lucey D.R., Clerichi M., Shearer G.M. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clin. Microbiol. Rev*. 1996; 9 (4): 532–562.
33. Byeon J.H., Lee J.C., Choi I.S., Yoo Y., Park S.H., Choung J.T. Comparison of cytokine responses in nasopharyngeal aspirates from children with viral lower respiratory tract infections. *Acta Paediatr*. 2009; 98 (4): 725–730.
34. Han J., Jia Y., Takeda K., Shiraiishi Y., Okamoto M., Dakhama A., Gelfand E.W. Montelukast during primary infection prevents airway hyperresponsiveness and inflammation after reinfection with respiratory syncytial virus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 182 (4): 455–463.
35. Wright M., Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future. *Pediatr. Pulmonol*. 2011; 46 (4): 324–347.
36. Krivitskaya V.Z., Sominina A.A., Suchovetskaya V.F., Milkint K.K., Sverlova M.V. Immunopathological allergic Th2-type of antiviral humoral immune response in children with respiratory-syncytial viral infection. *Cytokines and inflammation*. 2004; 3 (3): 34–41.
37. Hancock G.E., Tebbey P.W., Scheuer C.A., Pryharski K.S., Heers K.M., LaPierre N.A. Immune responses to the nonglycosylated ectodomain of respiratory syncytial virus attachment glycoprotein mediate pulmonary eosinophilia in inbred strains of mice with different MHC haplotypes. *J. Med. Virol*. 2003; 70 (2): 301–308.
38. Harcourt J., Alvarez R., Jones L.P., Henderson C., Anderson L.J., Tripp R.A. Respiratory syncytial virus G protein and G protein CX3C motif adversely affect X3CR1+ T cell responses. *J. Immunol*. 2006; 176 (3): 1600–1608.

39. Yakovleva N.V., Pokhodzey I.V., Tovt-Korshinskaya M.I., Sukhovskaya O.A. Peculiarities of viral infections in patients with chronic obstructive bronchitis. *Therapeutic archive*. 1987; 7: 47–50.
40. Castro M., Schweiger T., Yin–Declue H., Ramkumar T.P., Christie C., Zheng J., Cohen R., Schechtman K.B., Strunk R., Bacharier L.B. Cytokine response after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in early life. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2008; 122 (4): 726–733.
41. Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000; 161: 1501–1507.
42. Kim H.W., Canchola J.G., Brandt C.D., Pyles G., Chanock R.M., Jensen K., Parrott R.H. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am. J. Epidemiol.* 1969; 89 (4): 422–434.
43. Boukhvalova M.S., Prince G.A., Soroush L., Harrigan D.C., Vogel S.N., Blanco J.C. The TLR4 agonist, monophosphoryl lipid A, attenuates the cytokine storm associated with respiratory syncytial virus vaccine-enhanced disease. *Vaccine*. 2006; 24 (23): 5027–5035.
44. Yu D.X., Chen Q., Zhang L.L., Liu Y., Yu Z.A., Li Z.F., Zhang L.P., Hu G.F., Duan Z.J., Chu X.W., Zhang B., Yu S.Y., Hou Y.D. A field trial of recombinant human interferon alpha–2b for nasal spray to prevent SARS and other respiratory viral infections. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2005; 19 (3): 216–219.
45. Randolph A.G., Wang E.E. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2004; 4: CD000181.
46. Frogel M.P., Stewart D.L., Hoopes M., Fernandes A.W., Mahadevia P.J. A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. *J. Manag. Care. Pharm.* 2010; 16 (1): 46–58.
47. Hu J., Robinson J.L. Treatment of respiratory syncytial virus with palivizumab: a systematic review. *World J. Pediatr.* 2010; 6 (4): 296–300.