

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

И.В. Бабаченко, В.Е. Карев, К.В. Евдокимов

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Clinical and pathomorphological manifestations of respiratory syncytial virus infection. Case report

I.V. Babachenko, V.E. Karev, K.V. Evdokimov

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

На примере клинического наблюдения тяжелой респираторно-синцициальной вирусной (РСВ) инфекции, протекавшей с развитием специфической пневмонии, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, обусловившими летальный исход у недоношенного (33–34 недели гестации) ребенка двух месяцев жизни, показаны клинические и патоморфологические особенности заболевания. Использование постмортального посмертного иммуноморфологического исследования позволило продемонстрировать важнейшие звенья патогенеза РСВ-инфекции, а также уточнить причины длительной бронхообструкции при ее тяжелом течении. Показано, что на поздних сроках заболевания в основе бронхообструкции лежат качественные изменения эпителиальной выстилки бронхов разного калибра, обусловленные как сохраняющимся цитопатическим действием РСВ, так и реактивными изменениями эпителия в виде базальной плоскоклеточной дифференцировки эпителиального пласта при слабо выраженной регенерации респираторного эпителия.

Ключевые слова: респираторно-синцициальный вирус, пневмония, летальный исход, патогенез.

Введение

Актуальность изучения респираторно-синцициальной вирусной инфекции (РСВИ) обусловлена широкой распространенностью среди детского населения, частым формированием тяжелых форм заболевания, требующих использования реанимационного пособия и нередко приводящих к смерти детей раннего возраста. Ежегодно в мире регистрируют 33,8 млн случаев РСВИ среди детей первых 5 лет жизни, из которых 3,4 млн переносят заболевание в тяжелой степени тяжести и требуют интенсивной терапии и реанимационного пособия. От 66 тысяч до 239 тысяч детей раннего возраста ежегодно умирают от тяжелой инфекции нижних дыхательных путей РСВ-этиологии [1, 2]. Среди госпитализированных детей РСВИ была причиной летального исхода у 16,4% детей в струк-

Abstract

On the example of clinical observation of severe respiratory syncytial virus (RSV) infection, which occurred with the development of a specific pneumonia complicated by acute respiratory distress-syndrome and disseminated intravascular coagulation syndrome, which caused a lethal outcome in the non-term (33-34 weeks gestation) child of two months of life, the clinical and pathomorphological features of the disease are shown. Immunomorphologic study after death allowed to demonstrate the most important stages of respiratory syncytial viral infection pathogenesis and to specify reasons of long-term airway obstruction, caused by complicated respiratory syncytial viral infection. It was indicated, that bronchial obstruction may be caused by qualitative changes of epithelial lumen of different bronchi, such as direct cytopathic effect of respiratory virus or reactive changes of lumen in the form of basal squamous cell differentiation of epithelial lumen and poor regeneration of respiratory epithelium in the later stages of the disease.

Key words: respiratory syncytial virus, pneumonia, death, pathogenesis.

туре постнатальной смертности и 0,5% — неонатальной смертности [3].

В появившихся в последние годы обзорах, посвященных анализу летальных исходов от РСВИ, показано, что дети погибают от респираторно-синцициальной вирусной инфекции в различных странах, вне зависимости от уровня их индустриального развития и уровня доходов населения [2, 3]. Однако в развивающихся странах летальный исход наступает в среднем на 9,5 день заболевания, возраст погибших детей составляет в среднем 5,0 месяцев, в то время как в высокоразвитых странах с высоким уровнем доходов и доступностью медицинской помощи этот срок составляет в среднем 21 день, а средний возраст детей достигает 7 лет. Важным фактором, влияющим на летальность, является наличие у погибших детей коморбидных

заболеваний, которые регистрировали у 28% детей из развивающихся стран, 47% — из стран со средним уровнем дохода и 70% — из высоко развитых стран [2, 3].

В большинстве случаев у детей первого года жизни, переносящих острую РСВИ, наблюдают длительный бронхообструктивный синдром [4]. Патоморфология респираторно-синцитиальной вирусной инфекции достаточно хорошо изучена и описана в литературе [5], однако многие вопросы патогенеза, в том числе причины и механизмы развития характерных морфологических проявлений заболевания остаются неизученными. Одним из актуальных направлений исследований при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции является изучение механизмов цитопатического действия вируса, в том числе в эксперименте [6, 7], а также способность вируса воздействовать на процессы пролиферации и апоптоза клеток иммунной системы [8]. Вопрос этиотропной терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в настоящее время не решен и широко обсуждается в литературе [9].

Изучение патологических процессов, лежащих в основе длительной бронхообструкции и дыхательной недостаточности у больного ребенка раннего возраста с РСВИ тяжелой степени тяжести и летальным исходом, будет способствовать поиску оптимальных терапевтических подходов и улучшению исходов РСВИ у детей первых месяцев жизни, в том числе при наличии факторов риска тяжелого и прогностически неблагоприятного течения и исхода.

Материалы и методы

Проанализированы медицинские документы и аутопсийный материал ребенка 2 месяцев жизни, погибшего от респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на 30-е сутки заболевания. Выполнено гистологическое и иммуногистохимическое исследование серийных срезов ткани легких с использованием мышинных или кроличьих антител к РС-вирусу, Keratin5, Keratin7, PanKeratin, CD68, Ki67, p63, а также иммуногистохимической полимерной системы визуализации UltraVision Quanto (Thermo, США). В качестве оптически плотной метки, маркирующей продукт реакции антиген — антитело использован диаминобензидин (DAB), имеющий коричневую окраску. Изучение гистологических и иммуногистохимических препаратов выполнялось в проходящем свете при увеличениях $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$ с использованием бинокулярного исследовательского микроскопа Axioscope Imager A2 (Carl Zeiss, Германия).

Клинический случай

Пациентка К., 2 мес., переведена из Детской городской больницы на 5-й день острого лихорадоч-

ного заболевания с диагнозом «Острый менингоэнцефалит, судорожный синдром».

Из анамнеза заболевания известно, что за 2 недели до появления лихорадки девочка переносила острое респираторное заболевание с симптомами ринофарингита, получала симптоматическую терапию в амбулаторных условиях с положительным клиническим эффектом. Лихорадка до $38,2^{\circ}\text{C}$ появилась у ребенка остро, сопровождалась выраженными явлениями интоксикации в виде вялости. Наряду с этим, отмечали монотонный плач, тонико-клонические судороги в левых конечностях, выбухание родничка. Девочку госпитализировали в городской стационар в тяжелом состоянии. Сохранялся судорожный синдром, который был резистентен к противосудорожным препаратам, что потребовало перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В клиническом анализе крови при поступлении — лейкоцитоз ($27,6 \times 10^9/\text{л}$), анемия легкой степени (гемоглобин 103 г/л). С 3-х суток от момента госпитализации (8-е сутки от начала заболевания) отмечалась тенденция к снижению лейкоцитоза (до $16,1 \times 10^9/\text{л}$), выросла анемия (до 75 г/л), при этом сохранялся нейтрофилез (58–63%) со сдвигом влево (от 6% до 13%). СОЭ увеличилась в динамике от 4–5 до 20 мм/ч. Для исключения нейроинфекции произведена люмбальная пункция: цитоз — $19 \times 10^9/\text{л}$ с абсолютным преобладанием нейтрофилов (87,7%), белок $0,99 \text{ г/л}$, глюкоза $1,3 \text{ ммоль/л}$, путевая кровь. Посевы ликвора, крови, мочи на флору с определением чувствительности к антибиотикам отрицательные. Уровень содержания С-реактивного белка в сыворотке крови в динамике повышался в 2–6 раз. При рентгенографии органов грудной клетки при поступлении выявлен ателектаз верхней доли справа. На 4-е сутки госпитализации ателектаз сохранялся, несмотря на проводимую терапию, и появился новый в S3 левого легкого. Был диагностирован серозный менингоэнцефалит, предположительно герпетической этиологии. Проводилась этиопатогенетическая комплексная внутривенная терапия ацикловиром, роцефином, амикацином, дексаметазоном, дофамином, тiopенталом. В связи с ухудшением состояния на фоне проводимой терапии в виде развития острой дыхательной недостаточности, бронхообструктивного синдрома, острой церебральной недостаточности на 4-е сутки госпитализации (9-й день болезни) из городского стационара девочка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Детского научно-клинического центра инфекционных болезней.

Из анамнеза жизни установлено, что ребенок от I беременности, I срочных родов на 33–34-й неделе. Беременность протекала на фоне хронической никотиновой интоксикации матери, гес-

тоза, угрозы прерывания беременности, острого респираторного заболевания на 25–26-й неделе. У матери – хронический вирусный гепатит С. Масса ребенка при рождении – 2250 г, длина – 46 см, закричала сразу, по шкале Апгар – 7/8 баллов, к груди не прикладывали. Из роддома ребенок на 4-е сутки переведен в отделение патологии новорожденных, где находился 16 суток. В связи с асоциальным поведением матери девочка из стационара была определена в дом ребенка, откуда через 3 недели мать ее забрала домой, где через 1 неделю ребенок заболел острым респираторным заболеванием.

При поступлении в ОРИТ состояние расценено как тяжелое, находилась на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Медикаментозно седативирована тиопенталом. Температура 36,3°C. Кожа бледная. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких выслушивались свистящие, разнокалиберные влажные хрипы над всей поверхностью, справа в верхних отделах дыхание было ослаблено. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 130–140 в минуту. Артериальное давление (АД) – 110/70 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены. Печень выступала на 1,5 см из-под края реберной дуги. Большой родничок не выбухал. Глазные щели и зрачки равновелики ($D=S$), зрачки $D=S=3$ мм, реакция зрачков на свет сохранена. Диагноз при поступлении: «Острый менингоэнцефалит, судорожный синдром. Недоношенность 33–34 недели, перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза». Была назначена инфузионная терапия в объеме 380,0 мл, дексаметазон из расчета 10 мг/кг, виролекс 300 мг 3 раза в сутки, цефтриаксон 100 мг/кг 2 раза в сутки, амикацин 25 мг 2 раза в сутки, дормикум 0,2 мг/кг.

Несмотря на проводимые терапевтические мероприятия, на рентгенограмме на 2-е сутки пребывания в реанимации (11-е сутки болезни) появился выпот в правой плевральной полости. Осмотрена окулистом. Диагностирована ретинопатия недоношенных 1 степени, суб- и интратекальные кровоизлияния, нельзя исключить внутричерепную гипертензию. На 4-е сутки реанимационного этапа лечения выслушивали крепитирующие хрипы в нижних отделах легких, периодически отмечались эпизоды полного коллапса бронхиол с резким снижением дыхательных объемов. В терапию добавлен адреналин 0,013 мкг/кг/мин, дексазон 5 мг/кг в сутки, на фоне которых количество хрипов уменьшилось. По результатам УЗИ органов брюшной полости выявлен отек поджелудочной железы. Проводили нейровегетативную блокаду пропофолом, который был заменен на фентанил. Отек поджелудочной железы постепенно удалось купировать. С 7-х суток реанимационного этапа лечения от-

мечали нарастание синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с выраженной кислородозависимостью, синдромом «капиллярной утечки». Тяжесть состояния была обусловлена острой дыхательной недостаточностью (ОДН) рестриктивного типа. Произведена замена антибиотика на меронем в дозе 50 мг/кг и ванкомицин 10 мг/кг. Окончен 10-дневный курс ацикловира. Рентгенологически сохранялись ателектазы прежних локализаций. Кроме того, с 9-х суток реанимационного этапа лечения (13-й день госпитального лечения, 18-й день от начала заболевания) появился интерстициальный отек легочной ткани. Назначен сумамед в дозе 40 мг 1 раз в сутки, так как не могли исключить участие атипичных возбудителей (респираторных хламидий) в этиологии бронхообструкции. Бактериологические посевы крови, мочи, мокроты в динамике отрицательные, исследование крови методом ПЦР (в том числе на вирусы герпетической группы) в динамике отрицательные. Люмбальная пункция повторно не проводилась ввиду тяжести состояния. В клиническом анализе крови отмечали неуклонное снижение уровня лейкоцитов (с $20,8 \times 10^9/\text{л}$ с момента госпитализации в ОРИТ до $11,4 \times 10^9/\text{л}$ в динамике через 12 дней лечения), нарастание нейтрофилии со сдвигом влево (до 15% сегментоядерных лейкоцитов с токсической зернистостью в последнем анализе). На 12-е сутки реанимационного этапа терапии регистрировали появление акроцианоза, прогрессивное нарастание гипоксемии, гиперкапнии; на 13-е сутки – тотальный цианоз, отек конечностей, тотальное ослабление дыхания, крепитирующие хрипы. На 14-е сутки на обзорной рентгенограмме грудной клетки выявлено субтотальное затемнение легочной ткани с двух сторон, на фоне которого отмечался феномен «воздушной бронхограммы» (картина «шокового легкого»). Клинически отмечали нарастание дыхательной недостаточности до 3 степени (ОРДС, отягощенный бронхообструктивным синдромом), присоединение сердечно-сосудистой недостаточности. Констатирована смерть.

Обсуждение

При посмертном морфологическом исследовании обнаружено тяжёлое воспаление лёгких, вызванное респираторно-синцитиальным вирусом, с развитием респираторного дистресс-синдрома, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и СПОН.

Изменения в легочной ткани, выявленные при гистологическом исследовании, представлены на рисунке 1.

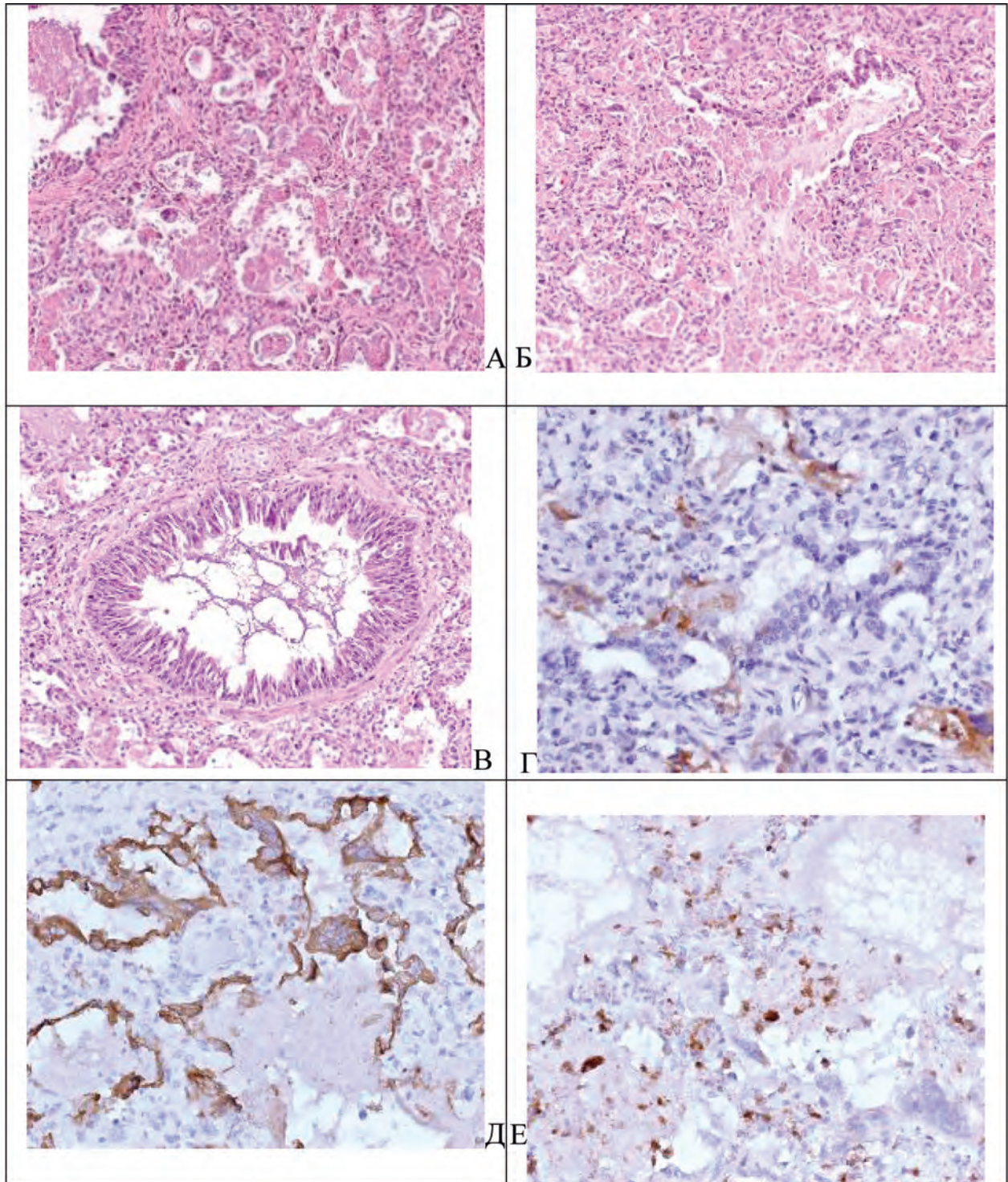


Рис. 1. РСВ пневмония: А — снижение воздушности легочной ткани за счет полиморфноклеточной инфильтрации и отека межальвеолярных перегородок, скопления в просвете альвеол клеточно-белкового детрита и гигантских симпластических структур, окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$; Б — деструкция бронхиолы, окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$; В — сужение просвета бронха за счет формирования многогранного строения эпителиальной выстилки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; Г — экспрессия антигенов РС-вируса (коричневое окрашивание) в эпителии бронхиолы и клеточных симпластических структурах в просвете альвеол, ИГХ метод, DAB, $\times 400$; Д — экспрессия Pan-cytokeratin (коричневое окрашивание) клетками альвеолярного эпителия и гигантских симпластических структур в просвете альвеол, ИГХ метод, DAB, $\times 400$; Е — внутриальвеолярное расположение CD68-позитивных альвеолярных макрофагов (коричневое окрашивание), ИГХ метод, DAB, $\times 400$

При гистологическом исследовании отмечено значительное снижение воздушности легочной ткани, как за счет утолщения межальвеолярных перегородок с их отеком и распространенной полиморфноклеточной инфильтрацией, так и за счет скоплений в просвете альвеол клеточно-белкового детрита (рис. 1А). Мелкие бронхи и бронхиолы подверглись субтотальной или тотальной деструкции (рис. 1Б), не несущей гнойного характера, а в просвете частично сохранных бронхиол располагались эозинофильный белковый некротический детрит и десквамированные эпителиальные клетки. Просвет бронхов был сужен за счет патологических разрастаний эпителиальной выстилки с формированием многоядерных сосочковидных структур (рис. 1В). Патологически измененные эпителиальные клетки мелких бронхов и многоядерных симпластических структур, расположенных в просветах альвеол, экспрессировали антигены респираторно-синцитиального вируса, свидетельствуя о сохранении их инфицированности (рис. 1Г). Многоядерные симпластические структуры, в избытке расположенные в просветах альвеол, формировались из трансформированного альвеолярного эпителия, свидетельством чему явился их фенотип (клетки измененного альвеолярного эпителия и многоядерные гигантские симпластические структуры экспрессировали Рancytokерatin (рис. 1Д). Наряду с этим, в составе десквамированных клеток в просветах альвеол имелись крупные CD68-позитивные альвеолярные макрофаги (рис. 1Е).

Пневмония протекала на фоне органических изменений в головном мозге, которые были расценены как последствия родовой травмы. Изменения вилочковой железы (гипоплазия, признаки дисплазии) и селезенки (делимфатизация фолликулов) могут служить морфологическим эквивалентом врожденного иммунодефицитного состояния. Выставлен следующий посмертный диагноз:

— основное заболевание: двусторонняя полисегментарная очагово-сливная пневмония РСВ-этиологии;

— фоновое заболевание: организующаяся субдуральная гематома в правой теменной области, рубцующийся надрыв мозжечкового намета справа, организующийся пристеночный тромб поперечного синуса твердой мозговой оболочки справа, организующееся субарахноидальное кровоизлияние в правой теменной области, очаги вентрикулярной лейкомаляции, аплазия тимуса (масса 1,9 г при норме 7,5–13 г);

— осложнения: тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, мелкие геморрагические инфаркты в левом легком, ОРДС, ДВС-синдром: субарахноидальные кровоизлияния в височных

и лобных долях справа и на нижней поверхности мозжечка, крупноочаговое субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияние в области передней центральной извилины справа, очаговые кровоизлияния в легких, жидкая кровь в полостях сердца и крупных сосудах, полнокровие, дистрофические (ишемически-гипоксические) изменения во внутренних органах, точечные кровоизлияния в плевре и перикарде, полнокровие и отек оболочек и вещества головного мозга, отек легких.

Формирование и длительное наличие бронхообструктивного синдрома может быть обусловлено длительной персистенцией в респираторном эпителии РС-вируса, обладающего описанным ранее цитопатическим действием [5], с формированием характерных изменений.

На рисунке 2 представлены изменения эпителия слизистой оболочки бронхов ребенка.

Имеются характерные патологические разрастания клеток слизистой оболочки (рис. 2А и 2Б). Утолщение эпителиального пласта со значительным сужением просветов бронхов обусловлено его качественными изменениями. В целом, сохраняя фенотип железистого эпителия (Keratin7+), характерный для эпителиальной выстилки бронхов и альвеол (рис. 2В), патологически измененная эпителиальная выстилка бронхов демонстрирует плоскоклеточную дифференцировку в базальных отделах (Keratin5+, p63+) (рис. 2Г). При этом, вопреки широко распространенному мнению о выраженной пролиферации трансформированного бронхиального эпителия, его истинная пролиферативная активность, определяемая по экспрессии Ki67, оказалась крайне низкой (рис. 2Е).

В современных обзорах, посвященных анализу летальности от РСВИ, указана частота основных неблагоприятных клинических проявлений, прогностически ассоциированных с летальным исходом, таких как сепсис (65%), пневмоторакс (40%), пневмония (35%), бактериемия (20%) [3]. В анализируемом случае сепсис и пневмоторакс не регистрировали, как при жизни, так и постмортально, что, вероятно, обусловлено применением антибактериальной терапии у ребенка раннего возраста с поражением нижних дыхательных путей и высоким риском бактериального инфицирования. Тяжелое гипоксическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) у больного РСВИ на фоне ее перинатального повреждения (очаги вентрикулярной лейкомаляции) требовало исключения и превентивного лечения герпетического менингоэнцефалита. При лабораторном обследовании ДНК герпес-вирусов (1–6 типов) в крови и антитела к вирусам 4 и 5 типов обнаружены не были. Вирусный гепатит С был исключен

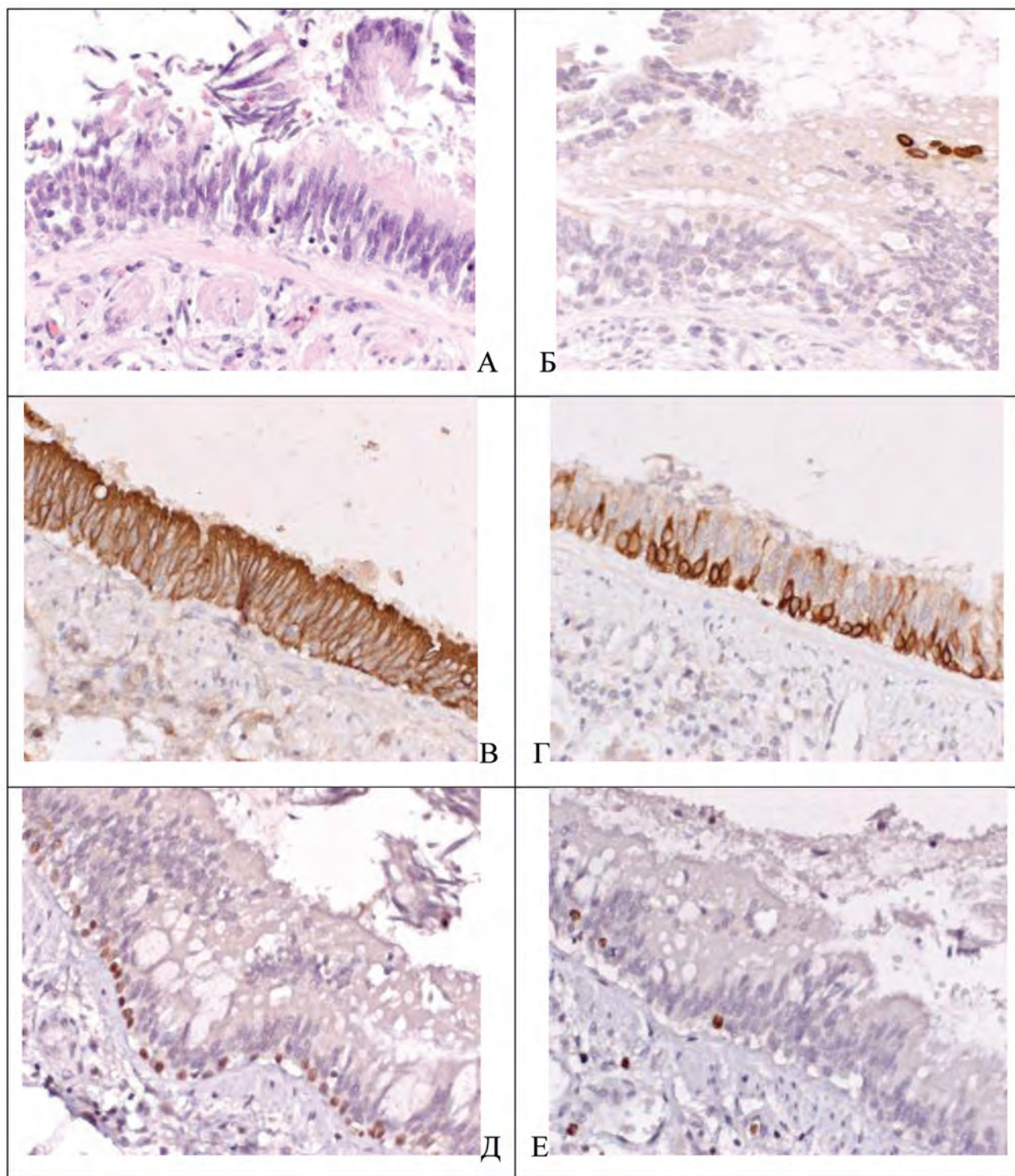


Рис. 2. РСВ инфекция, патологические изменения сегментарного бронха: А – многоядное строение эпителия, окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 400$; Б – экспрессия антигенов RS-вируса (коричневое окрашивание) десквамированными эпителиальными клетками в просвете бронха, ИГХ метод, DAB, $\times 400$; В – экспрессия Keratin7 (коричневое окрашивание) эпителиальными клетками слизистой оболочки бронха, ИГХ метод, DAB, $\times 400$; Г – плоскоклеточная дифференцировка (экспрессия Keratin5, коричневое окрашивание) клеток базальных отделов слизистой оболочки бронха, ИГХ метод, DAB, $\times 400$; Д – экспрессия p63 (коричневое окрашивание) ядрами клеток базальных отделов слизистой оболочки бронха, ИГХ метод, DAB, $\times 400$; Е – слабая пролиферативная активность (по экспрессии Ki67, коричневое окрашивание ядер пролиферирующих клеток) клеток базальных отделов слизистой оболочки бронха, ИГХ метод, DAB, $\times 400$

(у матери — хронический вирусный гепатит С). Важным фактором риска тяжелой степени тяжести РСВИ является недоношенность менее 35 недель гестации. Ребенок родился недоношенным, на 33–34-й неделях гестации с массой тела 2250 г. Течение беременности было негладким, что, в свою очередь, повлияло на формирование органов иммунной системы (тимуса и селезенки), предопределив неверифицированное иммунодефицитное состояние, несомненно, способствовавшее неблагоприятному исходу. Неблагоприятный исход наступил на 23-е сутки от появления лихорадочной реакции, однако с учетом анамнеза болезни нельзя исключить 30–35-дневной длительности РСВ-инфекции, что соответствует данным литературы [2].

Заключение

Представленный клинический пример показывает возможность развития тяжелой пневмонии РСВ-этиологии, осложненной ОРДС и ДВС-синдромом, у ребенка, имеющего факторы риска (недоношенность, неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез матери). В связи с вирусной этиологией пневмонии массивная антибактериальная терапия оказалась неэффективной и не смогла предотвратить летального исхода, нередкого у детей первых месяцев жизни. Тяжелое гипоксическое поражение ЦНС на фоне тяжелой РСВ-инфекции затрудняло дифференциальную диагностику с нейроинфекцией. Показано, что в основе длительно сохраняющейся бронхообструкции при тяжелом течении РСВ-инфекции даже на поздних сроках заболевания лежат качественные изменения эпителиальной выстилки бронхов разного калибра, обусловленные как сохраняющимся цитопатическим действием респираторно-синцитиального вируса, так и реактивными изменениями эпителия в виде базальной плоскоклеточной дифференцировки эпителиального пласта при слабо выраженном регенераторном пролиферативном процессе. Наличие сохраняющегося цитопатического действия вируса даже на 30-е сутки заболевания с поражением респираторного эпителия альвеол приводит к значительному нарушению функционирования аэрогематического барьера, что существенно сужает возможности протезирования витальных функций и делает актуальным вопрос разработки эффективного этиотропного лечения респираторно-вирусной синцитиальной инфекции. Длительное выделение респираторно-синцитиального вируса больными даже на поздних сроках заболевания способствует его широкой распространенности.

Литература

1. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis.* 2012 May; 54 (10): 1427-1436.
2. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munnwoki PK, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health.* 2017 Oct; 5: e984–91.
3. Geoghegan S., Erviti A., Caballero M. T.; Vallone F., Zanone S. M. Mortality due to respiratory syncytial virus: burden and risk factors. *AJRCCM Articles in Press.* Published on 22-June-2016. <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201603-0658OC>
4. Ровный, В.Б. Острая респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей в возрастном аспекте / В.Б. Ровный [и др.] // *Детские инфекции.* — 2013. — Т. 12, № 4. — С.19–23.
5. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — СПб.: СОТИС, 2002. — 325 с.
6. Jumat MR, Yan Y, Ravi IL, Wong P, Huong TN, et al. Morphogenesis of respiratory syncytial virus in human primary nasal ciliated epithelial cells occurs at surface membrane microdomains that are distinct from cilia. *Virology.* 2015 Oct; 484:395-411.
7. Zhai S, Hu L, Zhong L, Guo Y, Dong L, et al. Respiratory Syncytial Virus Aggravates Renal Injury through Cytokines and Direct Renal Injury. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2016 Sept; 6:112.
8. Fleming EH, Ochoa EE, Nichols JE, O'Banion MK, Salikind AR, Roberts NJ. Reduced activation and proliferation of human lymphocytes exposed to respiratory syncytial virus compared to cells exposed to influenza virus. *J. Med. Virol.* 2018 Jan; 90(1):26-33.
9. Евдокимов, К.В. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей раннего возраста / К.В. Евдокимов [и др.] // *Медицинский совет.* — 2017. — № 4. — С. 7–10.

References

1. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis.* 2012 May; 54 (10): 1427-1436.
2. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munnwoki PK, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health.* 2017 Oct; 5: e984–91.
3. Geoghegan S., Erviti A., Caballero M. T.; Vallone F., Zanone S. M. Mortality due to respiratory syncytial virus: burden and risk factors. *AJRCCM Articles in Press.* Published on 22-June-2016 as 10.1164/rccm.201603-0658OC.
4. Rovnyj V.B., Ibragimova O.M., Lobzin Yu.V., Babachenko I.V. *Detskie infekcii.* 2013; 12 (4):19-23 (in Russian).
5. Cinzerling A.V., Cinzerling V.A. *Modern infections. Pathological anatomy and pathogenesis questions.* Saint-Petersburg, SOTIS; 2007 (in Russian).
6. Jumat MR, Yan Y, Ravi IL, Wong P, Huong TN, et al. Morphogenesis of respiratory syncytial virus in human primary nasal ciliated epithelial cells occurs at surface membrane microdomains that are distinct from cilia. *Virology.* 2015 Oct; 484:395-411.

7. Zhai S, Hu L, Zhong L, Guo Y, Dong L, et al. Respiratory Syncytial Virus Aggravates Renal Injury through Cytokines and Direct Renal Injury. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2016 Sept; 6:112.

8. Fleming EH, Ochoa EE, Nichols JE, O'Banion MK, Sal-kind AR, Roberts NJ. Reduced activation and proliferation of

human lymphocytes exposed to respiratory syncytial virus compared to cells exposed to influenza virus. *J.Med.Virol.* 2018 Jan; 90(1):26-33.

9. Evdokimov K.V., Rovnyj V.B., Babachenko I.V., Sharipo-va E.V. *Medicinskij sovet.* 2017; 4:7-10 (in Russian).

Авторский коллектив:

Бабаченко Ирина Владимировна — руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Карев Вадим Евгеньевич — руководитель отдела тканевых и патоморфологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: +7-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Евдокимов Кирилл Владиславович — младший научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: evdokimov-k@yandex.ru