

А.А. Корсунский¹, Д.Ю. Овсянников^{2, 3}, Д.Н. Дегтярев^{1, 7}, И.Н. Яковлева¹, Е.А. Дегтярева^{2, 3},
Е.Л. Бокерия⁴, Е.С. Кешишян^{5, 6}, О.В. Шамшева¹, Е.С. Павлова³, И.В. Кршеминская², З.С. Игитян³,
Х.М. Мархулия⁶, Е.Д. Балашова⁶, Г.А. Алямовская⁶, О.В. Миронюк⁸, О.В. Потапова⁸

¹ Департамент здравоохранения города Москвы

² Российский университет дружбы народов, Москва

³ Детская инфекционная клиническая больница № 6 Департамента здравоохранения, Москва

⁴ Городская клиническая больница № 67 Департамента здравоохранения, Москва

⁵ Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения, Москва

⁶ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России

⁷ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России, Москва

⁸ Городская больница № 8 Департамента здравоохранения, Москва

Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения: первые результаты реализации Московской программы

Контактная информация:

Овсянников Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, зав. кафедрой педиатрии Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, тел.: (499) 154-44-59, e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Статья поступила: 18.02.2012 г., принята к печати: 12.05.2012 г.

Респираторно-синцитиальная вирусная (РСВ) инфекция является ведущей причиной инфекций нижних дыхательных путей (бронхиолитов, пневмоний) у детей раннего возраста. У недоношенных и детей, имеющих БЛД и врожденный порок сердца, данная инфекция протекает тяжело, требуя лечения в условиях отделения реанимации, назначения оксигенотерапии и проведения искусственной вентиляции легких. В статье обобщен первый в Российской Федерации опыт региональной программы иммунопрофилактики РСВ-инфекции у недоношенных детей, детей с бронхолегочной дисплазией и врожденным пороком сердца препаратом моноклональных антител к РСВ паливизумабом. Включение паливизумаба в программу реабилитации данных категорий пациентов позволило уменьшить частоту инфекций нижних дыхательных путей и госпитализаций в связи с ними в 4,6 и 4,8 раза, соответственно. Ни у одного из 4 пациентов, иммунизированных паливизумабом и госпитализированных с инфекцией нижних дыхательных путей, лечение в стационаре не было связано с РСВ-инфекцией. Установлен также высокий уровень безопасности препарата — ни у кого из детей не отмечено каких-либо серьезных нежелательных явлений.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, иммунопрофилактика, паливизумаб, дети, группы риска.

A.A. Korsunskiy¹, D.Y. Ovsannikov^{2, 3}, D.N. Degtarev^{1, 7}, I.N. Yakovleva¹, E.A. Degtareva^{2, 3}, E.L. Bokeriya⁴,
E.S. Keshishan^{5, 6}, O.V. Shamsheva¹, E.S. Pavlova³, I.V. Krsheminskaya², Z.S. Igityan³, H.M. Markhulia⁶,
E.D. Balashova⁶, G.A. Alamovskaya⁶, O.V. Mironyuk⁸, O.V. Potapova⁸

¹ Moscow Healthcare Department

² Peoples' Friendship University, Moscow

³ 6th Children's Infectious Hospital, Moscow

⁴ Moscow State Hospital № 67

⁵ Moscow State Hospital № 13

⁶ Scientific Research Institute of Pediatrics and Child Surgery, Moscow

⁷ Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

⁸ Moscow State Hospital № 8

Immunoprophylaxis of the respiratory syncytial viral infection in children under risk of heavy course of the disease: preliminary results of implementing the Moscow program

The respiratory syncytial viral (RSV) infection is the leading cause of lower respiratory infections (bronchiolitis, pneumonia) in young children. Premature children and children with an inherent heart defect experience a heavy course of the infection, they require treatment in the resuscitation department, oxygen therapy and ALV. This article summarizes the first experience in Russia of executing a regional program on immunoprophylaxis of the RSV infection using monoclonal RDV-antibodies prepared with palivizumab among the following categories of children: premature children, children with a bronchopulmonary dysplasia and an inherent heart defect. The inclusion of palivizumab into the rehabilitation program of these categories of patients allowed to decrease the frequency of lower respiratory infections and corresponding hospitalizations by 4.6 and 4.8 times respectively. Not a single patient out of the 5 hospitalized with a lower respiratory infection, immunized with palivizumab, had his treatment connected with RSV. A high level of the drug's safety was also determined — none of the children experienced any sort of unwanted effects.

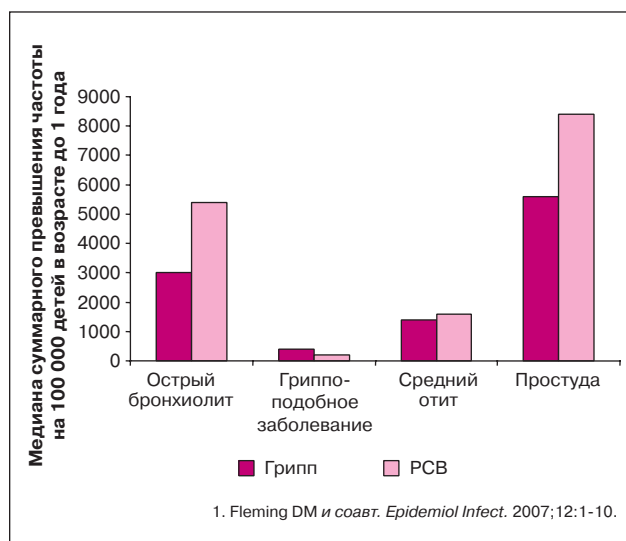
Key words: respiratory syncytial viral infection, immunoprophylaxis, palivizumab, children, risk groups.

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является основным возбудителем тяжелых инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) у детей первых двух лет жизни. Данный РНК-содержащий вирус относится к роду *Pneumovirus* семейства парамиксовирусов; получил свое название в связи со специфичным цитопатическим эффектом, оказываемым на пораженные клетки. Внешняя липидная оболочка РСВ несет два гликопротеида — G-белок, с помощью которого вирус прикрепляется к клетке, и F-белок, облегчающий проникновение вируса в клетку посредством слияния оболочки вируса с клеточной мембраной.

У детей грудного возраста в эпидемический сезон РСВ-инфекцией обусловлено до 74% бронхитов и 54% пневмоний, госпитализаций — до 80 и 60%, соответственно [1]. Общий «вклад» РСВ-инфекции в респираторные заболевания у детей всех возрастов превышает число заболеваний гриппом и его осложнений: так, у детей в возрасте до 1 года отмечена значимо более высокая частота острого бронхита в период подъема активности РСВ-инфекции по сравнению с активным периодом гриппа (медиана различия 2,702; 95% доверительный интервал [ДИ] 929–4,867). Это сравнение было также значимым у детей в возрасте 1–4 лет (994; 95% ДИ 338–1747). В период подъема активности РСВ-инфекции было зарегистрировано повышение частоты простуды для детей в возрасте до 1 года (3,728; 95% ДИ 632–5,867) и 5–14 лет (339; 95% ДИ 59–768) по сравнению с активным периодом гриппа. Из результатов данного исследования [2] можно сделать вывод, что клиническое бремя заболеваний, связанных с РСВ, гораздо более значимо по сравнению с вирусом гриппа у пациентов всех возрастных групп, обратившихся к врачу общей практики (рис. 1).

W. Thompson и соавт. проанализировали данные по смертности из Национального центра статистики здравоохранения США (NCHS) для оценки ежегодной смертности в связи с гриппом и РСВ-инфекцией в зависимости от возраста [3]. Летальные исходы в связи с гриппом и РСВ параллельно оценивались за сезоны

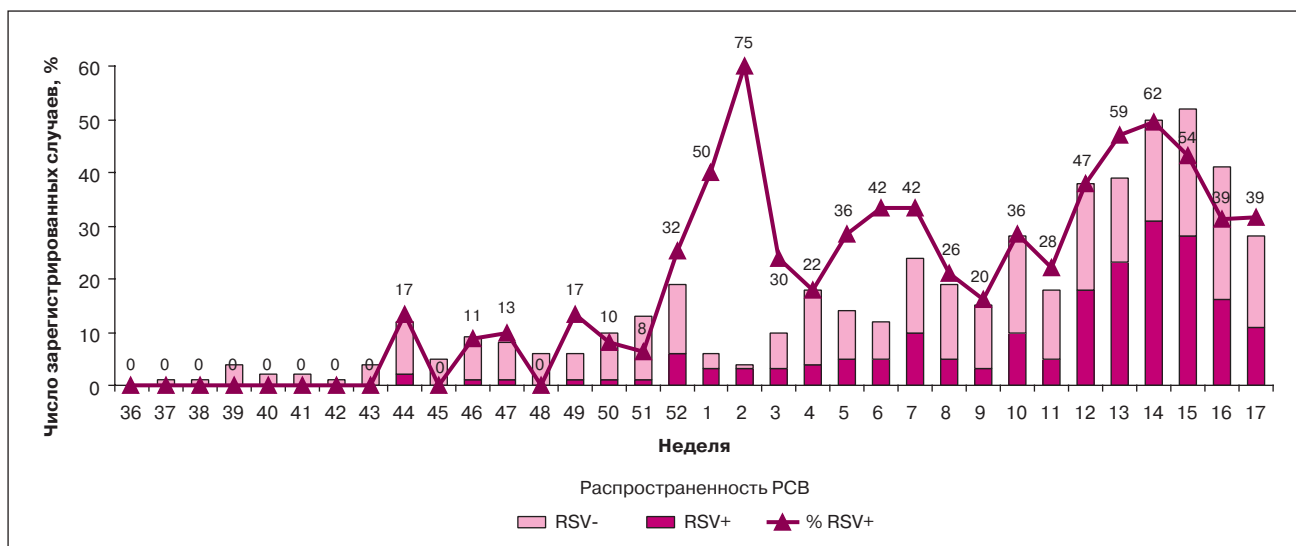
Рис. 1. Заболеваемость, связанная с РСВ и гриппом, у детей грудного возраста [2]



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).

В странах с умеренным климатом ежегодный эпидемический подъем заболеваемости РСВ-инфекцией наблюдается поздней осенью, зимой и ранней весной. В России этот период, как показали результаты проспективного мультицентрового эпидемиологического исследования распространенности РСВ у детей первых двух лет жизни, проведенного в сезон 2008–2009 г., длится с ноября по апрель (рис. 2). В эти месяцы РСВ — основная причина госпитализаций детей с ИНДП. У 197 пациентов (из 519) тест на РСВ был положительным, что составило 37,96% (95% ДИ 33,77; 42,29). Распространенность РСВ-инфекции среди госпитализированных детей в возрасте ≤ 2 лет сопоставима с аналогичными показателями в других развитых странах мира, хотя период пика

Рис. 2. Эпидемиология РСВ-инфекции в России у детей младше 2 лет с поражением нижних дыхательных путей



в исследуемом сезоне пришелся на более позднее время (март-апрель), чем было описано ранее [4].

Начальным проявлением РСВ-инфекции у детей грудного возраста обычно является поражение верхних дыхательных путей (ринит, фарингит), продолжающееся несколько дней. Затем могут возникнуть проявления ИНДП — бронхиолита и/или пневмонии. Клиническая картина РСВ-бронхиолита складывается из нереспираторных (повышение температуры тела, раздражительность, сонливость, отказ от еды, остановка дыхания центрального генеза) и респираторных симптомов. Респираторные симптомы включают внезапно появляющееся свистящее дыхание, тахипноэ до 90 в мин, одышку, насморк и кашель, цианоз; рассеянные влажные мелкопузырчатые и сухие свистящие хрипы, крепитацию и ослабление дыхания при аускультации легких. Общая продолжительность РСВ-бронхиолита обычно составляет 10–14 дней, у новорожденных — до 21 дня [5]. Тяжесть бронхиолита в начале заболевания наиболее точно позволяет оценить степень насыщения крови кислородом (сатурация, SaO_2) при дыхании атмосферным воздухом. Сатурация $\text{O}_2 < 95\%$, а также $\text{PaO}_2 < 65$ мм рт. ст., $\text{PaCO}_2 > 40$ мм рт. ст., недоношенность в анамнезе, ателектаз на рентгенограмме, частота дыхания > 70 в 1 мин, возраст менее 3 мес указывают на тяжелое течение бронхиолита и расцениваются в качестве показаний для госпитализации [6].

К осложнениям РСВ-инфекции относятся гипоксемия, апноэ, дыхательная недостаточность, которые приводят к интубации и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Бактериальная пневмония развивается менее чем у 1% пациентов, потребовавших стационарного лечения; среди бактериальных осложнений бронхиолита чаще регистрируется инфекция мочевой системы. Отсроченными осложнениями РСВ-бронхиолитов являются повторные эпизоды свистящего дыхания, отклонения от нормы показателей функции внешнего дыхания (ФВД), гиперреактивность дыхательных путей, облитерирующий бронхиолит и бронхиальная астма [5]. Риск развития бронхиальной астмы у детей, обусловленной перенесенной в младенчестве РСВ-инфекцией, нарастает по мере взросления ребенка и составляет до 22,3% в исследованиях, включавших пациентов младше 5 лет, до 26,6% — в возрасте 5–11 лет и 31,6% — в возрасте 12 лет и старше [7].

В настоящее время в педиатрии сложилась концепция **модифицирующих факторов**, оказывающих неблагоприятное влияние на течение и исход инфекционных заболеваний. Инфекция, вызываемая РСВ, не является в этом отношении исключением. К детям из групп высокого риска по развитию тяжелой РСВ-инфекции нижних дыхательных

путей, требующей госпитализации, в том числе в отделение интенсивной терапии, назначения дополнительного кислорода, проведения ИВЛ и способной привести к смерти, относятся недоношенные дети с/без бронхолегочной дисплазии (БЛД) и дети с врожденными пороками сердца (ВПС) (табл. 1). Подтверждением тяжелого течения РСВ-бронхиолита у недоношенных детей с БЛД служат результаты многоцентрового эпидемиологического исследования в Российской Федерации [15], а также собственные наблюдения за 9 пациентами, пересшими данную инфекцию в октябре-ноябре 2011 г. [16].

К другим факторам риска, достоверно повышающим риск тяжелого течения РСВ-инфекции, относятся: мужской пол, рождение в апреле-сентябре, низкий для данного гестационного возраста вес, искусственное вскармливание, воздействие табачного дыма, посещение организованных детских коллективов, перенаселенность жилища, низкий социально-экономический статус семьи, контакт с детьми младшего возраста, врожденный или приобретенный иммунодефицит, муковисцидоз, нейромышечные заболевания, синдром Дауна и анатомические дефекты, нарушающие нормальный мукоцилиарный клиренс [17–20]. Развитию тяжелой дыхательной недостаточности у этих детей способствуют недоразвитие дыхательных путей, их меньший диаметр, необратимая бронхиальная обструкция, вязкий бронхиальный секрет, более высокое бронхиальное сопротивление при воспалении, неадекватный иммунный ответ, прогрессирующие гемодинамические нарушения (легочная гипертензия) при наличии ВПС, слабость дыхательной мускулатуры [21].

Терапия РСВ-бронхиолита носит симптоматический характер, а число эффективных с позиций доказательной медицины вмешательств, согласно международным руководствам по лечению детей, страдающих данным заболеванием, Американской академии педиатрии (AAP) и Шотландской межколлегийальной сети обмена рекомендациями (SIGN) [22, 23], немногочисленно (табл. 2).

В настоящее время акцент в ведении младенцев с бронхитами смещается в сторону профилактики распространения тяжелых форм РСВ-инфекции в лечебных учреждениях: проводится лабораторное подтверждение инфекции с помощью экспресс-методов, изоляция больных, мытье рук, ношение масок, осмотр посетителей на наличие симптомов респираторной инфекции.

Попытки создать вакцину против РСВ предпринимались с 1960-х годов. Первоначальные исследования с применением вакцины, содержащей респираторно-синцитиальный вирус, инактивированный формалином, показали, что в группе иммунизированных развивались

Таблица 1. Частота госпитализаций, потребности в реанимации и искусственной вентиляции легких (ИВЛ), общая смертность у детей с тяжелым течением РСВ-бронхиолита

Группы детей в зависимости от факторов риска	Частота госпитализации, %	Частота госпитализации в отделение реанимации, %	Потребность в ИВЛ, %	Смертность, %
Исходно здоровые дети	0,4–4,4 [8]	4–15 [9]	1–5 [9]	0,1–0,2 [10]
Недоношенные дети	10,41 [11]	10–40 [9]	8–27 [9]	1,2–5 [10, 12]
Дети с бронхолегочной дисплазией	14,97 [11]	27–32 [9, 13]	17–100 [9, 13]	3,5–8,6 [10, 13]
Дети с врожденными пороками сердца	9,72 [11]	33 [13]	19 [13]	2,5–3,4 [13, 14]

Таблица 2. Рекомендации Американской академии педиатрии (AAP) и Шотландской межколлегияльной сети обмена рекомендациями (SIGN) по лечению бронхолитита

Эффективные вмешательства с позиций доказательной медицины	AAP	SIGN
Ингаляционный сальбутамол (Альбутерол)	Нет*	Нет
Ингаляционный адреналин	Нет	Нет
Ингаляционный ипратропия бромид	Нет	Нет
Системные кортикостероиды	Нет	Нет
Ингаляционные кортикостероиды	Нет	Нет
Ингаляционный рибавирин	Не для повседневного применения**	Нет
Антибиотики	Нет	Нет
Кислород	Да, когда $\text{SaO}_2 < 90\%$	Да, когда $\text{SaO}_2 < 92\%$
Дыхательная физиотерапия	Нет	Нет
Поверхностная назальная аспирация	Да	Да
Добавление жидкости	Да, если кормление затруднено	Да, если кормление затруднено

Примечание. * — тест с сальбутамолом может быть проведен. Препарат должен применяться при условии клинических доказательств его эффективности; ** — рибавирин предписывают для лечения детей, входящих в категорию высокого риска тяжелого течения болезни.

Таблица 3. Снижение показателей (в число раз) общей смертности и госпитализации с РСВ-инфекцией при использовании паливизумаба [11]

Дети групп риска	Показатель общей смертности	Показатель госпитализации
Все недоношенные дети	2,8	2,5
Недоношенные дети с гестационным возрастом 32–35 нед	1,4	3,6
Недоношенные дети с гестационным возрастом < 32 нед	4,3	2,9
Дети с бронхолегочной дисплазией	1,5	2,0
Дети с врожденными пороками сердца	1,3	1,8

более тяжелые заболевания, связанные с РСВ, во время последующей сезонной вспышки этой инфекции [24]. Несмотря на то, что подходы к разработке вакцин с использованием рекомбинантных методов выглядят многообещающими, эффективной и безопасной вакцины против РСВ в настоящее время не существует.

На сегодняшний день в профилактике тяжелых форм РСВ-инфекции сделан новый шаг, создан принципиально новый класс препаратов — моноклональные антитела против РСВ (паливизумаб), — зарегистрированный в Российской Федерации в феврале 2010 г. для пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей групп риска. Во всем мире паливизумаб (Синагис, Эбботт Лэбораториз) эффективно используется у пациентов групп риска уже много лет, фактически являясь средством сезонной пассивной иммунизации для этих детей. Препарат зарегистрирован более чем в 60 странах мира и включен в рекомендации и стандарты медицинской помощи недоношенным детям, рожденным до 35-й нед гестации, детям с БЛД и ВПС [25, 26]. Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG_1 , взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) РСВ. В исследованиях на взрослых добровольцах паливизумаб имел фармакокинетический профиль, аналогичный профилю человеческих антител IgG_1 . Кроме того, паливизумаб не вызывает развитие толерантно-

сти. В России показанием к применению паливизумаба является профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной РСВ, у детей с высоким риском заражения данным вирусом:

- в возрасте до 6 мес, рожденных на 35-й нед беременности или ранее;
- в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних 6 мес (данная терапия может включать в себя дополнительный кислород, системные и/или ингаляционные кортикостероиды, системные и ингаляционные бронходилататоры, диуретики);
- в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми ВПС [27].

Паливизумаб — единственный на сегодняшний день специфический препарат для профилактики РСВ-инфекции, который доказал свою эффективность в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях. В метаанализ [11] данных о госпитализации пациентов с РСВ-инфекцией, опубликованных в 2011 г., было включено 8542 ребенка, из которых 4543 получали иммунопрофилактику паливизумабом, а 3999 — не получали. Показатели общей смертности были оценены на основании данных о 13849 детях, из которых 7019 получали паливизумаб, а 6830 — плацебо (табл. 3, рис. 3 а, б). Таким образом, паливизумаб может при-

Рис. 3а. Снижение частоты госпитализации детей из всех групп риска при иммунизации паливизумабом [11] (результаты мета-анализа 10 исследований более 8000 детей)

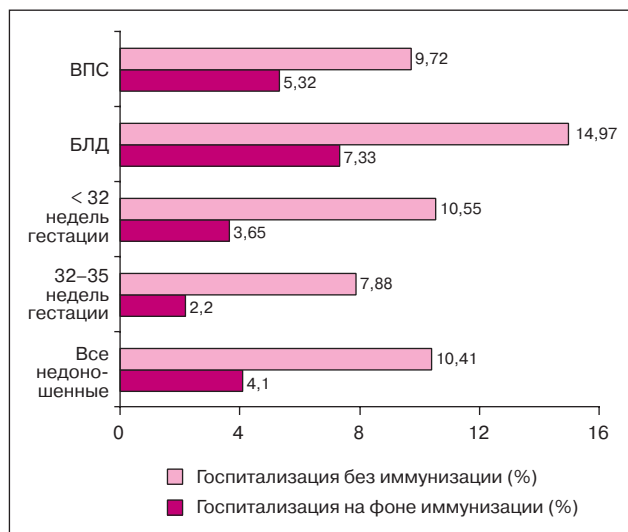
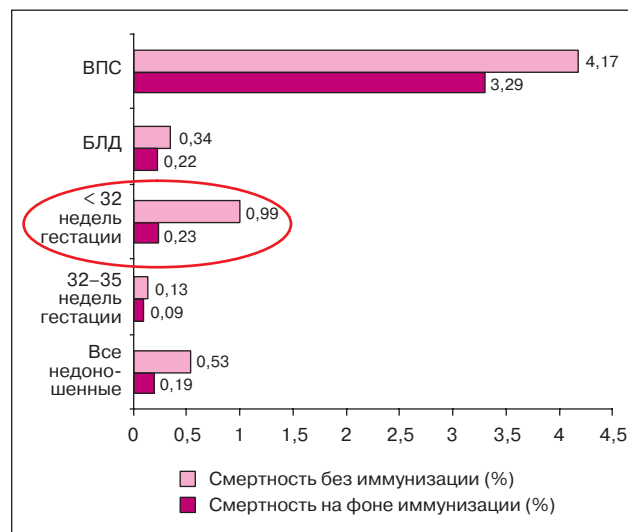


Рис. 3б. Снижение общей смертности у детей групп риска при иммунизации паливизумабом [11] (результаты мета-анализа исследований более 15 000 детей)



меняться с целью снижения младенческой смертности и госпитализаций по поводу РСВ-инфекции у недоношенных детей и детей из других групп риска. Кроме того, накапливается все больше сведений о возможном снижении риска развития бронхиальной астмы в отдаленном периоде при использовании данного препарата у детей из групп риска [28]. Небольшой отечественный опыт иммунопрофилактики паливизумабом подтвердил эффективность и безопасность препарата [29, 30].

В 2011 г. Департаментом здравоохранения города Москвы было принято решение о проведении целенаправленной иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей групп высокого риска (глубоконедоношенных детей с БЛД и детей первых месяцев жизни с врожденными пороками сердца), родившихся в лечебно-профилактических учреждениях города Москвы.

В рамках реализации московской городской программы в эпидемический сезон 2011–2012 г. 156 детей из групп риска впервые в России получали иммунопрофилактику РСВ-инфекции паливизумабом за счет бюджетных средств.

Целью данного исследования является анализ эффективности и безопасности паливизумаба в профилактике РСВ-инфекции нижних дыхательных путей у детей групп высокого риска в рамках реализации пилотной региональной программы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: открытое неконтролируемое исследование.

Критерии включения:

- 1) дети в возрасте до 6 мес, рожденные на 35-й нед беременности или ранее;
- 2) дети в возрасте до 2 лет с БЛД;
- 3) дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми ВПС.

Таким образом, паливизумаб назначался в соответствии с зарегистрированными показаниями для применения.

Характеристика пациентов. Пациенты (80 мальчиков, 76 девочек), получавшие паливизумаб, были разделены на три группы в зависимости от риска тяжелого течения РСВ-инфекции (табл. 4, 5).

1. Недоношенные дети без БЛД в возрасте от 1 мес до 5 мес 28 дней на начало иммунизации, рожденные до 35-й нед беременности (гестационный возраст 26–34 нед), — 54 (34,6%). Среди пациентов данной группы 6 (11,1%) детей были с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), 31 (57,41%) — с очень низкой массой тела (ОНМТ), 17 (31,48%) — с низкой массой тела при рождении.
2. Дети с БЛД в возрасте от 2 мес 15 дней до 1 года 10 мес на начало иммунизации — 83 (53,2% числа

Таблица 4. Исходные демографические характеристики: возраст на момент первого введения паливизумаба

Группа детей	Число детей	Возраст на момент первого введения паливизумаба				
		Min–max	Месяцы			
			0–6	7–12	13–18	19–24
Недоношенные дети без БЛД	54	14 дней — 5 мес 28 дней	54	–	–	–
Дети с БЛД	83	2 мес 15 дней — 1 год 10 мес	40	29	10	4
Дети с ВПС без БЛД	19	15 дней — 1 год 9 мес	14	2	2	1
Всего	156	14 дней — 1 год 10 мес	108	31	12	5

Примечание. БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВПС — врожденный порок сердца.

Таблица 5. Исходные демографические характеристики: гестационный возраст и масса тела при рождении

Группа детей	Показатели при рождении						
	Гестационный возраст (недель гестации)				ЭНМТ	ОНМТ	НМТ
	Min–max	≤ 28	29–32	33–35			
Недоношенные дети без БЛД	26–34	5	33	16	6	31	17
Дети с БЛД	22–39	47	28	6	36	31	14
Дети с ВПС без БЛД	30–35	0	2	2	0	1	6
Всего	22–39	52	63	22	42	63	37

Примечание. ЭНМТ — экстремально низкая масса тела; ОНМТ — очень низкая масса тела; НМТ — низкая масса тела; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВПС — врожденный порок сердца.

всех иммунизированных). У детей данной группы (82) была диагностирована БЛД недоношенных легкой (у 38), среднетяжелой (у 30), тяжелой (у 14) степени, установленной на основании состояния кислородозависимости в 36 нед постконцептуального возраста (у детей, рожденных до 32-й нед гестации), или в период с 28 по 56-й дни жизни (у детей, рожденных после 32-й нед гестации), или при выписке (в зависимости от того, что наступило раньше). Среди пациентов с БЛД недоношенных 36 (43,37%) детей были с ЭНМТ, 31 (37,35%) — с ОНМТ, 14 (16,87%) — с низкой массой тела, у одного (1,21%) ребенка была нормальная масса тела при рождении. У двоих детей с БЛД недоношенных одновременно были диагностированы гемодинамически значимые ВПС: 1) гипоплазия правого желудочка, атрезия трикуспидального клапана, нерестриктивный дефект межжелудочковой перегородки — ДМЖП (7,5 мм), функционально единое предсердие; 2) приточный перимембранозный ДМЖП, состояние после операции суживания легочной артерии, перевязки открытого артериального протока.

- Дети с гемодинамически значимыми ВПС без БЛД в возрасте от 15 дней до 1 года 9 мес на начало иммунизации — 19 (12,2% всех иммунизированных). Структура ВПС у детей данной группы включала в себя гемодинамически значимые септальные дефекты (ДМЖП — у 13 пациентов, двойное отхождение магистральных артерий от правого желудочка — у 2, дефект межпредсердной перегородки — у 3, выраженная коарктация аорты — у 1).

Обращает на себя внимание суммация факторов риска тяжелой РСВ-инфекции у детей, получавших паливизумаб (БЛД + ВПС — 2 ребенка, ВПС + недоношенность — 4 ребенка).

Маршрутизация, схема, сроки введения и дозирование. Паливизумаб вводился ежемесячно в период с 31.01.2012 по 04.05.2012 с интервалом между введениями 30 ± 5 дней из расчета 15 мг/кг внутримышечно. Нарушение (удлинение) интервала между введениями было у двух детей.

Первое введение препарата проводилось в период с 31.01.12 по 01.03.12; второе — с 27.02.12 по 04.04.12; третье — с 26.03.12 по 04.05.2012. Среди детей, получивших иммунизацию, 55 (35,2%) больным первое введение паливизумаба проводилось на втором этапе выхажива-

ния в ДИКБ № 6, ГКБ № 7, ГБ № 8, ГКБ № 13, ГКБ № 70. После выписки данные пациенты, а также другие пациенты, наблюдавшиеся амбулаторно, получали препарат в ДИКБ № 6, ГКБ № 13, ГКБ № 67, ГКБ № 70. Три пациента получали одно-два введения препарата в Федеральных учреждениях здравоохранения (Научный центр здоровья детей, Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ).

Среди иммунизированных пациентов одно введение препарата получили 7 (4,5%), два введения — 9 (5,8%), три введения — 139 (89,1%), четыре введения — 1 (0,6%). Таким образом, большинство пациентов (140 детей, 89,7%) завершили иммунизацию паливизумабом, получив 3 и более введений препарата; у 16 детей курс иммунизации оказался неоконченным в связи с отказом родителей от дальнейшего участия без указания причин. Последующий анализ эффективности и безопасности иммунопрофилактики паливизумабом проводился на основании данных о 140 пациентах, получивших 3 и более введений, — 46 недоношенных детей без БЛД, 76 детей с БЛД и 18 детей с ВПС без БЛД.

Эффективность паливизумаба оценивалась по изменению следующих показателей:

- частота ИНДП (бронхиолит, обструктивный бронхит, бронхит, пневмония, вирус-индуцированное обострение БЛД) в течение 3 мес до и 3 мес после начала иммунопрофилактики паливизумабом;
- частота госпитализаций в связи с ИНДП в течение 3 мес до и 3 мес после начала иммунопрофилактики паливизумабом;
- частота ИНДП РСВ-этиологии в течение 3 мес после начала иммунопрофилактики паливизумабом.

Частоту ИНДП и госпитализаций в связи с ними рассчитывали как отношение числа данных событий к произведению числа пациентов на время наблюдения в месяцах до и после иммунизации (420). Оценка эффективности препарата на основании сравнения частоты клинически значимых эпизодов заболевания в период, предшествующий введению лекарственного средства, и аналогичный по продолжительности период после введения является общепринятой практикой в отношении препаратов моноклональных антител, к которым относится паливизумаб [31].

Для исключения РСВ-этиологии у пациентов, иммунизированных паливизумабом и госпитализированных с

ИНДП, с момента введения первой дозы паливизумаба и до 30 дней после введения последней дозы исследовался назофарингеальный смыв на РСВ посредством иммунохроматографического экспресс-теста — РСВ Quick Stripe TM (Savyon Diagnostics Ltd., Израиль). В период, предшествующий началу иммунопрофилактики паливизумабом, этиология ИНДП не определялась.

Безопасность и переносимость паливизумаба оценивали на основании нежелательных явлений, развивавшихся с момента введения первой дозы препарата и до 30 дней после введения последней дозы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность. Анализ частоты ИНДП и госпитализаций в связи с ними в эпидемический сезон 2011–2012 г. у детей, включенных в исследование, продемонстрировал преобладание данных случаев до начала иммунизации — в период с ноября 2011 г. по январь 2012 г. (табл. 6). За эти 3 мес было отмечено 27 случаев ИНДП у 140 детей из групп риска: 7 — у недоношенных детей без БЛД, 18 — у детей с БЛД и 2 — у детей с ВПС без БЛД. Из 27 случаев ИНДП госпитализацией в этот период закончились 20: у 4 недоношенных детей без БЛД, у 14 детей с БЛД и у 2 детей с ВПС.

Полученные результаты (табл. 7) свидетельствуют о высокой частоте ИНДП и госпитализаций в связи с ними у детей групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции, составившей, по нашим данным, 15,2 и 8,7% у недоношенных детей без БЛД, 23,7 и 18,4% — у детей с БЛД, по 11,1% — у детей с ВПС, соответственно, что согласуется с данными литературы [32, 33].

По контрасту с этими показателями в период от начала программы иммунопрофилактики РСВ-инфекции

(февраль–май 2012 г.) частота ИНДП и госпитализаций в связи с ними существенно уменьшилась — зарегистрировано 6 и 4 случаев, соответственно: 2 ИНДП, закончившиеся госпитализациями, у недоношенных детей и 4 ИНДП, из которых 2 закончились госпитализациями, у детей с БЛД. Дети с ВПС после иммунизации не болели. Необходимо отметить, что ни в одном случае у пациентов, иммунизированных паливизумабом, госпитализация не была связана с РСВ-инфекцией. Это подтверждено результатами исследования назофарингеального смыва на РСВ посредством иммунохроматографического экспресс-теста. Также не было отмечено летальных исходов.

В табл. 7 представлены данные о частоте ИНДП и госпитализаций в связи с ними в течение 3 мес до и 3 мес после иммунизации (среднемесячная частота событий из расчета на 1000 пациентов за указанный период) у детей из разных групп риска, получавших иммунопрофилактику РСВ-инфекции паливизумабом. Можно видеть, что иммунизация препаратом привела к снижению частоты ИНДП у детей всех групп риска в 4,57 раза, госпитализаций в связи с ИНДП — в 4,8 раза (рис. 4а). При этом максимальная эффективность иммунизации была установлена у детей с БЛД, у которых данные показатели снижались в 4,39 и 6,8 раз, соответственно. Частота ИНДП у недоношенных детей без БЛД снизилась в 3,64 раза, частота госпитализаций в связи с ИНДП — в 2,1 раза. Показательным является также снижение частоты ИНДП у детей с ВПС — после использования паливизумаба случаев ИНДП у данной категории пациентов вообще не отмечено (рис. 4б).

Таким образом, паливизумаб в данном исследовании, как и в ранних отечественных и крупных иссле-

Таблица 6. Частота инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) и госпитализаций в связи с ними в эпидемический сезон 2011–2012 г. (число детей)

Показатель	2011 г.		2012 г.				
	ноябрь	декабрь	январь	февраль	март	апрель	май
ИНДП	9	9	9	2	1	3	0
Госпитализации в связи с ИНДП	6	6	8	1	1	2	0

Таблица 7. Частота инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) и госпитализаций в связи с ними в течение 3 мес до и 3 мес после иммунизации паливизумабом

Группы пациентов		До иммунизации		После иммунизации	
		индп	Госпитализаций в связи с ИНДП	индп	Госпитализаций в связи с ИНДП
Недоношенные дети без БЛД, n = 46	абс.	7	4	2	2
	среднемес.*	51	29	14	14
Дети с БЛД, n = 76	абс.	18	14	4	2
	среднемес.*	79	61	18	9
Дети с ВПС, n = 18	абс.	2	2	0	0
	среднемес.*	37	37	0	0
Все пациенты, n = 140	абс.	27	20	6	4
	среднемес.*	64	48	14	10

Примечание. * — на 1000 пациенто-месяцев; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВПС — врожденный порок сердца.

Рис. 4а. Частота госпитализаций по поводу ИНДП у детей групп риска до и после иммунизации паливизумабом

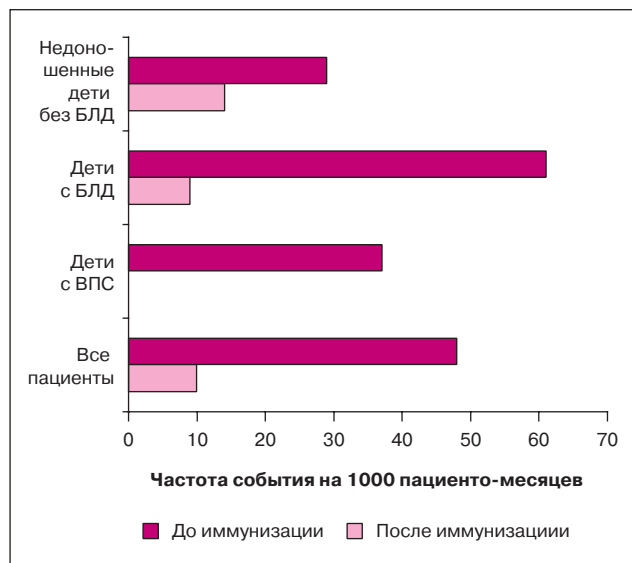


Рис. 4б. Частота ИНДП у детей групп риска до и после иммунизации паливизумабом

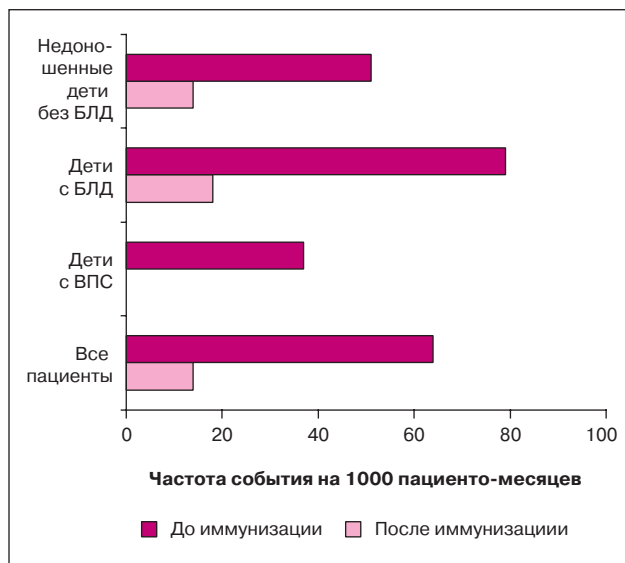


Таблица 8. Частота нежелательных явлений, не связанных с введением препарата, у пациентов, получавших паливизумаб

Нежелательное явление	Количество	Частота, %*
Нервозность, беспокойство	4	1
Лихорадка	26	6,2
Инфекции верхних дыхательных путей	5	1,2
Конъюнктивит	4	1
Ринит	12	2,9
Средний отит	2	0,5
Ларингит	1	0,2
Гастроэнтерит	1	0,2
Инфекция мочевой системы	2	0,5

Примечание. * — на 420 инъекций препарата.

дованиях других стран [29, 30], продемонстрировал свою эффективность в отношении снижения частоты ИНДП и госпитализаций в связи с ними у детей групп риска, а также в предотвращении ИНДП РСВ-этиологии. Это особенно важно в связи с высокой потребностью таких пациентов в стационарном лечении, интенсивной и оксигенотерапии при развитии ИНДП, как было указано ранее (см. табл. 1).

Безопасность использования паливизумаба оценивалась по наличию/отсутствию нежелательных явлений. Всего из 140 пациентов, получивших 420 инъекций препарата, у 34 пациентов было зарегистрировано 57 нежелательных явлений, частота которых не превышала указанные в инструкции по применению препарата (табл. 8). Не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, общих и местных реакций на введение препарата. Нежелательные явления носили легкий/среднетяжелый характер, ни в одном случае их нельзя было связать с использованием паливизумаба.

Таким образом, у включенных в анализ пациентов паливизумаб показал высокий профиль безопасности. Ранее было установлено, что частота побочных эффектов

применения паливизумаба сопоставима с таковой при назначении плацебо [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение современных перинатальных технологий, широкое использование методов интенсивной терапии в лечении недоношенных новорожденных привело к существенному увеличению выживаемости детей с ЭНМТ и ОНМТ. В Российской Федерации в 2012 г. будет завершен начатый в 1992 г. поэтапный переход на критерии живорождения и мертворождения, рекомендованные экспертами Всемирной организации здравоохранения. Можно ожидать дальнейшего увеличения выживаемости данной категории детей, требующих оксигенотерапии в возрасте 28 сут жизни и старше (дети с БЛД). Следовательно, увеличится число детей с высоким риском развития тяжелых форм респираторных инфекций, в частности РСВ-инфекции.

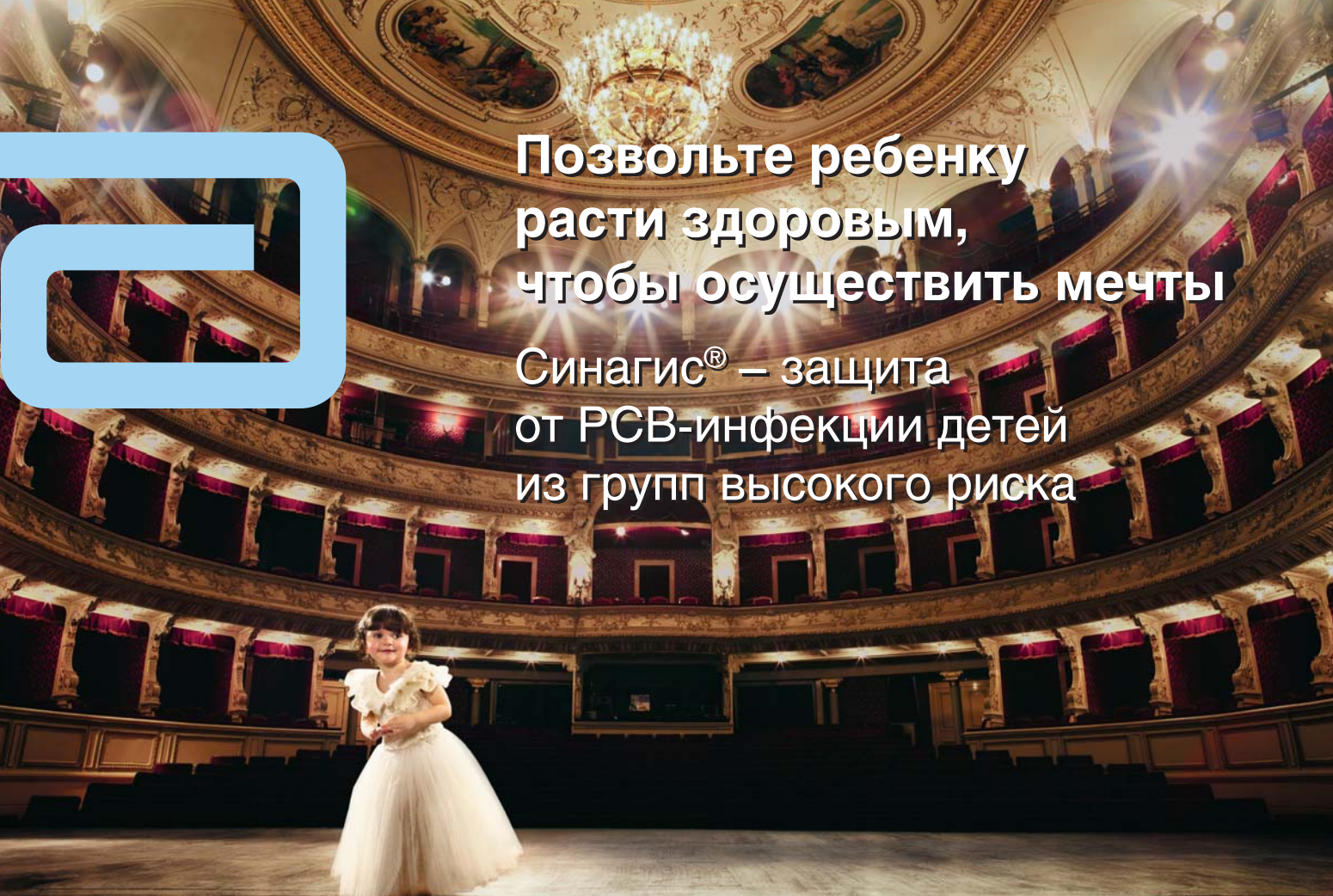
С 2010 г. в нашей стране разрешен к применению **высокоэффективный и безопасный** препарат пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей групп риска — паливизумаб (Синагис). Пилотная программа

Департамента здравоохранения г. Москвы, в рамках которой была проведена иммунизация 156 детей из групп риска по тяжелому течению РСВ-инфекции, подтвердила данные характеристики этого лекарственного средства. Проведенный ранее [34] фармакоэкономический анализ эффективности затрат здравоохранения при использовании паливизумаба показал экономическую обоснованность

для включения данного препарата в государственную программу обеспечения в России (как это уже осуществлено более чем в 60 странах мира вне зависимости от уровня экономического развития). Включение паливизумаба в государственную программу по иммунизации позволит распространить положительный опыт, полученный в Москве, на остальные регионы Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shay D. K., Holman R. C., Newman R. D. et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. *JAMA*. 1999; 282: 1440–1446.
- Fleming D. M., Elliot A. J., Cross K. W. Morbidity profiles of patients consulting during influenza and respiratory syncytial virus active periods. *Epidemiol. Infect.* 2007; 12: 1–10.
- 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.
- Tatochenko V. K. et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children < 2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study. *Clinical Epidemiology*. 2010; 2: 221–227.
- Овсянников Д. Ю. Острый бронхит у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2010; 5 (2): 75–84.
- Gorelick M. H., Singh B. S. Неотложные состояния при патологии дыхательной системы. Секреты неотложной педиатрии / пер. с англ. под ред. Н. П. Шабалова. М.: МЕД-пресс-информ. 2006. С. 277–291.
- Wijaya H., Szabo S., Gooch K. et al. Elevated risk of asthma after hospitalization for severe respiratory syncytial virus infection in infancy: A systematic review and evidence synthesis. *Paediatric Infectious Diseases Meeting — ESPID*. 2011. P. 631.
- Boyce T. G., Mellen B. G., Mitchel E. F. et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J. Pediatr.* 2000; 137 (6): 865–870.
- Greenough A. Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO. *Ped. Resp. Rev.* 2009; 1 (10): 26–28.
- Simon A. et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalised premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166: 1273–1283.
- 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.
- Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; 18: 223–231.
- Navas L., Wang E., de Carvalho V. et al. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk population of Canadian children. *J. Pediatr.* 1992; 121: 348–353.
- Moler F. W. et al. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit. Care. Med.* 1992; 20: 1406–1413.
- Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Куличенко Т. В. и др. Факторы, определяющие длительность госпитализации детей с тяжелой респираторной синцитиальной вирусной инфекцией в России. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (6): 61–66.
- Овсянников Д. Ю., Кршеминская И. В., Дегтярев Д. Н. Течение и терапия респираторно-синцитиального вирусного бронхолита у недоношенных детей и детей с бронхолегочной дисплазией. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2012; 4 (3).
- Glezen W. P. et al. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level. *J. Pediatr.* 1981; 98: 708–715.
- Moylett E. H., O'Donovan D. J. Бронхит, грипп, вирусная пневмония. В кн.: Клейн Дж., Заутис Т. Е. Секреты лечения детских инфекций / пер. с англ. М.: Бино. 2007. С. 111–122.
- Bloemers B. L. P. et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis — a prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007; 120: 1076–1081.
- Wilkesmann A., Ammann R. A., Schildgen O. et al. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007; 26: 485–491.
- Овсянников Д. Ю., Дегтярева Е. А., Кузьменко Л. Г. Группы риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: современные возможности профилактики. *Детские инфекции*. 2011; 10 (2): 49–51.
- American academy of pediatrics subcommittee on diagnosis and management of bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006; 118: 1774–1793.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. NHS quality improvement scotland [Internet] available from. URL: www.sign.ac.uk [cited January 16, 2009].
- Kapikian A. Z., Mitchell R. H., Chanock R. M. et al. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am. J. Epidemiol.* 1969; 89: 405–421.
- American academy of pediatrics, policy statement modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2009; 124 (6): 1–73.
- Nakazawa M. Guidelines for the use of the palivizumab in infant and young children with congenital heart disease. *International Paediatrics*. 2006; 48: 190–193.
- Инструкция по применению Синагис (утверждена главным санитарным врачом РФ Г. Г. Онищенко 19.11.2009).
- Вишнева Е. А., Намазова-Баранова Л. С., Торшхоева Р. М. и др. Паливизумаб: новые возможности профилактики астмы? *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (3): 70–74.
- Turti T. V., Baibarina E. N., Degtiareva E. A. et al. Safety and efficacy of Palivizumab prophylaxis in infants at high risk of severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in the Russian Federation. *Europediatrics*. 2011. С. 138–219.
- Намазова-Баранова Л. С., Давыдова И. В., Турти Т. В. и др. Современные возможности иммунопрофилактики тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с последствиями перинатальной патологии. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (4): 92–100.
- Куличенко Т. В., Намазова-Баранова Л. С., Торшхоева Р. М. и др. Анти-IgE-терапия бронхиальной астмы у детей: двухлетний опыт. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (3): 76–84.
- Овсянников Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей / под ред. Л. Г. Кузьменко. М.: МДВ. 2010. 152 с.
- Дегтярева Е. А., Павлова Е. С., Овсянников Д. Ю., Вавилова Г. Н. Пневмония у младенцев с врожденными пороками сердца. *Педиатрия*. 2011; 90 (6): 164.
- Рудакова А. В. Эффективность затрат на профилактику тяжелой респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенных детей. *Клиническая фармакология и фармакоэкономика*. 2010; 3 (1): 13–18.



Позвольте ребенку
расти здоровым,
чтобы осуществить мечты

Синагис® – защита
от РСВ-инфекции детей
из групп высокого риска

Краткая инструкция по применению препарата Синагис®

Синагис® (паливизумаб). Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. В 1 флаконе содержится паливизумаб (активное вещество) 50 мг или 100 мг. **Регистрационный номер ЛСР-001053/10.** Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG_{1к}, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторного синцитиального вируса (РСВ). **Показания к применению.** Профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторным синцитиальным вирусом (РСВ), у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся: дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35 неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к паливизумабу или к одному из вспомогательных веществ или к другим человеческим моноклональным антителам. **Способ применения и дозы.** Синагис® вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Разовая доза препарата

составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 мес. в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой респираторным синцитиальным вирусом. Для разведения использовать только стерильную воду для инъекций. Раствор паливизумаба не содержит консервантов, поэтому он должен быть введен не позднее 3 ч после приготовления. Оставшийся во флаконе раствор уничтожается. **Побочное действие.** Часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$) отмечались: повышение температуры тела, реакции на месте введения, нервозность. Не часто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) отмечались: со стороны дыхательной системы: инфекции верхних дыхательных путей, насморк, кашель, чихание; со стороны системы кроветворения: лейкопения; со стороны кожи: сыпь; со стороны органов пищеварения: диарея, рвота; другие: повышение сывороточной аспаратаминотрансферазы, повышение сывороточной аланинаминотрансферазы, отклонение от норм печеночных тестов, вирусная инфекция, боль. **Постмаркетинговые наблюдения.** Редко ($> 0,01\%$, $< 0,1\%$) отмечалось апноэ. Крайне редко ($< 0,01\%$) отмечались анафилаксия и крапивница. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Исследования по изуче-

нию взаимодействия паливизумаба с другими лекарственными средствами не проводились, в связи с чем до настоящего времени отсутствуют данные о подобном взаимодействии. Так как моноклональные антитела являются специфичными только в отношении РСВ, предполагается, что паливизумаб не должен препятствовать развитию иммунитета при вакцинации. **Особые указания.** Введение препарата Синагис® может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические, в связи с этим пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин, а помещение, в котором осуществляется введение препарата должно быть обеспечено средствами протившоковой терапии. Как и в случае любой внутримышечной инъекции, Синагис® следует назначать с осторожностью пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови. **Условия транспортирования и хранения.** При температуре от 2 ° до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников (не для пациентов).



СИНАГИС®
ПАЛИВИЗУМАБ

 **Abbott**
A Promise for Life

ООО «ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ»

115114 г. Москва, Дербеневская наб., д. 11, корп. А, офис 409
Тел. 8 (495) 258-42-70 • Факс: 8 (495) 258-42-71

PR-RU-ABB-SYN-10 (02/12)