

Е.С. Кешишян

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии МЗ РФ

## Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: 15 лет мирового опыта

### Контактная информация:

Кешишян Елена Соломоновна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста, руководитель Научно-практического центра коррекции развития недоношенных детей Московского НИИ педиатрии и детской хирургии

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, тел.: (499) 487-52-05

Статья поступила: 11.04.2013 г., принята к печати: 24.07.2013 г.

Статья посвящена одной из важных проблем современной неонатологии — инфекциям нижних дыхательных путей у детей раннего возраста и конкретно респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, которая является самой частой причиной бронхолитов и пневмоний у младенцев, в первую очередь из групп риска: рожденных на ранних сроках гестации, детей с бронхолегочной дисплазией и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. У таких детей велика вероятность тяжелого течения инфекции с неблагоприятным исходом. Представлены подробные данные об эпидемиологии и распространенности в мире респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, ее последствиях (краткосрочных и отдаленных) и возможностях профилактики. На основании многочисленных исследований, проведенных в разных странах мира, доказана эффективность пассивной иммунопрофилактики паливизумабом, препаратом гуманизированных моноклональных антител, специфически блокирующих проникновение вируса в клетку хозяина. Также приведен обзор национальных рекомендаций по иммунопрофилактике данной инфекции. Помимо наиболее традиционных на сегодняшний день групп, представлены и дополнительные — дети с муковисцидозом, синдромом Дауна, нейромышечными заболеваниями, а также дети с первичным иммунодефицитом или с иммунитетом, ослабленным на фоне проведения иммуносупрессивной терапии.

**Ключевые слова:** респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, заболеваемость, смертность, группы риска, недоношенные дети, иммунопрофилактика, паливизумаб, эффективность, безопасность, национальные рекомендации.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 6–14)

В рамках XI Всемирного конгресса по перинатальной медицине, который состоялся в Москве 19–22 июня 2013 г., был организован симпозиум, посвященный 15-летнему мировому опыту применения паливизумаба для иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции. В симпозиуме приняли участие ведущие специалисты в области неонатологии, которые осветили в своих докладах современное состояние про-

блемы РСВ-инфекции у детей раннего возраста и подходы, реализуемые в разных странах для ее решения.

Президент Всемирной ассоциации перинатальной медицины профессор Ксавьер Карбонелл-Эстрани в своем докладе «РСВ-инфекция: эпидемиология, бремя заболевания, факторы риска и эффективность профилактических мер» суммировал накопленные мировые данные о тяжести РСВ-инфекции, об эффективности

E.S. Keshishyan

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Ministry of Health of the RF

## Immune Prevention of Respiratory-Syncytial Viral Infection: 15 Years of World Experience

The article is dedicated to one of the most topical issues of modern neonatology — lower respiratory tract infections in infants to respiratory syncytial viral infection (RSVI) in particular. This agent is one of the most often cause of bronchiolites and pneumoniae in infants and neonates, especially from risk groups, such as preterm born children, children with bronchopulmonary dysplasia and congenital heart defects with significant hemodynamics changes. Such children are at high risk of severe course of infection and unfavorable outcome. The authors present detailed data on epidemiology and world spread of respiratory-syncytial viral infection, its consequences (short-term and long-term) and possibilities of prevention. On the basis of multiple studies conducted in different countries the efficacy of passive immune prophylaxis of RSVI with palivizumab (humanized monoclonal antibody, which specifically block viral penetration into the host cells) is demonstrated. The authors also give a review of national recommendations, used in order to immunoprophylaxis of this disease. Apart from the most typical risk groups the authors also present additional ones — children with cystic fibrosis, Down's syndrome, neuromuscular diseases and immune compromised patients due to the primary immune deficiency or in the setting of immune suppressive therapy.

**Key words:** respiratory-syncytial viral infection, morbidity, mortality, risk groups, premature infants, immune prophylaxis, palivizumab, efficacy, safety, national recommendations.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (4): 6–14)

ее иммунопрофилактики и дополнительных факторах, утяжеляющих ее течение. Председатель подразделения неонатальных инфекций Итальянской неонатологической ассоциации и консультант Европейского агентства лекарственных средств профессор Паоло Манзони в сообщении «Разные подходы — единая цель: европейский опыт иммунопрофилактики РСВ-инфекции» проанализировал опыт создания рекомендаций и внедрения программ иммунопрофилактики РСВ-инфекции в Евросоюзе. Профессор неонатологии Сатоши Ибара из Японии, одной из лидирующих стран в мире по охвату иммунопрофилактикой детей из групп риска, показал возможности для совершенствования программ иммунизации в докладе «Расширяя границы: Новые группы риска для включения в программу профилактики РСВ-инфекции». В заключении профессор Елена Кешишян в сообщении «Иммунопрофилактика РСВ-инфекции в России: опыт применения и первые результаты» рассказала о том, как активно нарабатывается опыт иммунизации детей из групп риска в нашей стране.

В данном обзоре представлены накопленный за 15 лет клинический опыт применения паливизумаба и практические результаты внедрения программ иммунопрофилактики РСВ-инфекции в мире.

### **РСВ-ИНФЕКЦИЯ — СЕРЬЕЗНЫЙ РИСК ДЛЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА**

Среди возбудителей острых респираторных инфекций особое место занимает респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ). Заболеваемость, обусловленная РСВИ, характерна для всего периода жизни человека, однако наиболее уязвимы к ней дети раннего возраста, у которых при инфицировании могут поражаться нижние отделы респираторного тракта. В настоящее время РС-вирус считается наиболее частой причиной инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) — бронхитов и пневмоний — у новорожденных и детей первого года жизни. У них РСВИ зачастую приводит к госпитализации и даже к летальному исходу. По результатам метаанализа литературных данных в мире, в 2005 г. у детей в возрасте до 5 лет имело место 33,8 млн случаев ИНДП РСВ-этиологии [95% доверительный интервал (confidence interval, CI) 19,3–46,2], по меньшей мере 3,4 (2,8–4,3) млн детей госпитализировались по этой причине, а 66 000–199 000 — умерли [1]. У детей старшего возраста и взрослых РСВ вызывает сравнительно легкое поражение респираторного тракта, проявляющееся ринофарингитом, бронхитом, включая обострение хронического бронхита, пневмонией. Первичная РСВ-инфекция наиболее часто возникает в возрасте от 6 нед до 2 лет [2]. К двум годам обычно все дети хотя бы единожды инфицируются РСВ, а половина из них переносит эту инфекцию дважды [3].

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РСВ-ИНФЕКЦИИ**

РСВ распространен практически во всех климатических зонах и вызывает сезонные вспышки инфекции либо в осенне-зимний период в регионах со сменой времен года, либо в сезон дождей в странах с тропическим климатом [4]. Тем не менее даже в пределах одной географической зоны или страны временные границы эпидемического сезона инфекции могут меняться в зависимости от локальных климатических и демогра-

фических особенностей. Определение алгоритма распространения инфекции, характерного для той или иной территории, является важным фактором контроля заболеваемости. Так, многолетние европейские наблюдения позволили установить, что эпидемиологические данные в целом сопоставимы по всей территории Евросоюза, вспышки заболеваемости приходятся на зимнее время, первыми поражаются прибрежные районы Балтийского моря, затем эпидемия распространяется с севера на юг и запад [4].

Ежегодный мониторинг активности РСВ позволяет определять границы эпидемического сезона инфекции, а также время его начала. Подобные системы налажены в США и некоторых европейских странах. В основе мониторинга лежит определение этиологии ОРВИ, приведших к госпитализации в так называемые сигнальные клиники. Это позволяет отслеживать уровень заболеваемости и устанавливать порог начала эпидемического сезона. В США, например, таким порогом является 10% антиген-подтвержденных госпитализаций по поводу РСВ-бронхитов [5]. В Италии система эпидемиологического надзора за РСВИ действует с 1998 г. и базируется на двух крупных исследованиях. Исследование RADAR было проведено для получения данных о распространенности РСВИ в Италии у младенцев, госпитализированных по поводу инфекции нижних дыхательных путей. Оказалось, что заболеваемость РСВИ, требующей госпитализации, пятикратно возрастает в период с ноября по февраль, на который приходится пик эпидемиологического сезона [6]. Второе исследование — Osservatorio RSV Study — крупная мониторинговая программа, которая обеспечивает непрерывный эпидемиологический надзор с 2001 г. Вся получаемая информация доступна для врачей на специализированном сайте в режиме онлайн. Эти данные позволяют выстроить помесечную динамику заболеваемости РСВИ в трех географических зонах Италии — «север», «центр», «юг» и обеспечить индивидуальный режим профилактики [7].

В целом во всей Европе тяжелое течение ОРВИ, ассоциированных с РСВ, у детей первых лет жизни типично для сезона «осень–весна», они составляют до 35% всех госпитализаций. В России динамика заболеваемости РСВИ впервые была изучена в эпидемиологический сезон 2008–2009 гг. В период с 11 сентября 2008 по 26 апреля 2009 г. в 11 клинических центрах РФ было обследовано 519 детей младше 2 лет, госпитализированных с инфекциями нижних дыхательных путей. РСВ был обнаружен в 197 случаях (38%; 95% CI 33,8–42,3). Сезон инфекции начался в ноябре, пик был зафиксирован в марте–апреле, когда РСВ-положительными оказались 62% госпитализированных детей [8, 9].

По данным сигнального надзора, выполненного на базе стационаров 9 городов России в эпидемическом сезоне 2012–2013 г., случаи заболевания ОРВИ у детей в возрасте 0–2 лет, требующие госпитализации, были обусловлены РСВ-инфекцией в 30%, в том числе среди детей в возрасте 0–12 мес — в 34,9%, в возрасте 1–2 лет — в 21,4% [10]. Эти эпидемиологические данные подтверждают результаты исследования 2009 г.

### **КРАТКОСРОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ РСВ-ИНФЕКЦИИ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ**

Как основной фактор развития ИНДП у детей младшего возраста РСВ является существенным бременем

для здравоохранения. Это связано с высоким уровнем госпитализации и смертности среди детей из групп риска. Существенная часть детей, болеющих РСВИ и умирающих от нее, живет в развивающихся странах, однако и для развитых государств инфекция представляет серьезную проблему. Так, в США заболеваемость РСВ-инфекцией, потребовавшей госпитализации, у детей первого года жизни в период с 1997 по 2006 г. составляла 26,9 на 1000 и была максимальной у детей первых трех месяцев жизни (48,9 на 1000) [11]. Для детей в возрасте 0–23 мес частота посещений врача, отделений неотложной помощи и госпитализаций в несколько раз выше при РСВИ, чем при гриппе [12]. W. Thompson и соавт. проанализировали данные по смертности из Национального центра статистики здравоохранения США (NCHS) для оценки ежегодной смертности в связи с гриппом и РСВИ. Летальные исходы в связи с гриппом и РСВ параллельно оценивались за сезоны 1990/91–1998/99 гг. Оказалось, что у детей в возрасте до 1 года РСВ является основной вирусной причиной смертельных исходов, превышая уровень смертности от гриппа в 8,8 раз (показатель смертности 5,3 и 0,6 на 100 000 пациенто-лет, соответственно) [13].

Риск заболеть и умереть от РСВ-инфекции особенно высок у детей с установленными факторами риска ее тяжелого течения: рожденных ранее 36-й нед гестации, имеющих гемодинамически значимый врожденный порок сердца (ВПС) или сформировавших бронхолегочную дисплазию (БЛД). Именно у таких детей наиболее велика вероятность развития РСВ-бронхиолита с явлениями тяжелой дыхательной недостаточности, требующего массивной инфузионной и ингаляционной терапии, а в ряде случаев — необходимости подключения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [13]. Летальность от РСВИ у детей с БЛД и ВПС составляет, по разным данным, от 2 до 37%; у детей, рожденных ранее 36-й нед гестации, — от 0 до 6,1% [15] и варьирует в зависимости от уровня развития экономики и здравоохранения страны. По данным анализа 36 эпидемиологических исследований, смертность от РСВИ в развивающихся странах достигает 5,3–6,2%. В развитых странах этот показатель определяется на уровне 0,3–0,5% [4]. Как уже говорилось, большую роль здесь играют факторы риска. Смертность от РСВ-бронхиолита среди исходно здоровых доношенных детей младше 1 года достигает 1,3 на 100 000. У недоношенных с низкой массой тела (менее 1500 г) она выше в 23 раза, у детей, рожденных до 32-й нед гестации, — в 15 раз [16].

### **ВОЗМОЖНОСТЬ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ РСВ-ИНФЕКЦИИ**

Возможности лечения РСВ-инфекции ограничены, поэтому на первый план выходит ее профилактика. Первая вакцина для лечения РСВИ, которая представляла собой вирус, инактивированный формалином, была применена в 1960-х годах и привела к резкому росту тяжести заболевания и смертности среди привитых детей. Это было связано с тем, что антигены РСВ индуцируют несбалансированный иммунный ответ со сдвигом в сторону гиперактивного воспалительного процесса в респираторном тракте (избыточной легочной инфильтрации Т лимфоцитов, локальной эозинофилии, нейтрофилии, моноцитоза) и формирования бронхообструкции [17]. Поиски были продолжены, однако в настоящее время нет

ни одной лицензированной вакцины для борьбы с РСВИ. Недостаточное знание механизмов патогенеза РСВИ до сих пор не позволяет полностью устранить риск возникновения поствакцинальных осложнений, обусловленных иммунопатологией. Вакцины, находящиеся в разработке и на разных стадиях клинических испытаний, могут оказаться эффективными, однако их широкое внедрение в ближайшее время маловероятно.

Для снижения степени тяжести течения РСВИ были разработаны методы пассивной иммунизации. Поначалу она осуществлялась путем использования внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ). Такая практика позволила снизить тяжесть течения заболевания и длительность пребывания инфицированного ребенка в стационаре. В дальнейшем ВВИГ были улучшены за счет обогащения антителами, нейтрализующими РСВ. В исследовании PREVENT было показано, что при использовании РСВ-ИГ у детей младше 2 лет с бронхолегочной дисплазией или у детей, рожденных на 35-й нед гестации или ранее, наблюдается снижение длительности заболевания, количества госпитализаций, потребности в поддержке кислородом и тяжести патологии дыхательных путей [18]. Это позволило Управлению по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) в 1996 г. одобрить к применению препарат на основе РСВ-ИГ для профилактики РСВИ у этих групп детей.

Применение РСВ-ИГ при этом имело ряд ограничений. Во-первых, введение препарата требовало многочасовой внутривенной инфузии, которая затруднена у маленьких детей с плохим венозным доступом и приводит к гиперволемии. Во-вторых, производство препарата из человеческой крови не позволяло полностью исключить риск инфицирования. В третьих, антитела могли помешать действию живых вирусных вакцин. Специальное исследование показало, что среди детей с врожденными пороками сердца или кардиомиопатией применение РСВ-ИГ не снижает количество госпитализаций с патологией дыхательных путей, вызванной собственно РСВ. Кроме того, участились смертельные исходы среди оперированных детей. Последовавший запрет применения РСВ-ИГ у детей с врожденными пороками сердца и описанные выше ограничения способствовали дальнейшим поискам метода эффективной иммунопрофилактики, которые увенчались созданием паливизумаба.

Паливизумаб — это гуманизированные моноклональные антитела, которые связываются с F-белком РСВ. *In vitro* паливизумаб обладает в 50–100 раз большей аффинностью к РСВ, чем РСВ-ИГ, поэтому с момента его внедрения препараты на основе иммуноглобулинов утратили актуальность. Объем инъекции паливизумаба в 100 раз меньше, чем у его предшественников. В июне 1998 г. паливизумаб был одобрен FDA для профилактики обусловленной РСВ тяжелой патологии нижних дыхательных путей у недоношенных и детей с бронхолегочной дисплазией. В этом же году были опубликованы рекомендации Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP), которые являются основой для формирования других национальных рекомендаций. Годом позже паливизумаб был одобрен в Европе, начались его испытания в Японии, на основании которых он был одобрен в этой стране в 2002 г. В 2003 г. в Европе и США паливизумаб был одобрен для применения у детей с гемодинамически значимыми врожденными пороками

сердца. В 2006 и 2009 г. были выпущены обновления рекомендаций AAP, в которых были учтены данные фармакоэкономических и эпидемиологических наблюдений за эти годы. В 2010 г. паливизумаб был одобрен в России. Следует отметить, что паливизумаб обеспечивает пассивную иммунопрофилактику РСВИ, чем принципиально отличается от вакцины. Вакцинация представляет собой введение антигена для стимуляции выработки в организме собственных антител. Пассивная иммунизация, в отличие от активной, осуществляется при помощи введения готовых антител и имеет целью быструю компенсацию иммунологической незащищенности организма за счет краткосрочного, но эффективного иммунного ответа. Таким образом, пассивная иммунопрофилактика не обременяет незрелую иммунную систему недоношенных детей дополнительной нагрузкой, что является одним из слагаемых высокой безопасности данного подхода.

### ПАЛИВИЗУМАБ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Основой доказательной базы эффективности и безопасности паливизумаба стало международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование IMpact-RSV, результаты которого были опубликованы в 1998 г. В него были включены дети, рожденные на 35-й нед гестации или ранее в возрасте до 6 мес, а также дети до 2 лет с бронхолегочной дисплазией, требующие постоянной медицинской поддержки. Наличие гемодинамически значимых пороков сердца являлось фактором исключения из исследования. Каждому ребенку ежемесячно вводили препарат в дозе 15 мг/кг массы тела или плацебо. В результате в группе детей, получавших паливизумаб, количество госпитализаций по поводу РСВИ сократилось на 55%. Данный показатель составил 10,6% в группе плацебо и 4,8% в группе паливизумаба ( $p < 0,001$ ). Значительное снижение числа госпитализаций с РСВИ при проведении иммунопрофилактики наблюдалось и у недоношенных новорожденных без БЛД (на 78%;  $p < 0,001$ ), и у детей с БЛД (на 39%;  $p = 0,038$ ). В группе пациентов, получавших паливизумаб, регистрировали значительное уменьше-

ние количества дней госпитализации с РСВИ (62,6 дней в группе плацебо против 36,4 дней в группе паливизумаба;  $p < 0,001$ ), общего количества дней госпитализации с потребностью в дополнительном кислороде (50,6 против 30,3 дней;  $p < 0,001$ ), общего количества дней РСВ-госпитализации в отделении интенсивной терапии (47,4 против 29,6 дней;  $p < 0,001$ ) и частоты поступления в отделение интенсивной терапии (3% пациентов в группе плацебо и 1,3% в группе паливизумаба;  $p = 0,026$ ). По числу нежелательных явлений не наблюдалось значительных отличий между плацебо и паливизумабом. Реакции в месте инъекции были очень редки (1,8% — плацебо и 2,7% — паливизумаб). Чаще всего на месте инъекции было покраснение, но явление было временным и средней степени тяжести [19].

В последовавшем международном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном группой Feltes с соавт., была проведена оценка эффективности и безопасности у детей младше 24 мес с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, которые не были полностью скорректированы хирургически. Наиболее тяжелые пациенты, в том числе нуждающиеся в искусственной вентиляции, кандидаты на пересадку сердца и другие были исключены. Исследование показало, что профилактика паливизумабом приводит к снижению частоты госпитализации детей с РСВ-инфекцией на 45% ( $p = 0,003$ ). Данный показатель составил 9,7% в группе плацебо и 5,3% в группе паливизумаба. Кроме того, дети, рандомизированные в группу паливизумаба, проводили значительно меньше времени в больнице по причине РСВИ (в пересчете на 100 детей — 129,0 дней в группе плацебо против 57,4 дней в группе паливизумаба;  $p = 0,003$ ) и меньшее время получали дополнительный кислород при госпитализации с РСВИ (в пересчете на 100 детей — 101,5 против 27,9 дней;  $p = 0,014$ ). Частота нежелательных явлений была схожей в обеих группах [20].

В дальнейшем эффективность и безопасность паливизумаба неоднократно подтверждалась данными так называемых регистров, которые обычно формируются в рамках крупных наблюдательных исследований. В табл. 1

**Таблица 1.** Регистры, созданные за время, прошедшее с момента одобрения паливизумаба к применению в 1998 г.

Показатели	CARESS	Oh и соавт.	Romero и соавт.	Frogel и соавт.	Pedraz и соавт.	Simon и соавт.
Страна	Канада	Канада	США	США	Испания	Германия
Годы	2005–2011	1999–2000	1998–2000	2000–2004	2000–2002	2002–2007
Популяция	Все дети, получающие паливизумаб	Дети, включенные в специальную программу оценки	Все дети, получающие паливизумаб	Все дети, получающие паливизумаб	Все дети, получающие паливизумаб (ретроспективный анализ)	Все дети, получающие паливизумаб
Пациенты (n)	10 452	444	1839 (1998–1999) 2830 (1999–2000)	19 548	1919	10 686
Доля госпитализаций с РСВИ*, %	1,6	2,4	2,3–2,4	1,3	3,95	2,5

*Примечание.* РСВИ — респираторно-синцициальная вирусная инфекция. \* — доля госпитализаций среди детей из групп риска, не получающих паливизумаб, по данным разных исследований, варьирует в пределах 9–14% [18–20].

представлена информация о крупных регистрах, которые были созданы за время, прошедшее с момента одобрения паливизумаба к применению в 1998 г. В качестве примера эффективности паливизумаба, подтвержденного регистром, можно привести исследование С. Pedraz с соавт. Это проспективное мультицентровое когортное исследование с историческим контролем, проведенное в Испании в течение четырех последовательных сезонов РСВИ. Исследуемая группа включала недоношенных детей, рожденных до 32-й нед гестации в возрасте до 6 мес с/без БЛД. Исторический контроль представлял собой когорту, включающую 1583 недоношенного ребенка, наблюдавшихся в течение сезонов 1998/99 и 1999/2000 гг. в 14 и 26 испанских клинических центрах, соответственно, и не получавших паливизумаб. В группу иммунизации вошло 1919 недоношенных детей, получавших паливизумаб в течение сезонов 2000/01 и 2001/02 гг. в 27 и 21 клинических центрах после начала применения препарата в Испании. Частота госпитализации с РСВИ в группе детей, не получавших паливизумаб, составила 13,25%, в то время как в группе иммунизации этот показатель был равен 3,95%. Таким образом, было показано 70%-ое снижение частоты госпитализации с РСВИ недоношенных детей при иммунизации паливизумабом. Недоношенные дети, не получающие паливизумаб, подвергаются большему риску госпитализации с РСВИ-инфекцией по сравнению с детьми, получающими иммунопрофилактику [отношение шансов (odds ratio, OR) 3,86; 95% CI 2,83–5,25]. Значительная разница в частоте РСВ-госпитализации между когортами сохранялась и при анализе подгрупп: среди детей < 28 нед ГВ — 58,4%, 29–32 нед ГВ — 74,7% и среди детей с БЛД — 72% [21].

Важным преимуществом регистров является возможность установления дополнительных факторов, повышающих вероятность и тяжесть течения РСВ-инфекции. Так, в испанской когорте риск госпитализации с РСВИ в обеих когортах снижался при увеличении гестационного возраста (OR 0,86; 95% CI 0,77–0,96;  $p = 0,006$ ), достижении возраста > 3 мес к началу сезона РСВИ (OR 0,55; 95% CI 0,33–0,92;  $p = 0,02$ ), наличии родителей с полным базовым образованием (OR 0,47; 95% CI 0,24–0,93;  $p = 0,02$ ). Наличие братьев и сестер школьного возраста, напротив, определяло тренд к повышению риска госпитализации с РСВИ (OR 1,6; 95% CI 0,99–2,69;  $p = 0,05$ ) [21].

Определенным промежуточным итогом изучения эффективности паливизумаба стал метаанализ 10 рандомизированных контролируемых и когортных исследований препарата, проведенный исследовательской группой Р. Checchia и включивший в общей сложности около 15000 детей из групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции. Полученные результаты свидетельствуют о снижении показателей общей смертности и частоты антиген-подтвержденной госпитализации с РСВ у детей, которым проводилась пассивная иммунизация. Так, у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 нед отмечено снижение общей смертности в 4,3 раза. Частота госпитализации с РСВ-инфекцией у иммунизированных недоношенных детей из той же группы была в 2,9 раза ниже, чем у детей из контрольной группы, у которых иммунизация не проводилась [22].

### ОТДАЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ РСВ-ИНФЕКЦИИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ ПРИ ИММУНИЗАЦИИ

Кроме основных эффектов РСВИ, связанных с госпитализацией и потенциальной смертностью детей из групп риска, существуют еще отсроченные эффекты. Дети, перенесшие РСВ-ассоциированные ИНДП, в последующем в большей степени нуждаются в медицинской помощи, чем их сверстники без подобного анамнеза. В Канаде было проведено исследование потребления ресурсов здравоохранения и смертности среди рожденных недоношенными детей, выписанных из стационара после РСВИ, и их сверстников, не перенесших РСВ-инфекцию. Первые чаще посещали врачей, госпитализировались и имели риск внезапной смерти в 20 раз больший, чем у недоношенных детей, не перенесших РСВ-инфекцию (6,1 против 0,3%;  $p < 0,001$ ) [23].

РСВ-ассоциированный бронхиолит, перенесенный в младенческом возрасте, часто сопровождается развитием симптомов бронхиальной обструкции и астмы, которые могут персистировать на протяжении нескольких лет. В проспективном исследовании сравнивались дети в возрасте 7,5 лет: 47 детей, госпитализированных с РСВ-бронхиолитом в раннем детстве, и контрольная группа из 93 детей. Оказалось, что у детей, перенесших РСВ-бронхиолит, частота развития бронхиальной обструкции и астмы значимо выше по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у детей в группе РСВ-бронхиолита выявлена более высокая частота клинической аллергии на вдыхаемые аллергены (о чем свидетельствует более высокий уровень аллергического риноконъюнктивита) по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,007$ ) [24]. Таким образом, тяжелый бронхиолит, обусловленный РСВ и развившийся в раннем детстве, является фактором высокого риска возникновения аллергической астмы в раннем пубертате. Вероятно, число детей, страдающих от таких состояний, как реактивные заболевания дыхательных путей и астма, может быть снижено путем профилактики РСВИ.

Поскольку дети, перенесшие РСВ-ассоциированную ИНДП в раннем детстве, впоследствии имеют проблемы с дыханием, включая возникновение свистящих хрипов, было высказано предположение, что иммунопрофилактика РСВИ паливизумабом может не только снизить частоту госпитализаций детей из групп риска, но и способствовать улучшению функции дыхания у таких пациентов. Для подтверждения этой гипотезы была изучена когорта недоношенных детей без хронических заболеваний легких, родившихся ранее 35-й нед гестации. В первую группу вошел 191 ребенок, получавший паливизумаб в эпидемический сезон и не госпитализированный с РСВИ, во вторую — 230 неиммунизированных детей, из них 76 были госпитализированы с РСВИ. Дети наблюдались на предмет возникновения у них свистящих хрипов в течение 24 мес, начиная в среднем с возраста 19 мес. Частота свистящих хрипов, в том числе диагностированных врачом, была существенно ниже в группе детей, получавших паливизумаб (13 и 8%, соответственно), как по сравнению со всей группой пациентов без профилактики (26%;  $p = 0,001$  и 16%;  $p = 0,011$ , соответственно), так и с подгруппой детей, не получавших профилактику и не госпитализированных с РСВИ (23%;  $p = 0,022$  и 16%;  $p = 0,027$ , соответственно) [25].

В мае 2013 г. были опубликованы данные двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, в котором 429 детей, рожденных на 33–35-й нед гестации, были случайным образом распределены в две группы. Первая группа ( $n = 214$ ) получала паливизумаб, вторая группа ( $n = 215$ ) получала плацебо в период эпидемического сезона РСВИ. Оценивалось количество дней, когда у детей отмечались свистящие хрипы. Применение паливизумаба позволило сократить общее число дней с отмеченными свистящими хрипами в течение первого года жизни на 61% (95% CI 56–65): 930 из 53,075 дней (1,8%) в группе иммунопрофилактики по сравнению с 2309 из 51,726 дней (4,5%) в группе плацебо. Таким образом, проведение курса иммунопрофилактики РСВИ в течение эпидемического сезона приводит к существенному и пролонгированному улучшению состояния дыхания у детей первого года жизни [26].

### ПОДХОДЫ К ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ РСВИ-ИНФЕКЦИИ В МИРЕ

В связи с тем, что РСВ-бронхиолит и пневмония для отдельных детей могут быть жизнеугрожающими, во многих странах сформулированы национальные стандарты по профилактике тяжелой РСВИ-инфекции в выявленных группах риска, и открыто финансирование специальных программ профилактики. Эффективная специфическая иммунизация детей из групп риска может серьезно снизить частоту тяжелых форм инфекции, а вместе с тем частоту госпитализаций и смертность [9, 19–22]. В то же время необходимость финансирования программ иммунопрофилактики РСВИ в большой группе недоношенных детей приводит к выработке дифференцированных подходов в оценке риска тяжелой инфекции. В мировой практике существуют различные подходы к иммунопрофилактике РСВИ у недоношенных. Как уже говорилось выше, эпидемиологическая ситуация может варьировать от страны к стране. Также отличаются возможности финансового обеспечения иммунопрофилактики, осо-

бенно учитывая потребность в ней наиболее тяжелых групп детей. На основе имеющихся данных международных и локальных исследований ведущие страны, имеющие опыт использования паливизумаба, выработали собственные рекомендации.

Впрочем, все эти подходы объединяет одно: медицинское сообщество однозначно рекомендует проводить иммунопрофилактику РСВИ у детей, наиболее уязвимых для инфекции, а государство обеспечивает финансирование таких программ. Такая группа особо уязвимых младенцев включает в себя недоношенных детей, родившихся ранее 32 (33) нед гестации, а также детей с БЛД и гемодинамически значимыми ВПС. Причем у глубоко недоношенных детей, родившихся до 28 нед гестации включительно, профилактика может проводиться до достижения 1 года жизни, у детей 29–32 нед гестационного возраста — до 6 мес, а у детей с БЛД и ВПС — в течение первых двух лет жизни (табл. 2). Эпидемический сезон, в течение которого проводится иммунизация, как правило, устанавливается на основании локальных эпидемических данных, приходится на осенне-зимне-весенний период и включает пять месяцев (для Европы и США обычно с ноября по март). Однако, в некоторых странах продолжительность проведения иммунопрофилактики может быть увеличена, как это было сделано в Японии, где на данном этапе начало иммунизации в большинстве клиник приходится на сентябрь, а заканчивается в марте-апреле [27].

Что касается включения в программу иммунопрофилактики детей, родившихся на 33–35-й нед гестации и по численности составляющих большинство в группе недоношенных детей, в их случае разрабатывают и применяют алгоритмы для оценки и учета дополнительных факторов риска тяжелого течения РСВИ.

В Испании, например, в рамках создания собственного алгоритма было проведено два крупных исследования, призванных выявить факторы, которые предрасполагают к более тяжелому течению инфек-

Таблица 2. Обзор международных рекомендаций по профилактике РСВИ-инфекции, 2012 г.

Группы детей	Франция	Германия	Италия	Испания	Великобритания	Канада	Япония	США
≤ 28 нед ГВ	< 12 мес	≤ 12 мес	< 12 мес	< 12 мес	нет	≤ 6 мес	< 12 мес	≤ 6 мес
29–32 нед ГВ	С 29 по 31 нед ГВ (+ 6 дней); < 6 мес на начало сезона	≤ 6 мес 2/3 фактора риска	< 12 мес	< 6 мес	нет	≤ 6 мес	< 6 мес	≤ 6 мес
33–35 нед ГВ	нет	≤ 6 мес + 2/3 фактора риска	< 12 мес + 2 фактора риска	< 6 мес + 2/7 фактора риска	нет	≤ 6 мес	< 6 мес	< 3 мес
ВПС	< 24 мес	≤ 24 мес	≤ 24 мес	< 24 мес	< 24 мес	≤ 24мес	< 24 мес	< 24 мес
БЛД/ХЗЛ	< 24 мес, требующие медицинской поддержки в последние 6 мес	≤ 24 мес O <sub>2</sub> с 1-го по 28-й день жизни	< 24 мес	< 24 мес	< 24 мес	≤ 24 мес	< 24 мес	< 24 мес
Другое	< 6 мес: – с муковисцидозом; – др. легочной и нейромышечной патологией; – иммунодефицитом	-	-	-	Иммунодефицит	Иммунодефицит Муковисцидоз	-	Врожденные аномалии дыхательных путей Нейромышечная патология

Примечание. ГВ — гестационный возраст, ВПС — врожденный порок сердца, БЛД — бронхолегочная дисплазия, ХЗЛ — хроническое заболевание легких.

**Таблица 3.** Факторы риска тяжелого течения РСВИ-инфекции, применяемые в международных рекомендациях

Факторы риска	США	Испания	Канада
Возраст <6 мес на момент начала эпидсезона РСВИ	X	X	X
Наличие сиблингов (дошкольного и школьного возраста)	X	X	X
Посещение детских учреждений дневного пребывания	X		X
Загрязненность окружающей среды			X
Проживание в многонаселенном доме/ квартире ( $\geq 4$ , $> 5$ )		X	X
Врожденные пороки развития	X		
Тяжелая нейромышечная патология	X		
Грудное вскармливание $\leq 2$ мес		X	
Наличие свистящих хрипов в семейном анамнезе		X	
Внутриутробная гипотрофия плода			X
Мужской пол			X

**Рис.** Профилактика РСВИ-инфекции у недоношенных детей 32–35 нед ГВ: сравнение клинических рекомендаций 10 ведущих стран



Примечание. ГВ — гестационный возраст.

ции. В рамках исследования FLIP-1 было обследовано 186 детей, госпитализированных по поводу РСВИ, и 371 ребенок контрольной группы. В интенсивной терапии нуждались 20,5% детей. Статистический анализ показал, что ключевыми факторами риска являются абсолютный возраст на момент начала сезона, продолжительность кормления грудью менее 2 мес, наличие братьев/сестер школьного возраста, четырех или более родственников, проживающих в доме, и наличие свистящих хрипов в семейном анамнезе [28]. В рамках исследования FLIP-2, включившем 202 ребенка, госпитализированных по поводу РСВИ, и 5239 детей контрольной группы, эти и дополнительные факторы были верифицированы. Оказалось, что основными факторами риска среди детей, рожденных на 32–35-й нед гестации, являются рождение за 10 нед до или после сезона РСВИ,

а также наличие братьев/сестер школьного возраста. Вторыми по значимости оказались мужской пол и курение во время беременности. Сопоставление различных комбинаций факторов риска позволило сделать вывод, что у детей 32–35 нед гестации с двумя и более факторами риска вероятность госпитализации по поводу РСВИ выше в 3,3 раза, поэтому они нуждаются в иммунопрофилактике [29].

В настоящий момент выявлено довольно большое количество факторов риска, увеличивающих вероятность инфицирования и усугубляющих тяжесть течения РСВИ, и наработки в этом направлении еще не закончены. Спектр факторов, подтвержденных в трех крупных исследованиях и применяемых в международных рекомендациях для оценки риска тяжелого течения РСВИ, представлен в табл. 3.

В целом разнообразие подходов к иммунизации детей, рожденных на 32–35-й нед гестации, применяемых в разных странах, отражено на рис. Анализ эпидемиологических, демографических, клинических, организационных и финансовых переменных в конкретной стране или ее регионе приводят к выработке собственного уникального инструмента оценки риска у каждого конкретного недоношенного ребенка. Так, в настоящее время в Японии, занимающей одно из ведущих мест в мире по охвату иммунопрофилактикой детей из групп риска, в 64,8% национальных клиник паливизумаб назначается всем без исключения недоношенным детям (рожденным ранее 36 нед гестации), в то время как в первый сезон проведения иммунизации в этой стране доля таких больниц составляла лишь 24,5% [27].

### **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ГРУППЫ РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ РСВИ-ИНФЕКЦИИ**

Существующие в настоящее время рекомендации по профилактике РСВИ зачастую затрагивают не все группы высокого риска ее тяжелого течения. В исследовании Hall с соавт. была проведена оценка связи между тяжестью течения РСВИ и состоянием иммунитета у 608 детей в возрасте до 5 лет, госпитализированных с РСВИ. В 47 случаях дети оказались иммунокомпрометированными в силу применения химиотерапии, лечения стероидами или по причине первичного иммунодефицита. У таких детей инфекция протекала тяжелее, независимо от возраста, и чаще приводила к смерти. Также было отмечено, что в половине случаев инфекция имела внутрибольничное происхождение. Авторы сделали вывод, что дети с нарушениями иммунитета различного генеза должны рассматриваться как кандидаты для профилактики РСВИ [30]. В литературе имеются данные о том, что применение паливизумаба у доношенных детей с иммунодефицитом различного происхождения позволяет избежать развития РСВИ в течение первых двух лет жизни. Отсутствие побочных эффектов является дополнительным аргументом в пользу иммунопрофилактики именно в этих группах [31]. Даже при отсутствии официальных рекомендаций до 49% исследовательских групп, занимающихся трансплантацией органов, применяли паливизумаб в первые два года жизни детей [32].

Несмотря на то, что частота РСВИ у больных муковисцидозом не отличается от контрольной популяции, эти дети нуждаются в более длительной госпитализации и страдают от нарушений функции легких в течение нескольких месяцев после инфекции нижних дыхательных путей [33]. Данные об эффективности паливизумаба на фоне муковисцидоза пока малочисленны. В одном из исследований при ретроспективном анализе были отмечены тенденции к снижению частоты госпитализации и выявления РСВИ при острой респираторной инфекции, однако в силу небольшого размера выборки результаты не достигли статистической значимости [34]. Наблюдения по эффективности паливизумаба у детей с муковисцидозом есть и у отечественных ученых [35].

Еще одна группа высокого риска — дети с синдромом Дауна или дети с нейромышечными заболеваниями, которые чаще нуждаются в интенсивной терапии, искусственной вентиляции, а также чаще умирают [36, 37]. Систематического исследования эффективности паливизумаба у таких детей не проводилось; более того,

по предварительным данным, потребность в интенсивной терапии, ИВЛ и смертность на фоне лечения паливизумабом не снизились по сравнению с контрольной группой. Для реальной оценки эффективности пассивной иммунопрофилактики потребуются исследования, подобные Impact-RSV, а в настоящее время, по мнению экспертов, применение паливизумаба целесообразно у детей первого года жизни, которые в силу своего заболевания имеют проблемы с эвакуацией секрета [39].

Таким образом, потенциальный спектр профилактического применения паливизумаба достаточно широк. Многие указанные «дополнительные» заболевания недостаточно распространены, чтобы стать предметом изучения в рандомизированных контролируемых исследованиях. Однако, это не должно стать препятствием на пути оказания помощи нуждающимся в ней детям. При составлении руководств, основанных на данных европейских регистров, как правило, отдельно оговаривается возможность применения паливизумаба в случаях, не предусмотренных рекомендациями, основанными на максимальном уровне доказательности.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Согласно современным представлениям и рекомендациям ведущих экспертов, в частности проф. Манзони, председателя и координатора подразделения неонатальных инфекций Итальянской неонатологической ассоциации и внешнего консультанта EMEA (European Medicines Agency, Европейское агентство лекарственных средств), процесс формирования национальных рекомендаций по иммунопрофилактике РСВИ выглядит следующим образом. Первый этап включает сбор локальных эпидемиологических данных. На втором этапе необходимо оценить факторы риска, наиболее характерные для данной страны или территории. На третьем этапе целесообразно применить существующие рекомендации ААР с учетом локальных особенностей, установленных ранее. На четвертом этапе сформированные рекомендации должны быть согласованы с экспертами в области неонатологии и после этого опубликованы. Впоследствии, по мере накопления данных, рекомендации могут пересматриваться и корректироваться.

В настоящий момент в России активно ведется изучение местной специфики заболеваемости РСВИ: накапливаются локальные эпидемиологические данные, нарабатывается опыт иммунизации детей из групп риска, проведена предварительная оценка фармакоэкономической эффективности профилактики [8, 39–43]. Решение сложной задачи по сохранению здоровья детей, особенно относящихся к обозначенным выше группам риска, требует комплексных подходов и решений, синхронизированных на разных уровнях оказания медицинской помощи. По-прежнему ключевым аспектом работы является грамотное и целостное донесение информации до населения, как о мерах бытовой профилактики, так и о возможностях медикаментозной защиты от РСВИ. Международная практика показывает, что решение этих задач возможно при применении системного подхода, учитывающего опыт других стран, локальные наработки, а также взаимодействие и контроль со стороны ведущих учреждений, являющихся участниками данного процесса.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nair H., Nokes D.J., Gessner B.D. et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2010; 375 (9725): 1545–1555.
- Johnson S., Oliver C., Prince G.A. et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 1997; 176: 1215–24.
- Shay D.K., Holman R.C., Newman R.D. et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. *JAMA*. 1999; 282: 1440–6.
- Stensballe L.G., Devasundaram J.K., Simoes E.A. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22 (2 Suppl.): 21–32.
- URL: <http://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/rsv/natl-trend.html>
- Lanari M., Giovannini M., Giuffre L. et al. Investigators RADAR Study Group. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 33: 458–465.
- Rossi G.A., Medici M.C., Arcangeletti M.C. et al. Osservatorio RSV Study Group. Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics. *Eur J Pediatr*. 2007; 166: 1267–1272.
- Tatochenko V., Uchaikin V., Gorelov A. et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children  $\leq$  2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study. *Clin Epidemiol*. 2010 Oct 21; 2: 221–7.
- Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., Турти Т.В. Принципы пассивной иммунизации паливизумабом детей группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции. *Фарматека для практикующих врачей*. 2013; 1: 51–55.
- Отчет «Мониторинг РС-вирусной инфекции среди детей 0–2 лет по данным традиционного и сигнального надзора за период с 52 недели 2012 г. по 17 неделю 2013 г. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. СПб., 2013.
- Stockman L.J., Curns A.T., Anderson L.J. et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997–2006. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012; 31 (1): 5–9.
- Bourgeois F.T., Valim C., McAdam A.J. et al. Relative impact of influenza and respiratory syncytial virus in young children. *Pediatrics*. 2009; 124 (6): 1072–80.
- Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E. et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003; 289: 179–186.
- Овсянников Д. Ю. Острый бронхолит у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2010; 5 (2): 75–84.
- Welliver R.C., Checchia P.A., Bauman J.H. et al. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Current Medical Research and Opinion*. 2010; 26 (9): 2175–2181.
- Holman R.C., Shay D.K., Curns A.T. et al. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 483–490.
- Boukhalova M.S., Prince G.A., Soroush L. et al. The TLR4 agonist, monophosphoryl lipid A, attenuates the cytokine storm associated with respiratory syncytial virus vaccine-enhanced disease. *Vaccine*. 2006; 24 (23): 5027–5035.
- Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. The PREVENT Study Group. *Pediatrics*. 1997; 99 (1): 93–99.
- Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998; 102 (3 Pt. 1): 531–537.
- Feltes T.F., Cabalka A.K., Meissner H.C. et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003; 143 (4): 532–540.
- Pedraz C., Carbonell-Estrany X., Figueras-Aloy J. et al. Iris Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22 (9): 823–827.
- Checchia P.A., Nalysnyk L., Fernandes A.W. et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12 (5): 580–588.
- Sampalis J.S. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr*. 2003; 143 (5 Suppl.): 150–6.
- Sigurs N., Aljassim F., Kjellman B. et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010; 65 (12): 1045–1052.
- Simoes E.A.F., Groothuis J.R., Carbonell-Estrany X. et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr*. 2007; 151: 34–42.
- Blanken M.O., Rovers M.M., Molenaar J.M. et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013; 368 (19): 1791–1799.
- Ibara S. Expanding boundaries: new risk groups for RSV prevention. XI World Congress of Perinatal Medicine. Moscow. 2013.
- Figueras-Aloy J., Carbonell-Estrany X., Quero J. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33–35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23 (9): 815–820.
- Figueras-Aloy J., Carbonell-Estrany X., Quero-Jimenez J. et al. FLIP-2 Study: risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27 (9): 788–793.
- Hall C.B., Powell K.R., MacDonald N.E. et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med*. 1986; 315 (2): 77–81.
- Manzoni P., Leonessa M., Farina D. et al. Respiratory syncytial virus infection and prophylaxis with palivizumab in immunosuppressed children: the experience of a large Italian neonatal care setting. *Pediatr Transplant*. 2007; 11 (4): 456–457.
- Michaels M.G., Fonseca-Aten M., Green M. et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis: a survey of pediatric solid organ transplant centers. *Pediatr Transplant*. 2009; 13 (4): 451–456.
- Hiatt P.W., Grace S.C., Kozinetz C.A. et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1999; 103 (3): 619–626.
- Giebels K., Marcotte J-E., Podoba J. et al. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43 (2): 169–174.
- Томилова А.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Давыдова И.В., Геворкян А.К., Вишнева Е.А., Вознесенская Н.И. Опыт применения паливизумаба у больной с муковисцидозом. V Российский Форум «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения. Санкт-Петербург–2013». Сборник тезисов. С. 119.
- Megged O., Schlesinger Y. Down syndrome and respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29 (7): 672–673.
- Resch B., Manzoni P., Lanari M. Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. *Paediatr Respir Rev*. 2009; 10 (3): 148–153.
- From the American Academy of Pediatrics: Policy statements — Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2009; 124 (6): 1694–701.
- Turti T.V., Baibarina E.N., Degtiareva E.A. et al. A prospective, open-label, non-comparative study of palivizumab prophylaxis in children at high risk of serious respiratory syncytial virus disease in the Russian Federation. *BMC Research Notes*. 2012; 5: 484.
- Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Торшхоева Р.М., Куличенко Т.В., Томилова А.Ю., Алексеева А.А., Турти Т.В. Паливизумаб: новые возможности профилактики астмы? *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (3): 24–30.
- Корсунский А.А., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н. и др. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения: первые результаты реализации Московской программы. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (3): 22–30.
- Рудакова А.В., Бабаченко И.В., Ровный В.Б. и др. Эффективность затрат на профилактику тяжелой респираторно-синцитиальной инфекции паливизумабом у недоношенных детей первого года жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (4): 80–84.
- Давыдова И.В., Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Иммунопрофилактика тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией: результаты четырех эпидемических сезонов. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (6): 48–52.