

УДК 616.2:611.018.1:616.98]-053.2-02-092-084-085

О.Є. Абатуров, Н.М. Токарева, О.Л. Кривуша

Медикаментозна профілактика респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції в теперішньому і майбутньому

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 8(144): 95-106; doi 10.15574/SP.2024.8(144).95106

For citation: Abaturov OE, Tokarieva NM, Krivusha OL. (2024). Medical prevention of respiratory-synchitic viral infection in the present and future. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(144): 95-106. doi: 10.15574/SP.2024.8(144).95106.

Респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) є одним із найпоширеніших респіраторних вірусних агентів та основною причиною інфекційних захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей і людей похилого віку, які мають несприятливий результат. На жаль, сучасні вітчизняні рекомендації щодо лікування хворих на RSV-інфекцію (RSVI) обмежуються переважно патогенетичною і симптоматичною терапією. Натомість увага науковців приділяється розробленню нових лікарських засобів, які інгібують активність різних вірусних протеїнів і поверхневих рецепторних молекул епітеліоцитів респіраторного тракту.

Мета – надати огляд основних поточних і майбутніх стратегій профілактики RSVI.

Високу ефективність має медикаментозна профілактика RSV-інфікування, яку слід проводити у вигляді пасивної й активної імунізації. Проведення пасивної імунізації рекомендують дітям, тоді як вакцинація переважно показана вагітним жінкам і людям похилого віку. Під час пасивної імунізації в дітей застосовують препарати, які містять рекомбінантні моноклональні RSV-нейтралізуючі антитіла, такі як палівізумаб і нірсевімаб. Палівізумаб вводять внутрішньом'язово один раз на місяць протягом усього сезону RSVI. Водночас у використанні нірсевімабу для досягнення профілактичного ефекту рекомендують лише одноразово вводити препарат. Тривалість профілактичної дії нірсевімабу обумовлена модифікацією молекули mAb, яка значно збільшує період напіввиведення mAb. Дітям першого півріччя життя, матері яких були щеплені під час вагітності, рекомендують щеплення вакциною «Абрисво» у період підвищеної захворюваності на RSVI. Для профілактики RSVI в людей похилого віку слід використовувати вакцини «Арексві» і «Абрисво», а вагітним жінкам – двовалентну субодиничну вакцину «Абрисво». Вважають, що впровадження нових профілактичних стратегій RSVI дає змогу значно знизити як рівень захворювання, так і ризик несприятливого перебігу цієї інфекції.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, профілактика респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції.

Medical prevention of respiratory-synchitic viral infection in the present and future

O.E. Abaturov, N.M. Tokarieva, O.L. Krivusha

Dnipro State Medical University, Ukraine

Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most common respiratory viral agents and the main cause of lower respiratory tract infections in children and the elderly that have an unfavorable outcome. Unfortunately, current national recommendations for the treatment of patients with RSV infection (RSVI) are limited mainly to pathogenetic and symptomatic therapy. Instead, scientists are focusing on the development of new drugs that inhibit the activity of various viral proteins and surface receptor molecules of respiratory tract epithelial cells.

Aim – to provide an overview of the main current and future strategies for RSVI prevention.

The drug prophylaxis of RSVI, which is recommended in the form of passive and active immunization, is highly effective. Passive immunization is recommended for children, while vaccination is mainly indicated for pregnant women and the elderly. For passive immunization in children, medications containing recombinant monoclonal RSV-neutralizing antibodies, such as palivizumab and nirsevimab, are used. Palivizumab is administered intramuscularly once a month throughout the RSV season. At the same time, nirsevimab requires only a single injection to achieve the preventive effect. The duration of the preventive effect of nirsevimab is due to the modification of the mAb molecule, which significantly increases the half-life of the mAb. For children in the first six months of life whose mothers were vaccinated during pregnancy, it is recommended to be vaccinated with Abrisvo vaccine during the period of increased incidence of RSVI. For the prevention of RSVI in the elderly, it is recommended to use Arexvie and Abrisvo vaccines, and for pregnant women – the bivalent subunit Abrisvo vaccine. It is believed that the introduction of new RSVI preventive strategies will significantly reduce both the incidence of the disease and the risk of adverse outcomes from this infection.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: children, prevention of respiratory syncytial viral infection.

Вступ

Респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція (respiratory syncytial virus infection – RSVI) є серйозною проблемою сучасної медицини, яка значно поширена серед дитячого населення і завдає суттєвої шкоди стану їхнього здоров'я. RSVI є частою причиною смертності дітей. На сьогодні профілактика залишається найефективнішою стратегією

зниження рівня захворюваності, пов'язаної з RSVI [60]. Комітет із COVID і нових патогенів Видатного офіційного коледжу лікарів Мадрида (COVID and Emerging Pathogens Committee of the Illustrious Official College of Physicians of Madrid – ICOMEM) визнав за доцільне переглянути існуючі заходи, спрямовані на профілактику RSVI [75]. Завдяки визнанню структурної конформації білків RSV досягнуто значного про-

Таблиця 1

Коротка характеристика препаратів, які містять моноклональні антитіла, націлені на протеїн F респіраторно-синцитіального вірусу

Назва	mAb	Фаза випробування	Особливості застосування	Джерело
Моноклональні антитіла середньої тривалості дії				
Палвізумаб (palivizumab)	Гуманізовані mAb IgG1, націлені на антигенний сайт II протеїну F як префузійної, так і постфузійної форми	Затверджено FDA	Палвізумаб рекомендують лише передчасно народженим дітям із високим ризиком несприятливого перебігу. Препарат вводять внутрішньом'язово по 15 мг/кг щомісяця (до п'яти доз) протягом сезону RSV. Призначення палвізумабу достовірно знижує ймовірність госпіталізації при RSV. Призначення палвізумабу знижує рівень госпіталізації лише на 55%, однак широке застосування обмежується високою вартістю препарату. Застосування палвізумабу не ефективне при персистуючій RSV	[21,31]
Мотавізумаб (motavizumab, MEDI-524, Nirmax) Мотавізумаб – це модифікована молекула mAb палвізумабу, у якій замінено 13 амінокислотних залишків	Гуманізовані mAb IgG1, націлені на антигенний сайт II протеїну F	III Клінічні випробування NCT00113490, NCT00121108, NCT00129766, NCT00192478, NCT00628303	Мотавізумаб рекомендують дітям віком від 1 до 24 місяців життя. Препарат вводять внутрішньом'язово по 15 мг/кг на місяць, протягом першого сезону RSV запроваджують максимум 5 ін'єкцій. Доклінічні дослідження свідчать, що застосування мотавізумабу сприяє зниженню титру вірусів RSV у легенях бавовняного щура в 50-100 разів, що значно більше, ніж у разі призначення палвізумабу. Мотавізумаб у дітей призводить до зниження рівня RSV-пов'язаної госпіталізації на 83%, що на 26% перевищує такий показник у разі призначення палвізумабу	[14,64]
MEDI-557 (модифікована молекула mAb мотавізумабу, у якій замінено три амінокислотні залишки в зоні Fc (M252Y/S254T/T256E-YTE))	Гуманізовані mAb IgG1, націлені на антигенний сайт II протеїну F		Молекула mAb MEDI-557 має афінитет до протеїну F, рівень якого в 10 разів вищий і період її напіввиведення в 4 рази більший, ніж у молекули – мотавізумабу	[17,93]
Суртавумаб (surtavimab/REGN2222)	Гуманізовані mAb IgG1, націлені на антигенний сайт V протеїну F	Дослідження суртавумабу призупинено	Препарат вводять внутрішньом'язово по 30 мг/кг	[60,63]
Моноклональні антитіла пролонгованої дії				
Клесровімаб (clesrovimab/ MK-1654) mAb зі заміною YTE амінокислотних залишків молекули	Гуманізовані mAb IgG1, націлені на антигенний сайт IV протеїну F (хоча переважно зв'язується з пре-F через часткове націлення на сайт V-білка RSV)	III Клінічне випробування NCT04938830	Препарат вводять внутрішньом'язово 100 мг. Ефективність клесровімабу становить 80,6%. Препарат має високу ефективність проти штамів RSV підгруп A і B, знижує вірусне навантаження після зараження вірусом і рівень симптоматичних проявів	[71]
Нірсевімаб (nirsevimab, MEDI8897, RSM01) Молекула нірсевімабу містить 3 амінокислотні заміни в константній зоні тяжкого ланцюга молекули D25mAb. Заміна YTE (M252Y/S254T/T256E), стабілізує mAb і збільшує період напіввиведення	Гуманізовані mAb IgG1, націлені на антигенний сайт Ø протеїну F	Затверджено FDA. Клінічні випробування NCT04938830 + NCT04767373	Препарат рекомендують новонародженим і дітям раннього віку, народженим під час першого сезону RSV, а також дітям віком до 24 місяців із високим ризиком розвитку тяжкого перебігу RSV. Нірсевімаб вводять внутрішньом'язово одноразово дітям із масою тіла <5 кг по 50 мг; із масою тіла ≥5 кг по 100 мг. Ефективна дія препарату зберігається протягом 150 днів. Профілактична ефективність одноразово введеної дози нірсевімабу становить 70% і 78%	[20,33,35,82]

Примітка: FDA (U.S. Food and Drug Administration) – Управління з контролю за продуктами й ліками США.

гресу в розробленні нових моноклональних антитіл і вакцин [62].

Мета дослідження – надати огляд основних поточних і майбутніх стратегій профілактики RSVI.

Проаналізовано 95 наукових робіт, розміщених у базах даних «Pubmed», «MedLine», «The Cochrane Library», «EMBASE», та відібрано з 562 літературних джерел за ключовими словами «діти», «профілактика RSVI».

Медикаментозна профілактика респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції

Медикаментозну профілактику RSVI рекомендують проводити у вигляді пасивної й активної імунізації [91].

1. Пасивна імунізація

Пасивну імунізацію здійснюють дотаційним введенням специфічних анти-RSV антитіл за потреби негайного підвищення рівня специфічного захисту організму в осіб, які мають порушення функціонування механізмів своєчасної генерації антитіл, наприклад, у новонароджених дітей, дітей раннього віку, вагітних жінок, людей похилого віку. Для пасивної імунізації розроблено: імуноглобулін проти RSV і моноклональні антитіла (mAb), що нейтралізують RSV, для внутрішньом'язового застосування [90]. Істотним недоліком пасивної імунізації є висока вартість препаратів цієї групи.

1.1. Імуноглобулін проти респіраторно-синцитіального вірусу

Імуноглобулін проти RSV – RSV-IGIV (RespiGam®) застосовували для профілактики тяжкого RSV-асоційованого бронхіоліту в дітей з 1996 року. Однак у 2003 р. RSV-IGIV знято з виробництва [80].

1.2. Моноклональні антитіла

Завдяки новим технологіям скринінгу mAb за останнє десятиліття ідентифіковано і досліджено кілька сотень людських антитіл проти білків F RSV, деякі з яких пройшли або проходять клінічні випробування [7]. Професоркою кафедри фармації та фармацевтичної хімії Каліфорнійського університету (США) Френсіс Бродскі (Frances Brodsky) моноклональні антитіла, враховуючи їхню високу специфічність до епітопів протеїнів мікроорганізмів, названо «чарівною кулею», спрямованою проти інфекційних агентів. Препарати, які містять рекомбінантні mAb проти глікопротеїну F RSV, представлені клесровіма-

бом; мотавізумабом; нірсевімабом; палівізумабом; суптавумабом та іншими. Моноклональні антитіла різних препаратів націлено на різні антигенні сайти глікопротеїну F. Глікопротеїн F, який є єдиним висококонсервативним поверхневим протеїном RSV, має різні антигенні сайти. У префузійній конформації в глікопротеїну F ідентифіковано основні шість антигенних сайтів (0, I, II, III, IV, V), а в постфузійній конформації – чотири антигенні сайти (I, II, III, IV), до яких синтезуються нейтралізуючі антитіла [68,83]. Моноклональні антитіла нірсевімабу специфічні для антигенного сайту 0; палівізумабу та мотавізумабу – для антигенного сайту II; клесровімабу – для антигенного сайту IV; суптавумабу – для антигенного сайту V (табл. 1) [48].

Результати метааналізу застосування препаратів, які містять mAb, що нейтралізують RSV, свідчать, що найефективнішими з них є палівізумаб, нірсевімаб і мотавізумаб [85].

Палівізумаб і нірсевімаб отримали ліцензії FDA США, що дають змогу їх застосовувати в клінічній практиці [32].

Водночас за даними Кокранівського огляду, застосування mAb не знижує ні частоти госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, ні тривалості перебування в цьому відділенні дітей із RSVI [77].

Зараз розробляються протівірусні препарати, що містять моноклональні RSV-нейтралізуючі антитіла для перорального застосування [18].

1.2.1. Палівізумаб

Палівізумаб («Synagis», MedImmune Inc) є першим препаратом із RSV-нейтралізуючими mAb, схваленим у 1998 р. для використання в клінічній практиці з метою профілактики RSVI. Палівізумаб характеризується хорошим профілем ефективності й безпечності [65]. Експерти з RSVI Великої Британії виділили такі цільові групи ризику, яким показано пасивну імунізацію палівізумабом: 1) недоношені діти з помірною або тяжкою бронхолегеневою дисплазією в певному хронологічному віці на початку сезону RSV; 2) діти раннього віку з респіраторною дисфункцією, викликаною гіпоплазією легень, уродженою діафрагмальною грижею або інтерстиціальними захворюваннями легень; 3) недоношені діти, у яких гострі респіраторні захворювання перебігають із дихальною недостатністю, що потребує кисневої терапії або тривалої штучної вентиляції легень, на початку сезону RSV; 4) діти

з гемодинамічно значущими аціанотичними вродженими вадами серця; 5) діти з ціанотичними або аціанотичними вродженими вадами серця зі значною супутньою патологією; 6) діти перших 24 місяців життя з тяжким комбінованим імунodefіцитом [72]. Групою експертів з Європи, Канади та Ізраїлю розроблено рекомендації щодо профілактики RSVI. Експерти вважають, що палівізумаб рекомендують передчасно народженим дітям (народженим раніше 29–31-го тижня гестаційного віку) у постнатальному віці до 9 місяців, дітям перших 2 років життя з бронхолегеневою дисплазією, імунodefіцитом, тяжкими вродженими вадами серця; синдромом Дауна, муковісцидозом, тяжкими нервово-м'язовими розладами [53]. За рекомендаціями експертів Американської академії педіатрії, дітям раннього віку, які народилися не пізніше 29 тижнів вагітності, не рекомендують палівізумаб [2].

Палівізумаб вводять внутрішньом'язово, переважно в передньобічну частину стегна. Разова рекомендована доза палівізумабу становить 15 мг/кг маси тіла один раз на місяць в очікувані періоди ризику RSVI. Першу дозу палівізумабу рекомендують вводити до початку сезону підвищеної захворюваності на RSVI. Наступні дози вводять щомісяця протягом усього сезону RSVI, що триває в середньому 5 місяців. Отже, протягом одного сезону підвищеної захворюваності на RSVI слід ввести п'ять щомісячних доз палівізумабу [25]. Рівень концентрації палівізумабу в сироватці крові має бути не нижчим за 40 мкг/мл [30]. Середня вартість дози палівізумабу на одне введення у 2010 р. варіювала від 1661 долара США для дітей першого півріччя життя до 2584 доларів США для дітей другого року життя [36].

Згідно з Кокранівським оглядом, застосування палівізумабу призводить до зниження ймовірності госпіталізації на 56% при RSVI в недоношених дітей, ймовірності виникнення повторної RSVI на 67% у наступні два роки життя [31].

Палівізумаб у дітей групи високого ризику вірогідно знижує ймовірність несприятливого результату захворювання. Однак застосування палівізумабу не пов'язане з терапевтичною ефективністю при RSVI у відносно здорових дітей [64]. Експерти з імунізації різних медичних організацій та асоціацій, таких як Консультативний комітет із практики імунізації США (Advisory Committee on Immunization Practices –

ACIP), Центри з контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), Американська академія педіатрії (Academy of Pediatrics – AAP), Об'єднаний комітет з вакцинації та імунізації Великої Британії (Joint Committee on Vaccination and Immunization – JCVI), Національний консультативний комітет з імунізації Канади (National Advisory Committee on Immunization – NACI), Асоціація наукових медичних товариств Німеччини (Association of the Scientific Medical Societies in Germany – AWMF), підтримують рекомендацію спільного застосування палівізумабу з плановим введенням вакцини в дітей, зазначаючи, що імунобіологічні препарати, такі як палівізумаб, не викликають змін імунної відповіді організму людини на введення ліцензованих живих або інактивованих вакцин [24].

1.2.2. Нірсевімаб

Нірсевімаб (Beyfortus™, Sanofi та AstraZeneca) схвалено для профілактики RSVI в дітей раннього віку під час їхнього першого сезону RSV експертами Агентства з регулювання лікарських засобів і виробів медичного призначення Великої Британії (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – MHRA) та Європи з лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA) у 2022 р. [43]. У липні 2023 року нірсевімаб як лікарський засіб для профілактики RSVI в дітей раннього віку схвалено FDA [78]. Нірсевімаб містить mAb, здатні специфічно зв'язуватися з антигенним сайтом «0» білка F у стані до злиття. Для підвищення стійкості молекули mAb проведено замінити три амінокислотні залишки в регіоні Fc молекули D25mAb – M252Y, S254T та T256E (заміна YTE) в її амінокислотній послідовності. Така модифікація молекули mAb нірсевімабу стабілізує структуру і значно збільшує період її напіврозпаду [4]. У середньому тривалість періоду напіврозпаду mAb нірсевімабу становить 85–117 діб, що у 3 рази більше, ніж в mAb палівізумабу. Показано, що mAb нірсевімабу виявляються навіть за 150 діб, причому в 6,1% дітей раннього віку mAb палівізумабу циркулюють близько року після введення препарату [78]. На відміну від інших препаратів, що містять RSV-нейтралізуючі mAb, нірсевімаб, унаслідок збільшення часу періоду напіврозпаду mAb, дає змогу досягати профілактичного ефекту введенням внутрішньом'язово всього однієї дози препарату [84,90].

Нірсевімаб нейтралізує А і В підтипи RSV. Він інгібує злиття RSV із клітинними мембранами і тим самим нейтралізує вірусну інфекцію [13]. Показано, що нірсевімаб знижує вірусне навантаження у верхніх і нижніх дихальних шляхах. Зниження вірусного навантаження на рівні тканини легенів, імовірно, лежить в основі дії нірсевімабу, що запобігає ураженню нижніх дихальних шляхів RSV [34].

Робоча група з RSV у матерів і дітей консультативного комітету ACIP рекомендує нірсевімаб усім дітям перших 8 місяців життя, які народилися під час епідемії RSV або вступають у свій перший сезон RSV, а також дітям віком від 8 до 19 місяців життя, які піддаються підвищеному ризику тяжкого перебігу RSVI та вступають у другий сезон підвищеної RSV-захворюваності. До групи підвищеного ризику розвитку тяжкого перебігу RSVI належать: недоношені діти з хронічними захворюваннями легень, яким потрібна медична підтримка (хронічна терапія кортикостероїдами, терапія діуретиками або киснева терапія) у будь-який час протягом 6 місяців до початку другого сезону RSV; діти з тяжким імунодефіцитом; діти з муковісцидозом, які мають або 1) прояви тяжкого захворювання легень (попередня госпіталізація через загострення легеневої недостатності на першому році життя або відхилення на рентгенологічних знімках грудної клітки, які зберігаються при стабільному стані) або 2) значення показника співвідношення маси тіла до довжини тіла нижче рівня 10-го перцентилу [39]. Нірсевімаб протипоказаний особам, у яких в анамнезі зафіксовано тяжку алергічну реакцію на попереднє введення препарату. Відповідно до загальних рекомендацій щодо імунізації, підтримують положення про одночасне введення нірсевімабу і вакцини, якщо вік хворого відповідає показанням для цього щеплення [9].

Експерти ACIP рекомендують усім дітям до 8 місяців життя з групи ризику, які народилися під час спалаху RSVI або вступають у перший сезон RSV, одноразово ввести нірсевімаб. Препарат вводять внутрішньом'язово дітям із масою тіла менше ніж 5 кг по 50 мг, а дітям із масою тіла більше ніж 5 кг – по 100 мг на добу. У середньому ціна 1 дози нірсевімабу становить 445 доларів. Дітям віком 8–19 місяців, які вступають у другий сезон підвищеної захворюваності на RSVI і у яких відзначається високий ризик тяжкого перебігу RSVI, експерти ACIP рекомендують одноразово

ввести 200 мг нірсевімабу. Цю дозу вводять у вигляді двох внутрішньом'язових ін'єкцій по 100 мг у різні місця [8,10]. Одноразове введення нірсевімабу знижує частоту гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів, спричинених RSV, імовірність госпіталізації при захворюванні на RSVI протягом 150 днів після його застосування. Відповідно до результатів рандомізованих контрольованих випробувань, нірсевімаб характеризується хорошим профілем безпечності (NCT03979313, NCT02878330) у недоношених дітей, дітей із групи високого ризику та в дітей із вродженими вадами серця [35,58,78].

Susanna Esposito і співавт. [23] вважають, що пасивна імунізація з використанням RSV-нейтралізуючої mAb пролонгованої дії є найефективнішим методом профілактики всіх дітей, хто вступає в перший сезон підвищеної захворюваності на RSVI.

2. Активна імунізація

2.1. Вакцини

Перша спроба створення вакцини проти RSV виявилася невдалою. У дітей, щеплених інактивованою формаліном вакциною проти RSV, відзначався тяжчий перебіг наступної RSVI, що у 80% випадків призводило до госпіталізації [44]. Вважають, що більший тяжкий перебіг RSVI, зумовлений попередньою вакцинацією (vaccine-enhanced RSV disease – ERD), пов'язаний із надмірним збудженням Th₂-асоційованої клітинної відповіді адаптивної імунної системи в поєднанні з дефіцитом активації цитотоксичних CD8+Т-клітин [45,47]. Проблеми безпечності, пов'язані з феноменом ERD, суттєво загальмували розроблення вакцин проти RSV. Розкриття особливостей структури антигенів протеїну F і розвиток імунобіології дали змогу розробити нові підходи до створення вакцин проти RSV [27,61].

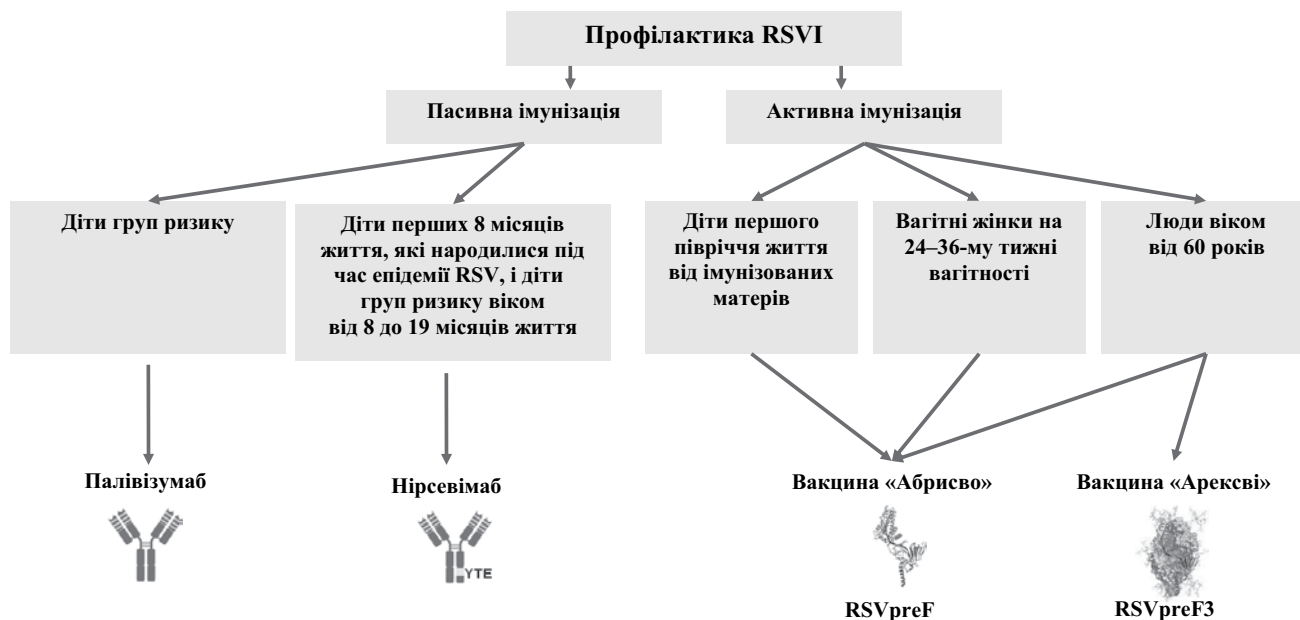
На сьогодні розроблені вакцини-кандидати проти RSV, які мають достатню клінічну ефективність, особливо в разі використання цих вакцин у популяціях людей із високим ризиком несприятливого перебігу RSVI. Основними цільовими групами, що підлягають вакцинації, визначено популяції дітей раннього і шкільного віку, вагітних жінок і людей похилого віку [52]. Вакцинацію вагітних жінок проводять для індукції вироблення організмом матері специфічних анти-RSV антитіл із подальшим передаванням їх плоду [54]. На сьогодні в стадії до- і клінічного

Вакцини проти респіраторно-синцитіального вірусу

Назва (компоненти) вакцини	Фаза випробування	Шлях введення	Таргет-на група	Джерело
Живі атенуйовані вакцини				
CodaVax-RSV Модифікація геному	Фаза I Клінічне випробування NCT04919109	Інтраназальний	1	[16]
IT-RSV-ΔG (делеція G)	Фаза I	Інтраназальний	1	[73]
LID M2-2 1030s (L, M2-2) Атенуація на основі делеції білка M2-2 і мутації 1030s у білку полімерази L	Фаза I Клінічне випробування NCT02794870, NCT02952339	Інтраназальний	1	[56]
RSV 6120/ΔNS1 (делеція NS1)	Фаза I Клінічне випробування NCT03596801	Інтраназальний	1	[15]
RSV 6120/F1/G2/ΔNS1 (F, G) делеція NS1 і RSV 6120/F1/G2/ΔNS1 модифікований щодо гена F, а гени F і G транспортується в інших позиціях геному	Фаза I Клінічне випробування NCT03596801	Інтраназальний	1	[15]
RSV ΔNS2/Δ1313/11314L (L) Делеція гена NS2, кодон Δ1313 в гені L і стабілізуюча модифікація в кодоні 1314	Фаза I Клінічне випробування NCT01893554, NCT03227029	Інтраназальний	1	[41]
RSV/6120/ΔNS2/1030s (делеція NS2)	Фаза I Клінічне випробування NCT03387137	Інтраназальний	1	[42]
RSV-MinL4.0 (L)	Фаза I	Інтраназальний	1, 2	[62]
RSV-ΔG (делеція G-білка)	Фаза I Клінічне випробування NTR7173 (Нідерландський реєстр)	Інтраназальний	1	[88]
BLB-201 (F) Повнорозмірний F-білок RSV Живий атенуйований вірус парагрипу типу 5 (PIV5)	Фаза I/II Клінічне випробування NCT05281263, NCT05655182	Інтраназальний	1, 2	[6]
SP-0125/VAD00001	Фаза I/II Клінічне випробування NCT04491877	Інтраназальний	1	[70]
MV 012 968 (G, NS1, NS2) Деоптимізація кодону генів NS1, NS2 і G і делеція гена SH для атенуації	Фаза II Клінічне випробування NCT04227210, NCT04444284, NCT04909021, NCT04491877	Інтраназальний	1	[60]
Химерні вакцини для дітей				
rBCG-N-hRSV (N) Вакцина живого атенуйованого штаму <i>Mycobacterium bovis</i> Bacillus-Calmette-Guérin (BCG), модифікована для експресії білка N RSV	Фаза I Клінічне випробування NCT03213405	Внутрішньошкірний	1, 2	[19]
SeV/RSV (F) Модифікований вірус парагрипу типу 1 (PIV-1), який експресує F-білок RSV P	Фаза I Клінічне випробування NCT03473002	Інтраназальний	1	[38]
Субодиничні вакцини				
DPX-RSV (SHe) DeroVax (DPX) – система доставки арг на масляній основі	Фаза I Клінічне випробування NCT02472548	Внутрішньом'язовий	2	[66]
DS-Cav1/VRC-RSVRGP084-00-VP Префузійна форма RSV форма F-білка (prefusion form of the F protein – pref)	Фаза I Клінічне випробування NCT03049488	Внутрішньом'язовий	2, 3	[49,75]
VN-0200/VAGA-9001a	Фаза I/II Клінічне випробування NCT04914520, NCT05547087	Внутрішньом'язовий	2	[87]

Назва (компоненти) вакцини	Фаза випробування	Шлях введення	Таргет-на група	Джерело
BARS13/ADV110 (G)	Фаза II Клінічне випробування NCT04681833	Внутрішньом'язовий	2	[11]
RSVPreF3/GSK3844766A, GSK3888550A/ Арексві (Arexvy™) Тримерна форма preF – preFill, ад'ювантна система 01 – AS01E, AS01B	Затверджено FDA NCT02624947, Клінічні випробування NCT03814590, NCT04090658, NCT04657198, NCT04732871, NCT04841577, NCT04886596, NCT05059301, NCT05559476, NCT05568797, NCT05590403	Внутрішньом'язовий	3	[3,67]
RSVPreF/Абрисво (Abrysvo™) (preF) Стабілізований алюмінієвим гідроксидом (Al(OH)3) білок	Затверджено FDA Клінічні випробування NCT04424316 (MATISSE), NCT05035212 (RENOIR), NCT05842967 (MONET), NCT05096208, NCT05301322,	Внутрішньом'язовий	1, 2, 3	[29,79,92]
Партикулярні вакцини				
IVX-121 (preF)	Фаза I Клінічне випробування NCT05664334	Внутрішньом'язовий	2	[66]
V306 VLP (FII) Вірусоподібні частинки (virus-like-particle – VLP)	Фаза I	Внутрішньом'язовий	3	[12]
IVX-A12 (preF) Складається з двох часткових вакцин, IVX-121 і IVX-241, проти RSV і метапневмовірусу людини	Фаза I/II Клінічні випробування NCT05664334, NCT05903183	Внутрішньом'язовий	2	[37]
V-306 (антигенний сайт II білка F RSV – FslI) Синтетична вакцина на основі VLP	Фаза I/II Клінічне випробування NCT04519073	Внутрішньом'язовий	3	[50]
мРНК вакцини				
RSV mRNA LNP CL-0059 RSV mRNA LNP CL-0137 (PreF)	Фаза I/II Клінічне випробування NCT05639894	Внутрішньом'язовий	1, 2	[66]
тРНК-1345 (mRNA-1345) (preF) Ліпідні наночастинки (lipid nanoparticles – LNP)	Фаза III Клінічні випробування NCT04528719, NCT05127434, NCT05330975, NCT05397223, NCT05585632, NCT05743881 мРНК-1345 Клінічне випробування вакцини мРНК-1345 наближається до завершення III фази	Внутрішньом'язовий	2	[66,92]
Векторні вакцини				
RSV/Flu-01E	Фаза I Клінічне випробування NCT05970744	Внутрішньом'язовий	2	[5]
Ad26.RSV.PreF (PreF) Реплікація дефектного аденовірусу 26 як вектора, модифікована для експресії стабілізованого до-Ф зі штаму RSV-A2	Фаза II Клінічні випробування NCT03303625, NCT03606512	Внутрішньом'язовий	2	[26]
MVA-BN-RSV (F, G, N, M2-1) Вектор MVA, який передає генетичну інформацію для білків F, G, N і M2-1	Фаза III Клінічне випробування NCT05238025 (VANIR)	Внутрішньом'язовий	2	[22]

Примітка: 1 – діти до дворічного віку; 2 – люди похилого віку; 2 3 – вагітні жінки.



Примітка: моделі протеїнів RSVpreF, RSVpreF3 адаптовані з роботи Jason S McLellan та співавт. [57].

Рис. Алгоритм профілактики RSVI в осіб різних груп ризику

розроблення перебуває близько трьох десятків живих атенуйованих, химерних, субдиничних або патрикулярних вакцин, а також вакцин, створених на основі нуклеїнових кислот і рекомбінантних векторів, призначених для профілактики розвитку RSVI (табл. 2) [48,73,87]. Однак у цей час лише дві вакцини проти RSV отримали ліцензію FDA [55].

У травні 2023 року FDA схвалено дві вакцини – «Арексві» (RSVpreF3/Agexvy™, GSK) і «Абрисво» (RSVpreF/Abrysvo™, Pfizer) – для використання в осіб від 60-річного віку і вагітних жінок. Вакцини вводяться одноразово внутрішньом'язово. Антигени RSVpreF3 і RSVpreF обох вакцин синтезують за допомогою технології рекомбінантної ДНК у клітинах яєчника китайського хом'ячка [4,88]. Вакцину «Арексві» також схвалено Європейським агентством із лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA) для застосування в країнах Європейського Союзу [46].

Більш детальну й оновлену інформацію про вакцини проти RSV наведено на сайті «Програма відповідних технологій у галузі охорони здоров'я» (PATH – Program for Appropriate Technology in Health, <https://www.path.org/our-impact/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>).

2.1.1. Вакцина «Арексві»

Вакцина «Арексві» є рекомбінантною субдиничною моновалентною вакциною, яка містить: 1) 120 мкг рекомбінантного глікопротеїну pre-F

RSV (антиген RSVPreF3) і 2) ад'ювантну сполучку AS01E. Ад'ювант AS01E за ефективністю перевершує свого попередника AS01B [28,51]. Вакцина «Арексві» характеризується високим профілем ефективності й безпечності. Ефективність вакцини «Арексві» щодо попередження виникнення ураження нижніх дихальних шляхів RSVI і розвитку тяжкого ураження нижніх дихальних шляхів в осіб від 60-річного віку становить 94,1% і 71,1%, відповідно [1,67]. Введення вакцини «Арексві» може супроводжуватися побічними реакціями у вигляді больових відчуттів у місці введення вакцини (69%), підвищеної стомлюваності (33,6%), міалгії, головного болю та артралгії [86].

2.1.2. Вакцина «Абрисво»

Вакцина «Абрисво» є субдиничною двокомпонентною вакциною, яка містить 120 мкг протеїну pre-F 2 підтипів RSV A і B (60 мкг pre-F RSV A і 60 мкг pre-F RSV B). Вакцину «Абрисво» рекомендують дітям першого півріччя життя (після імунізації матері під час вагітності), вагітним жінкам від 24 до 36 тижнів вагітності та особам від 60-річного віку. Вакцина «Абрисво» характеризується високим профілем ефективності й безпечності. Так, ефективність вакцини «Абрисво» для профілактики RSV-асоційованих захворювань нижніх дихальних шляхів і гострих респіраторних RSVI в осіб від 60 літнього віку становить 85,7% і 62,1%, відповідно [92], а в разі щеплення вагітних жінок для профілактики тяжких захво-

рювань нижніх дихальних шляхів, які потребують медичного втручання, у дітей протягом 90 і 180 днів після народження становить 81,8% і 69,4%, відповідно [40]. На введення вакцини «Абрисво» можуть відзначатися побічні реакції: у вагітних жінок – біль у місці ін'єкції (40,6%), головний біль (31,0%), м'язовий біль (26,5%) і нудота (20,0%); в осіб віком від 60 років – підвищена стомлюваність (15,5%), головний біль (12,8%), біль у місці ін'єкції (10,5%) і м'язовий біль (10,1%) [69].

Висновки

На сьогодні специфічна профілактика RSVI та її несприятливого перебігу представлена пасивною й активною імунізацією. Пасивну імунізацію рекомендують дітям, тоді як вакцинація переважно показана вагітним жінкам і людям похилого віку. Під час пасивної імунізації в дітей застосовують препарати, які містять рекомбінантні моноклональні RSV-нейтралізуючі антитіла, такі як палівізумаб і нірсевімаб. Палівізумаб вводять внутрішньом'язово один раз на місяць протягом усього сезону RSVI. Водночас у використанні

нірсевімабу для досягнення профілактичного ефекту необхідне лише одноразове введення препарату. Тривалість профілактичної дії нірсевімабу обумовлена модифікацією молекули mAb, яка значно подовжує період напіввиведення mAb. До групи mAb-препаратів пролонгованої дії також належить і клесровімаб, який проходить III фазу клінічних випробувань. Дітям першого півріччя життя, матері яких щеплені під час вагітності, рекомендують ввести вакцину «Абрисво» у період підвищеної захворюваності на RSVI.

Для профілактики RSVI в людей похилого віку рекомендують вакцини «Арексві» та «Абрисво», а вагітним жінкам – двовалентну субодиночну вакцину «Абрисво» (рис.).

Також наближається до завершення III фаза клінічних випробувань вакцини мРНК-1345, призначеної для людей похилого віку.

Вважають, що впровадження нових профілактичних стратегій RSVI дасть змогу значно знизити як рівень захворювання, так і ризик несприятливого перебігу цієї інфекції.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abbasi HQ, Oduoye MO. (2023, Oct 25). Revitalizing hope for older adults: The use of the novel Arexvy for immunization against respiratory syncytial virus. *Health Sci Rep.* 6(10): e1648. doi: 10.1002/hsr2.1648. PMID: 37916140; PMCID: PMC10617982.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. (2014, Aug). Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 134(2): 415-420. doi: 10.1542/peds.2014-1665. Erratum in: *Pediatrics.* 2014 Dec. 134(6): 1221. PMID: 25070315.
- Awosika AO, Patel P. (2024, Mar 19). Respiratory Syncytial Virus Prefusion F (RSVPrefF3) Vaccine. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594261/>.
- Balbi H. (2024, Mar). Nirsevimab: A Review. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 37(1): 3-6. doi: 10.1089/ped.2024.0025. PMID: 38484270.
- Bian C, Liu S, Liu N, Zhang G, Xing L, Song Y et al. (2014, Apr). Influenza virus vaccine expressing fusion and attachment protein epitopes of respiratory syncytial virus induces protective antibodies in BALB/c mice. *Antiviral Res.* 104: 110-117. Epub 2014 Feb 6. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.01.022. PMID: 24509239.
- Blue Lake Biotechnology. (2023, Aug 24). Announces Positive Interim Phase 1 Data for BLB201 Intranasal RSV Vaccine. URL: <https://www.bluelakebiotechnology.com/news/blue-lake-biotechnology-announces-positive-interim-phase-1-data-for-blb201-intranasal-rsv-vaccine-rnbjl>.
- Borochova K, Niespodziana K, Stenberg Hammar K, van Hage M, Hedlin G, Söderhäll C et al. (2020, Jun 25). Features of the Human Antibody Response against the Respiratory Syncytial Virus Surface Glycoprotein G. *Vaccines (Basel).* 8(2): 337. doi: 10.3390/vaccines8020337. PMID: 32630611; PMCID: PMC7350215.
- CDC. (2023). Evidence to Recommendations Framework: Nirsevimab. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-08-3/02-RSV-jones-508.pdf>.
- CDC. (2023). General best practice guidelines for immunization. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>.
- CDC. (2024). ACIP Evidence to Recommendations for Use of Nirsevimab in Children 8-19 months of age at increased risk of severe disease entering their second RSV season. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/nirsevimab-season2-rsv-infants-children-etr.html>.
- Cheng X, Zhao G, Dong A, He Z, Wang J, Jiang B et al. (2023, May 18). A First-in-Human Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a G Protein-Based Recombinant Respiratory Syncytial Virus Vaccine in Healthy Adults 18-45 Years of Age. *Vaccines (Basel).* 11(5): 999. doi: 10.3390/vaccines11050999. PMID: 37243103; PMCID: PMC10221330.
- Chu KB, Quan FS. (2023, Jan 30). Respiratory Viruses and Virus-like Particle Vaccine Development: How Far Have We Advanced? *Viruses.* 15(2): 392. doi: 10.3390/v15020392. PMID: 36851606; PMCID: PMC9965150.
- Cieslak CM. (2024, Feb). Nirsevimab Immunization to Prevent Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Infections in Infants and Children up to 24 Months of Age. *Nurs Womens Health.* 28(1): 75-79. doi: 10.1016/j.nwh.2023.11.002. Epub 2023 Dec 6. PMID: 38070539.
- Cingoz O. (2009, Sep-Oct). Motavizumab. *MAbs.* 1(5): 439-442. doi: 10.4161/mabs.1.5.9496. Epub 2009 Sep 10. Erratum in: *MAbs.* 2010 Sep-Oct;2(5):591. PMID: 20065632; PMCID: PMC2759493.

15. ClinicalTrials.gov. (2024). Evaluating the Infectivity, Safety and Immunogenicity of Respiratory Syncytial Virus Vaccines, RSV 6120/ΔNS1 and RSV 6120/F1/G2/ΔNS1, in RSV-Seropositive Children and RSV-Seronegative Infants and Children. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03596801>.
16. Codagenix. (2023, Aug 24). Codagenix Receives FDA Clearance of Investigational New Drug Application for Live-Attenuated, Intranasal RSV Vaccine Candidate CodaVax™-RSV. URL: <https://codagenix.com/codagenix-receives-fda-clearance-of-investigational-new-drug-application-for-live-attenuated-intranasal-rsv-vaccine-candidate-codavax-rsv/>.
17. Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H. (2006, Aug 18). Properties of human IgG1s engineered for enhanced binding to the neonatal Fc receptor (FcRn). *J Biol Chem.* 281(33): 23514-23524. Epub 2006 Jun 21. doi: 10.1074/jbc.M604292200. PMID: 16793771.
18. Demers-Mathieu V, Lueangsakulthai J, Qu Y, Scottoline BP, Dallas DC. (2020, Jun 27). Binding and Neutralizing Capacity of Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Specific Recombinant IgG Against RSV in Human Milk, Gastric and Intestinal Fluids from Infants. *Nutrients.* 12(7): 1904. doi: 10.3390/nu12071904. PMID: 32605037; PMCID: PMC7400675.
19. Díaz FE, Guerra-Maupome M, McDonald PO, Rivera-Pérez D, Kalergis AM, McGill JL. (2021, Apr 26). A Recombinant BCG Vaccine Is Safe and Immunogenic in Neonatal Calves and Reduces the Clinical Disease Caused by the Respiratory Syncytial Virus. *Front Immunol.* 12: 664212. doi: 10.3389/fimmu.2021.664212. PMID: 33981309; PMCID: PMC8108697.
20. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K et al. (2022, Mar 3). Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med.* 386(9): 892-894. doi: 10.1056/NEJMc2112186. PMID: 35235733.
21. El-Atawi K, De Luca D, Ramanathan R, Sanchez Luna M, Alsaedi S, Abdul Wahab MG et al. (2023, Dec 31). Efficacy and Safety of Palivizumab as a Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease: An Updated Systemic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 15(12): e51375. doi: 10.7759/cureus.51375. PMID: 38292946; PMCID: PMC10825387.
22. Endt K, Wollmann Y, Haug J, Bernig C, Feigl M, Heiseke A et al. (2022, Jun 14). A Recombinant MVA-Based RSV Vaccine Induces T-Cell and Antibody Responses That Cooperate in the Protection Against RSV Infection. *Front Immunol.* 13: 841471. doi: 10.3389/fimmu.2022.841471. PMID: 35774800; PMCID: PMC9238321.
23. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F et al. (2022, Apr 28). RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol.* 3: 880368. doi: 10.3389/fimmu.2022.880368. PMID: 35572550; PMCID: PMC9096079.
24. Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, Cahn-Sellem F, Flanagan KL, Martinon Torres F et al. (2021, Aug 11). Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper. *Front Immunol.* 12: 708939. doi: 10.3389/fimmu.2021.708939. PMID: 34456918; PMCID: PMC8386277.
25. European Medicines Agency. Synagis epar product information. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_en.pdf.
26. Falsey AR, Hosman T, Bastian AR, Vandenberghe S, Chan EKH, Douoguih M et al. (2024, May 24). Long-term efficacy and immunogenicity of Ad26.RSV.preF-RSV preF protein vaccine (CY-PRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Infect Dis.* S1473-3099(24)00226-3. Epub ahead of print. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00226-3. PMID: 38801826.
27. Falsey AR, Walsh EE. (2023, Jul 20). Respiratory syncytial virus Prefusion F vaccine. *Cell.* 186(15): 3137-3137.e1. doi: 10.1016/j.cell.2023.05.048. PMID: 37478816.
28. FDA. (2023, May 19). FDA Approves First Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-respiratory-syncytial-virus-rsv-vaccine>.
29. FDA. (2023, Aug 24). Summary Basis for Regulatory Action-ABRYSVO. URL: <https://www.fda.gov/media/172126/download?attachment>.
30. Fenton C, Scott LJ, Plosker GL. (2004). Palivizumab: a review of its use as prophylaxis for serious respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Drugs.* 6(3): 177-197. doi: 10.2165/00148581-200406030-00004. PMID: 15170364.
31. Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. (2021, Nov 16). Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 11(11): CD013757. doi: 10.1002/14651858.CD013757.pub2. PMID: 34783356; PMCID: PMC8594174.
32. Gatt D, Martin I, Alfouzan R, Moraes TJ. (2023, Jan 17). Prevention and Treatment Strategies for Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Pathogens.* 12(2): 154. doi: 10.3390/pathogens12020154. PMID: 36839426; PMCID: PMC9961958.
33. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P et al. (2020, Jul 30). Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 383(5): 415-425. doi: 10.1056/NEJMoa1913556. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Aug 13. 383(7): 698. doi: 10.1056/NEJmX200019. PMID: 32726528.
34. Griffin P. (2019). Ph2b outcomes of the MedImmune MEDI8897 RSV mAb. RSVVW19.
35. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA et al. (2022, Mar 3). Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 386(9): 837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275. PMID: 35235726.
36. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. (2011, Jun). Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 165(6): 498-505. Epub 2011 Feb 7. doi: 10.1001/archpediatrics.2010.298. PMID: 21300647.
37. Icosavax. (2023, Nov 17). Icosavax Announces Positive Topline Interim Phase 2 Results for Combination VLP Vaccine Candidate IXV-A12 against RSV and HMPV in Older Adults. URL: <https://ir.icosavax.com/news-releases/news-release-details/icosavax-announces-positive-topline-interim-phase-2-results>.
38. Jones BG, Sealy RE, Surman SL, Portner A, Russell CJ, Slobod KS et al. (2014, May 30). Sendai virus-based RSV vaccine protects against RSV challenge in an in vivo maternal antibody model. *Vaccine.* 32(26): 3264-3273. Epub 2014 Apr 14. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.088. PMID: 24721531; PMCID: PMC4049121.
39. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sánchez PJ et al. (2023, Aug 25). Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 72(34): 920-925. doi: 10.15585/mmwr.mm7234a4. PMID: 37616235; PMCID: PMC10468217.
40. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C et al. (2023, Apr 20). Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med.* 388(16):1451-1464. Epub 2023 Apr 5. doi: 10.1056/NEJMoa2216480. PMID: 37018474.
41. Karron RA, Luongo C, Mateo JS, Wanionek K, Collins PL, Buchholz UJ. (2020, Jun 16). Safety and Immunogenicity of the Respiratory Syncytial Virus Vaccine RSV/ΔNS2/Δ1313/11314L in RSV-Seronegative Children. *J Infect Dis.* 222(1): 82-91. doi: 10.1093/infdis/jiz408. PMID: 31605113; PMCID: PMC7199783.
42. Karron RA, Luongo C, Woods S, Oliva J, Collins PL et al. (2024, Feb 14). Evaluation of the Live-Attenuated Intranasal Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine RSV/6120/ΔNS2/1030s in RSV-Seronegative Young Children. *J Infect Dis.* 229(2): 346-354. doi: 10.1093/infdis/jiad281. PMID: 37493269; PMCID: PMC10873187.
43. Keam SJ. (2023, Feb). Nirsevimab: First Approval. *Drugs.* 83(2): 181-187. doi: 10.1007/s40265-022-01829-6. PMID: 36577878.
44. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM et al. (1969, Apr). Respiratory syncytial virus disease in infants de-

- spite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol.* 89(4): 422-434. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a120955. PMID: 4305198.
45. Knudson CJ, Hartwig SM, Meyerholz DK, Varga SM. (2015, Mar). 13RSV vaccine-enhanced disease is orchestrated by the combined actions of distinct CD4 T cell subsets. *PLoS Pathog.* 11(3): e1004757. doi: 10.1371/journal.ppat.1004757. PMID: 25769044; PMCID: PMC4358888.54.
 46. Kopera E, Czajka H, Zapolnik P, Mazur A. (2023, Nov 30). New Insights on Respiratory Syncytial Virus Prevention. *Vaccines (Basel).* 11(12): 1797. doi: 10.3390/vaccines11121797. PMID: 38140201; PMCID: PMC10747926.
 47. Kosanovich JL, Eichinger KM, Lipp MA, Gidwani SV, Brahmhatt D, Yondola MA et al. (2023, Aug 14). Exacerbated lung inflammation following secondary RSV exposure is CD4+ T cell-dependent and is not mitigated in infant BALB/c mice born to Pref-vaccinated dams. *Front Immunol.* 14: 1206026. doi: 10.3389/fimmu.2023.1206026. PMID: 37646035; PMCID: PMC10461110.
 48. Langedijk AC, Bont LJ. (2023, Nov). Respiratory syncytial virus infection and novel interventions. *Nat Rev Microbiol.* 21(11): 734-749. Epub 2023 Jul 12. doi: 10.1038/s41579-023-00919-w. PMID: 37438492.
 49. Langley JM, MacDonald LD, Weir GM, MacKinnon-Cameron D, Ye L, McNeil S et al. (2018, Jul 2). A Respiratory Syncytial Virus Vaccine Based on the Small Hydrophobic Protein Ectodomain Presented With a Novel Lipid-Based Formulation Is Highly Immunogenic and Safe in Adults: A First-in-Humans Study. *J Infect Dis.* 218(3): 378-387. doi: 10.1093/infdis/jiy177. PMID: 29617814; PMCID: PMC6049039.
 50. Leroux-Roels I, Bruhwyler J, Stergiou L, Sumeray M, Joye J, Maes C et al. (2023, Feb 6). Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalating Study Evaluating the Safety and Immunogenicity of an Epitope-Specific Chemically Defined Nanoparticle RSV Vaccine. *Vaccines (Basel).* 11(2): 367. doi: 10.3390/vaccines11020367. PMID: 36851245; PMCID: PMC9967611.
 51. Leroux-Roels I, Davis MG, Steenackers K, Essink B, Vandermeulen C, Fogarty C et al. (2023, Mar 28). Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F (RSVPreF3) Candidate Vaccine in Older Adults: Phase 1/2 Randomized Clinical Trial. *J Infect Dis.* 227(6): 761-772. doi: 10.1093/infdis/jiac327. PMID: 35904987; PMCID: PMC10044090.
 52. Ludlow M. (2023, Jun 1). Respiratory syncytial virus infection in the modern era. *Curr Opin Infect Dis.* 36(3): 155-163. Epub 2023 Mar 20. doi: 10.1097/QCO.0000000000000917. PMID: 36939556.
 53. Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A et al. (2020, Feb). Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev.* 33: 35-44. Epub 2018 Dec 18. doi: 10.1016/j.prrv.2018.12.001. PMID: 31060948.
 54. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simões EAF et al. (2020, Jul 30). Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med.* 383(5): 426-439. doi: 10.1056/NEJMoa1908380. PMID: 32726529; PMCID: PMC7299433.
 55. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardají A, Beutels P, Buchholz UJ et al. (2023, Jan). Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis.* 23(1): e2-e21. Epub 2022 Aug 8. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00291-2. PMID: 35952703; PMCID: PMC9896921.
 56. McFarland EJ, Karron RA, Muresan P, Cunningham CK, Liboos J, Perlowski C et al. (2020, Feb 3). Live Respiratory Syncytial Virus Attenuated by M2-2 Deletion and Stabilized Temperature Sensitivity Mutation 1030s Is a Promising Vaccine Candidate in Children. *J Infect Dis.* 221(4): 534-543. doi: 10.1093/infdis/jiz603. PMID: 31758177; PMCID: PMC6996856.
 57. McLellan JS, Chen M, Leung S, Graepel KW, Du X, Yang Y et al. (2013, May 31). Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science.* 340(6136): 1113-1117. Epub 2013 Apr 25. doi: 10.1126/science.1234914. PMID: 23618766; PMCID: PMC4459498.
 58. McPherson C, Lockowitz CR, Newland JG. (2024, Apr 1). Balanced on the Biggest Wave: Nirsevimab for Newborns. *Neonatal Netw.* 43(2): 105-115. doi: 10.1891/NN-2023-0056. PMID: 38599778.
 59. Messina A, Germano C, Avellis V, Tavella E, Dodaro V, Massaro A et al. (2022, Nov). New strategies for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV). *Early Hum Dev.* 174: 105666. Epub 2022 Sep 10. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2022.105666. PMID: 36174288.
 60. Meissa vaccines. (2023, Aug 24). Meissa Announces 1st Dosing in Phase 2 Study of Intranasal Live Attenuated Vaccine Candidate for RSV. URL: <https://www.meissavaccines.com/post/meissa-announces-1st-dosing-in-phase-2-study-of-intranasal-live-attenuated-vaccine-candidate-for-rsv>.
 61. Miller RJ, Mousa JJ. (2023, Aug). Structural basis for respiratory syncytial virus and human metapneumovirus neutralization. *Curr Opin Virol.* 61: 101337. doi: 10.1016/j.coviro.2023.101337. PMID: 37544710; PMCID: PMC10421620.
 62. Mueller S, Stauff CB, Kalkeri R, Koidei F, Kushnir A et al. (2020, Mar 23). A codon-pair deoptimized live-attenuated vaccine against respiratory syncytial virus is immunogenic and efficacious in non-human primates. *Vaccine.* 38(14): 2943-2948. Epub 2020 Feb 24. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.02.056. PMID: 32107060; PMCID: PMC7092643.
 63. Novoa Pizarro JM, Lindemann Tappert BC, Luchsinger Farías VR, Vargas Munita SL. (2023, Dec). Prevention of respiratory syncytial virus infection in infants. What has been done and where are we today?. *Andes Pediatr.* 94(6): 672-680. doi: 10.32641/andespediatr.v94i6.4861. PMID: 38329302.20.
 64. O'Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, Jafri HS, Griffin MP, Bellamy T et al. (2015, Dec). Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants: a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 15(12): 1398-408. Epub 2015 Nov 4. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00247-9. PMID: 26511956.
 65. O'Hagan S, Galway N, Shields MD, Mallett P, Groves HE. (2023, Sep 11). Review of the Safety, Efficacy and Tolerability of Palivizumab in the Prevention of Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease. *Drug Healthc Patient Saf.* 15: 103-112. doi: 10.2147/DHPS.S348727. PMID: 37720805; PMCID: PMC10503506.
 66. Papazisis G, Topalidou X, Gioula G, González PA, Bueno SM, Kalergis AM. (2024, Mar 25). Respiratory Syncytial Virus Vaccines: Analysis of Pre-Marketing Clinical Trials for Immunogenicity in the Population over 50 Years of Age. *Vaccines (Basel).* 12(4): 353. doi: 10.3390/vaccines12040353. PMID: 38675736; PMCID: PMC11054105.
 67. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F et al. (2023, Feb 16). Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 388(7): 595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604. PMID: 36791160.
 68. Patel N, Tian J-H, Flores R, Jacobson K, Walker M, Portnoff A et al. (2020). Flexible RSV Prefusion Glycoprotein Exposes Multiple Neutralizing Epitopes that May Collectively Contribute to Protective Immunity. *Vaccines.* 8: 607. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040607>.
 69. Pfizer medical information. ABRYSVO® Adverse Reactions. URL: <https://www.pfizermedicalinformation.com/abrysvo/adverse-reactions>.
 70. Pharmaceutical technology. (2024). Sp-0125 sanofi respiratory syncytial virus RSV infections likelihood of approval. URL: <https://www.pharmaceutical-technology.com/data-insights/sp-0125-sanofi-respiratory-syncytial-virus-rsv-infections-likelihood-of-approval>.
 71. Phuah JY, Maas BM, Tang A, Zhang Y, Caro L, Railkar RA et al. (2023, Dec 31). Quantification of clesrovimab, an investigational, half-life extended, anti-respiratory syncytial virus protein F human monoclonal antibody in the nasal epithelial lining

- fluid of healthy adults. *Biomed Pharmacother.* 169: 115851. Epub 2023 Nov 14. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115851. PMID: 37976891.
72. Public Health England. (2015). Chapter 27a: Respiratory Syncytial Virus. Department of Health (2006) Immunisation against infectious disease (Green Book). London: Department of Health.
 73. Qiu X, Xu S, Lu Y, Luo Z, Yan Y, Wang C, Ji J. (2022, Dec). Development of mRNA vaccines against respiratory syncytial virus (RSV). *Cytokine Growth Factor Rev.* 68: 37-53. Epub 2022 Oct 13. doi: 10.1016/j.cytogr.2022.10.001. PMID: 36280532.
 74. Roe MK, Perez MA, Hsiao HM, Lapp SA, Sun HY, Jadhao S et al. (2022, Dec 28). An RSV Live-Attenuated Vaccine Candidate Lacking G Protein Mucin Domains Is Attenuated, Immunogenic, and Effective in Preventing RSV in BALB/c Mice. *J Infect Dis.* 227(1): 50-60. doi: 10.1093/infdis/jiac382. PMID: 36281651; PMCID: PMC9796166.
 75. Ruckwardt TJ. (2023, Sep 25). The road to approved vaccines for respiratory syncytial virus. *NPJ Vaccines.* 8(1): 138. doi: 10.1038/s41541-023-00734-7. PMID: 37749081; PMCID: PMC10519952.
 76. Ruiz-Galiana J, Cantón R, De Lucas Ramos P, García-Botella A, García-Lledó A, Hernández-Sampelayo T et al. (2024, Apr). Respiratory syncytial virus: A new era. *Rev Esp Quimioter.* 37(2): 134-148. Epub 2024 Jan 11. doi: 10.37201/req/147.2023. PMID: 38205560; PMCID: PMC10945101.
 77. Sanders SL, Agwan S, Hassan M, Bont LJ, Venekamp RP. (2023, Oct 23). Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 10(10): CD009417. doi: 10.1002/14651858.CD009417.pub3. PMID: 37870128; PMCID: PMC10591280.
 78. Sanz-Muñoz I, Castrodeza-Sanz J, Eiros JM. (2024, Mar 23). Potential Effects on Elderly People From Nirsevimab Use in Infants. *Open Respir Arch.* 6(2): 100320. doi: 10.1016/j.opresp.2024.100320. PMID: 38617129; PMCID: PMC11015503.
 79. Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, Halperin SA, Langley JM, Moghadas SM. (2023, Nov 9). Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. *Lancet Reg Health Am.* 28: 100629. doi: 10.1016/j.lana.2023.100629. PMID: 38026446; PMCID: PMC10663690.
 80. Simões EAF, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J et al. (2018, Mar). Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Infect Dis Ther.* 7(1): 87-120. Epub 2018 Feb 22. doi: 10.1007/s40121-018-0188-z. PMID: 29470837; PMCID: PMC5840107.
 81. Simões EAF, Forleo-Neto E, Geba GP, Kamal M, Yang F, Cicirello H et al. (2021, Dec 6). Suptavumab for the Prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants. *Clin Infect Dis.* 73(11): e4400-e4408. doi: 10.1093/cid/ciaa951. PMID: 32897368; PMCID: PMC8653633.
 82. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F et al. (2023, Mar). Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health.* 7(3): 180-189. Epub 2023 Jan 9. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00321-2. PMID: 36634694; PMCID: PMC9940918.
 83. Stephens LM, Varga SM. (2021, Jun 9). Considerations for a Respiratory Syncytial Virus Vaccine Targeting an Elderly Population. *Vaccines (Basel).* 9(6): 624. doi: 10.3390/vaccines9060624. PMID: 34207770; PMCID: PMC8228432.
 84. Sun BW, Zhang PP, Wang ZH, Yao X, He ML, Bai RT et al. (2024, Jan 25). Prevention and Potential Treatment Strategies for Respiratory Syncytial Virus. *Molecules.* 29(3): 598. doi: 10.3390/molecules29030598. PMID: 38338343; PMCID: PMC10856762.
 85. Sun M, Lai H, Na F, Li S, Qiu X, Tian J et al. (2023, Feb 1). Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 6(2): e230023. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0023. PMID: 36800182; PMCID: PMC9938429.
 86. Swathi M. (2024, Jan-Feb). Arexvy: A Comprehensive Review of the Respiratory Syncytial Virus Vaccine for Revolutionary Protection. *Viral Immunol.* 37(1): 12-15. Epub 2024 Feb 5. doi: 10.1089/vim.2023.0093. PMID: 38315746.
 87. Topalidou X, Kalergis AM, Papazisis G. (2023, Oct 19). Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. *Pathogens.* 12(10): 1259. doi: 10.3390/pathogens12101259. PMID: 37887775; PMCID: PMC10609699.
 88. Two vaccines (Arexvy and Abrysvo) for prevention of RSV disease. *Med Lett Drugs Ther.* 2023 Oct 2. 65(1686): 155-156. doi: 10.58347/tml.2023.1686a. PMID: 37755690.
 89. Verdijk P, van der Plas JL, van Brummelen EMJ, Jeeninga RE, de Haan CAM, Roestenberg M et al. (2020, Sep 3). First-in-human administration of a live-attenuated RSV vaccine lacking the G-protein assessing safety, tolerability, shedding and immunogenicity: a randomized controlled trial. *Vaccine.* 38(39): 6088-6095. Epub 2020 Jul 25. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.029. PMID: 32718816.
 90. Verwey C, Dangor Z, Madhi SA. (2024, Mar). Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children: Rationale and Progress to Date. *Paediatr Drugs.* 26(2): 101-112. Epub 2023 Nov 30. doi: 10.1007/s40272-023-00606-6. PMID: 38032456; PMCID: PMC10891269.
 91. Verwey C, Madhi SA. (2023, May). Review and Update of Active and Passive Immunization Against Respiratory Syncytial Virus. *BioDrugs.* 37(3): 295-309. Epub 2023 Apr 25. doi: 10.1007/s40259-023-00596-4. PMID: 37097594; PMCID: PMC10127166.
 92. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M et al. (2023, Apr 20). Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 388(16): 1465-1477. Epub 2023 Apr 5. doi: 10.1056/NEJMoa2213836. PMID: 37018468.
 93. Weisman LE. (2009, Jul). Respiratory syncytial virus (RSV) prevention and treatment: past, present, and future. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 7(3): 223-33. doi: 10.2174/187152509789105471. PMID: 1968926117.
 94. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K et al. (2023, Dec 14). Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 389(24): 2233-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2307079. PMID: 38091530.

Відомості про авторів:

Абатуров Олександр Євгенійович – д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії 1 та медичної генетики ДДМУ, засл. діяч науки і техніки України. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.
Токарева Наталія Михайлівна – к.мед.н., асистент каф. педіатрії 1 та медичної генетики ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-8617-9341>.
Кривуша Олена Леонідівна – к.мед.н., доц. каф. педіатрії 1 та мед генетики ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-2095-5504>.
 Стаття надійшла до редакції 03.07.2024 р., прийнята до друку 10.12.2024 р.