

ческими методами повышает возможности прогнозирования развития и рецидивирования пролапса гениталий, оптимизируя тактику ведения контингента с факторами риска или симптомами заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Журавлёва А.С. Эффективность использования сетчатых протезов при осложнённых формах пролапса гениталий // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2009. — Т. 9, №1. — С. 76–81. [Buianova S.N., Shchukina N.A., Zhuravleva A.S. Efficiency of using mesh prostheses in complicated forms of genital prolapse. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2009; 9 (1): 76–81. (In Russ.)]

2. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. — СПб., 2009. — 701 с. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Displaziya soedinitel'noy tkani*. (Connective tissue dysplasia.) Saint Petersburg. 2009: 701 p. (In Russ.)]

3. Коган Е.А., Игнатова В.Е., Рухадзе Т.Н. и др. Роль ростовых факторов в развитии разных гистологических типов лейомиомы матки // Арх. патол. — 2005. — Т. 67, №3. — С. 34–38. [Kogan E.A., Ignatova V.E., Rukhadze T.N. et al. A role of growth factors in development of various histological types of uterine leiomyoma. *Arkhiv patologii*. 2005; 67 (3): 34–38. (In Russ.)]

4. Радзинский В.Е. Перинеология. — М.: РУДН, 2010. — 372 с. [Radzinskiy V.E. *Perineologiya*. (Perineology.) Moscow: Peoples' Friendship University of Russia. 2010: 372 p. (In Russ.)]

5. Смольнова Т.Ю., Савельев С.В., Титченко Л.И. и др. Проплапс гениталий — следствие травматичных родов или генерализованной дисплазии соединительной ткани? // Акушер. и гинекол. — 2001. — №4. — С. 50–53. [Smol'nova T.Yu., Savel'ev S.V., Titchenko L.I. et al. Genital prolapse — a consequence of traumatic labor of generalized connective tissue dysplasia? *Akusherstvo i ginekologiya*. 2001; 4: 50–53. (In Russ.)]

6. Ящук А.Г. Медико-генетическое прогнозирование десценции тазовогодна у женщин Уральского региона // Казанский мед. ж. — 2008. — Т. 89, №2. — С. 169–173. [Yaschuk A.G. Medical and genetic prediction of prolapsus of pelvic organs in women of Ural region. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 89 (2): 169–173. (In Russ.)]

7. Bakas P., Liapis A., Salamalekis E. et al. Tension-free vaginal tape efficacy in relation to quantity of pubocervical fascia // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2004. — Vol. 3. — P. 149–152.

8. Campeau L., Gorbachinsky I., Badlani G.H., Anderson K.E. Pelvic floor disorders: linking genetic risk factors to biochemical changes // *BJU Int.* — 2011. — Vol. 108, N 8. — P. 1240–1247.

9. Fedchenko N., Reifnath J. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue — a review // *Diagn. Pathol.* — 2014. — Vol. 9. — P. 221.

10. Jeon M.J., Chung S.M., Choi J.R. et al. The relationship between COL3A1 exon 31 polymorphism and pelvic organ prolapse // *J. Urol.* — 2009. — Vol. 181, N 3. — P. 1213–1216.

11. Karam J.A., Vazquez D.V., Lin V.K., Zimmern P.E. Elastin expression and elastic fibre width in the anterior vaginal wall of postmenopausal women with and without prolapse // *BJU Int.* — 2007. — Vol. 100, N 2. — P. 346–350.

12. Liu X., Zhao Y., Pawlyk B. et al. Failure of elastic fiber homeostasis leads to pelvic floor disorders // *J. Pathol.* — 2006. — Vol. 168, N 2. — P. 519–528.

13. Sze H.M., Sherard G.B., Dolezal J.M. Pregnancy, labor, delivery, and pelvic organ prolapsed // *Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 100. — P. 981–986.

14. Yucel N., Usta A., Guzin K. et al. Immunohistochemical analysis of connective tissue in patients with pelvic organ prolapsed // *J. Mol. Histol.* — 2013. — Vol. 44, N 1. — P. 97–102.

15. Yu H.Y., Yang X., Li G.H. Prospective study of the impact on lower urinary tract symptoms after pelvic organ prolapse surgery // *Zhonghua fu chan ke za zhi.* — 2011. — Vol. 46, N 8. — P. 570–573.

УДК 615.37: 615.281.8: 618.396: 616.24+053.32-007

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОМУ ВИРУСУ У НЕДОНОШЕННЫХ С БРОНХОЛЁГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ ПО ДАННЫМ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Елена Валерьевна Волянок^{1,2*}, Асия Ильдусовна Сафина², Марина Вадимовна Потапова¹

¹Городская детская больница №1, г. Казань, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-505

Цель. Оценить эффективность и безопасность использования паливизумаба в профилактике обострений бронхолёгочной дисплазии у недоношенных путём катамнестического наблюдения.

Методы. Под наблюдением находились 48 глубоконедоношенных детей (масса тела при рождении колебалась в пределах 732–1640 г) с бронхолёгочной дисплазией, которые были разделены на две группы. Основную группу составили дети, получившие пассивную иммунизацию паливизумабом (31 ребёнок), в группу сравнения были включены неиммунизированные дети (17 пациентов). Диагноз бронхолёгочной дисплазии был установлен у детей в возрасте 28 дней постнатальной жизни соответственно клиническим и рентгенологическим данным. После выписки из отделения патологии новорождённых дети находились в течение 12 мес под наблюдением в центре катмнеза недоношенных. На момент начала пассивной иммунизации средний возраст пациентов с бронхолёгочной дисплазией составлял 4,2±1,3 мес. Введение препарата осуществляли в дозе 15 мг/кг 1 раз в месяц внутримышечно.

Результаты. Заболеваемость инфекциями нижних дыхательных путей в группе иммунизированных пациентов отмечена в 6 (19,3%) случаях, причём в виде обструктивного бронхита — у 4 недоношенных, в виде пневмо-

нии — у 2. Данным пациентам был проведён неполный курс иммунопрофилактики. Среди детей, не получивших специфическую профилактику, инфекции органов дыхания были зафиксированы в 7 (41,2%) случаях, причём у 2 пациентов респираторная инфекция сопровождалась тяжёлой дыхательной недостаточностью, что потребовало проведения искусственной вентиляции лёгких. Побочные нежелательные реакции при применении паливизумаба не выявлены.

Вывод. Паливизумаб на сегодня является единственным эффективным средством предупреждения тяжёлого течения респираторно-синцитиальной инфекции; высокий уровень безопасности препарата даёт возможность максимально исключить противопоказания к его назначению в группе риска детей с тяжёлым течением бронхолёгочной дисплазии.

Ключевые слова: недоношенные, бронхолёгочная дисплазия, паливизумаб.

EFFECT OF MONOCLONAL ANTIBODIES TO RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS IN PRETERM CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA ACCORDING TO FOLLOW-UP

E.V. Volyanyuk^{1,2}, A.I. Safina², M.V. Potapova¹

¹Children's Municipal Hospital №1, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Aim. To assess the effect and safety of palivizumab to prevent the bronchopulmonary dysplasia complications in preterm children according to follow-up.

Methods. The study included 48 very preterm infants (birth weight ranged from 732–1640 g) with bronchopulmonary dysplasia, who were divided into two groups. The main group included children who received passive immunization by palivizumab (31 children), the comparison group included un-immunized children (17 patients). The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in children at 28 days of postnatal life has been set according to clinical and radiological data. After being discharged from the department of pathology of newborn, children were followed-up for 12 months in the center of preterm children follow-up. Average age of patients with bronchopulmonary dysplasia was 4.2±1.3 months at passive immunization initiation. The drug was administered by intramuscular injection at a dose of 15 mg/kg once monthly.

Results. Lower respiratory tract infections were observed in 6 (19.3%) patients from the first group, including 4 cases of obstructive bronchitis and 2 cases of pneumonia. These patients received incomplete course of immunization. In children who did not receive specific prophylaxis, respiratory infections were registered in 7 (41.2%) patients, with 2 cases accompanied by severe respiratory failure requiring mechanical ventilation. No adverse effects were identified while palivizumab treatment.

Conclusion. Palivizumab is currently the only effective drug to prevent the severe respiratory syncytial virus infection; good safety of the drug makes it possible to reconsider the contraindication of its use in high-risk children with severe bronchopulmonary dysplasia.

Keywords: preterm babies, bronchopulmonary dysplasia, palivizumab.

В настоящее время проблемы неонатальной пульмонологии становятся всё более актуальными в связи с окончательным переходом Российской Федерации на критерии живорождённости и мертворождения, утверждённые Всемирной организацией здравоохранения [1]. Благодаря внедрению высокотехнологичных методов выхаживания отмечается увеличение контингента детей, родившихся на ранних сроках гестации с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Наиболее частыми последствиями морфофункциональной незрелости организма и факторами, осложняющими неонатальный период, бывают неврологическая и хроническая респираторная патология, в частности бронхолёгочная дисплазия (БЛД). При этом частота формирования БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту, а также массе тела [1, 10]. Проблема здоровья детей первых лет жизни с БЛД — это прежде всего высокий риск развития тяжёлых обострений заболевания на фоне респираторных вирусных инфекций [2]. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) — наиболее опасный фактор, ухудшающий течение БЛД ввиду низкого уровня материнских антител у недоношенного ребёнка, незрелости собственных механизмов иммунной регуляции, изменения анатомической структуры

респираторного тракта [5]. Вирус поражает реснитчатый эпителий верхних и нижних дыхательных путей, приводит к его некрозу и гиперсекреции слизи в респираторном тракте, что на фоне фиброза, деформации бронхов и нарушенной пневматизации лёгких нередко сопровождается развитием тяжёлого бронхоолита и пневмонии. Это в свою очередь становится причиной повторных госпитализаций, интубаций, искусственной вентиляции лёгких [6, 9].

Существующие подходы к профилактике РСВ-инфекции неспецифичны и не отвечают современным требованиям ввиду низкой эффективности. В последние годы появилась новая технологическая возможность защитить детей группы риска, к которой относятся дети первых лет жизни с БЛД, путём пассивной иммунизации моноклональными антителами с использованием препарата паливизумаб [4]. Основой данного лекарственного средства служат гуманизированные антитела — иммуноглобулины класса G1.

Целью нашего исследования была оценка эффективности и безопасности паливизумаба в профилактике обострений БЛД у недоношенных в процессе катamnестического наблюдения.

Работа выполнена на базе отделения ка-

Клиническая характеристика недоношенных

	Иммунизированная группа (n=31)		Группа сравнения (n=17)	
	Абс.	%	Абс.	%
Срок гестации менее 28 нед	17	54,8	9	52,9
Срок гестации 29-31 нед	14	45,2	8	47,1
Масса тела, г (M±m)	1104±34,0		1105±37,8	
Мальчики	18	58,1	11	64,7
Девочки	13	41,9	6	35,3
Искусственное вскармливание	22	70,9	13	76,4
Гипотрофия 2-й степени	20	64,5	12	70,5
Гипотрофия 3-й степени	3	9,6	4	12,9
Интраперивентрикулярные кровоизлияния 2-й степени	7	22,5	5	29,4
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	7	22,5	4	23,5
Анемия недоношенных лёгкой степени	10	32,3	7	41,2
Анемия недоношенных средней степени	8	25,8	3	17,6

тамнеза недоношенных городской детской больницы №1 г. Казани, где проводилась пассивная иммунизация детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела с БЛД в период эпидемического сезона РСВ-инфекции (с октября по март) 2013-2014 гг.

В исследование были включены 48 недоношенных с БЛД, рождённых на сроке 26-31 нед (28,1±0,15 нед) гестации, находившихся на искусственной вентиляции лёгких в раннем неонатальном периоде. В первую (основную) группу вошёл 31 пациент, в том числе 18 мальчиков и 13 девочек. Вторая группа (группа сравнения) включала 17 детей (11 мальчиков и 6 девочек), которым иммунопрофилактику РСВ-инфекции паливизумабом не проводили.

Все наблюдаемые дети родились в родильных домах г. Казани и были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых городской больницы №1 в возрасте от 1 до 6 сут жизни. Численность недоношенных со сроком гестации менее 28 нед составила 17 (54,8%) в иммунизированной группе и 9 (52,9%) в группе сравнения, а масса тела при рождении составляла 810-1640 г (1104±34,0 г) и 732-1590 г (1105±37,8 г) соответственно.

После выписки из отделения патологии новорождённых дети находились в течение 12 мес под постоянным наблюдением педиатра, невролога, окулиста и других узких специалистов.

Лабораторно-инструментальное обследование включало анализы крови и мочи, широкий спектр биохимических параметров с определением маркёров системного вос-

паления, по показаниям проводили рентгенографию органов грудной клетки, нейросонографию и ультразвуковое исследование внутренних органов и сердца. Диагноз БЛД установлен у детей в возрасте 28 дней постнатальной жизни соответственно клиническим и рентгенологическим данным [1]. Все дети в основной группе и в группе сравнения получали сурфактант и респираторную поддержку в виде искусственной вентиляции лёгких, причём у 20 из них она продолжалась более 5 дней.

При изучении материнского анамнеза детей, включённых в исследование, было установлено, что основными факторами, способствующими преждевременным родам, были: медицинские аборт — 65,1%, воспалительные заболевания репродуктивной сферы (эндометрит и кольпит — 92,8%, хроническая маточно-плацентарная недостаточность и тяжёлые гестозы — 89,9%), соматические заболевания, среди которых преобладали анемия — 45,2%, хронический пиелонефрит — 23,4%, артериальная гипертензия — 13,3%.

Клиническая характеристика недоношенных отражена в табл. 1.

В изучаемых группах преобладали дети с экстремально низкой массой тела при рождении, по половому составу преобладали мальчики, что ещё раз подтверждает литературные данные о развитии БЛД с большей частотой у лиц мужского пола [3].

Основная часть детей находились на искусственном вскармливании (70,9 и 76,4% для основной группы и группы сравнения соответственно).

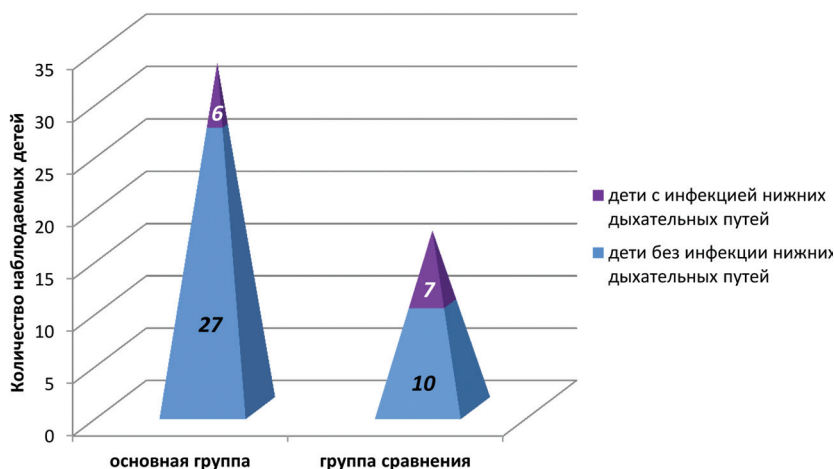


Рис. 1. Частота инфекции нижних дыхательных путей у недоношенных с бронхолёгочной дисплазией

В процессе наблюдения у большинства пациентов было зарегистрировано отставание в физическом развитии различной степени тяжести. Гипотрофия 3-й степени отмечена у 3 детей, гипотрофия 2-й степени — у 20 иммунизированных пациентов. В группе сравнения тяжёлую степень гипотрофии диагностировали у 4 детей, средней тяжести — у 12.

Все пациенты имели неврологическую симптоматику различной степени тяжести: церебральная ишемия 2-й степени была диагностирована у всех новорождённых (100%), в сочетании с интраперивентрикулярными кровоизлияниями 2-й степени — у 7 детей основной группы и 5 детей второй группы, лейкомаляция — у 3 и 2 пациентов соответственно.

Наблюдение за детьми в катамнезе выявило у 7 иммунизированных из них проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома в стадии субкомпенсации, в группе сравнения он отмечен в 4 случаях.

Поздняя анемия недоношенных средней степени тяжести выявлена у 8 детей, лёгкой степени — у 10 пациентов основной группы. У неиммунизированных эти показатели составляли 3 и 7 соответственно.

Врождённые пороки сердца (открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки) без признаков нарушения кровообращения зарегистрированы у 3 пациентов, получивших пассивную иммунопрофилактику.

На момент начала пассивной иммунизации средний возраст пациентов с БЛД составлял $4,2 \pm 1,3$ мес. 11 пациентов с БЛД тяжёлой степени получали иммунопрофилактику с 2 мес жизни, 4 ребёнка получили 3-кратное введение, 6 — 2-кратное, 21 — 1-крат-

ное. Введение препарата осуществляли в дозе 15 мг/кг 1 раз в месяц внутримышечно.

Катамнестическое наблюдение в течение 1 года позволило установить, что заболеваемость инфекциями нижних дыхательных путей в группе иммунизированных пациентов была зарегистрирована в 6 (19,3%) случаях, причём в виде обструктивного бронхита — у 4 недоношенных, в виде пневмонии — у 2. Следует заметить, что данным пациентам был проведён неполный курс иммунопрофилактики.

Среди детей, не получавших специфическую профилактику, инфекции органов дыхания были зафиксированы в 7 (41,2%) случаях, причём у 2 пациентов респираторная инфекция сопровождалась тяжёлой дыхательной недостаточностью, что потребовало проведения искусственной вентиляции лёгких (рис. 1).

При введении паливизумаба какие-либо клинические осложнения не зарегистрированы.

Дальнейшее изучение проблемы профилактики респираторно-синцитиальной инфекции у недоношенных с использованием моноклональных антител представляется перспективным, поскольку позволяет совершенствовать медицинскую помощь пациентам с бронхолёгочной дисплазией. Это реальный путь предотвратимости развития хронической обструктивной болезни лёгких у детей старшего возраста и взрослого контингента населения на отдалённом этапе. Это тем более важно, что, по данным ведущих пульмонологов, частота хронической обструктивной болезни лёгких в популяции населения неуклонно возрастает и нередко становится причиной фатальных исходов [7, 8].

ВЫВОДЫ

1. Паливизумаб на сегодняшний день является единственным эффективным методом предупреждения тяжёлого течения респираторно-синцитиальной инфекции.

2. Пассивная иммунизация недоношенных с бронхолёгочной дисплазией, как показали катанестические наблюдения, позволяет снизить заболеваемость и предотвратить летальность в этой группе пациентов.

3. Высокий уровень безопасности препарата даёт возможность максимально исключить противопоказания к его назначению в группе риска детей с тяжёлым течением бронхолёгочной дисплазии.

4. Дальнейшее изучение проблемы профилактики респираторно-синцитиальной инфекции у недоношенных с использованием моноклональных антител представляется перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхолёгочная дисплазия у детей / Методические рекомендации РАСПМ (научно-практическая программа). — Москва, 2012. — 58 с. [*Bronkholegochnaya displaziya u detey.* (Bronchopulmonary dysplasia in children.) Methodic guidelines of Russian Association of Perinatal Medicine Specialists (scientific and practical program). Moscow. 2012: 58 p. (In Russ.)]

2. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.Т., Алтунин В.В. и др. Функциональная оценка респираторных нарушений у детей с бронхолёгочной дисплазией при катанестическом наблюдении // Педиатр. фармакол. — 2014. — Т. 11, №6. — С. 42-52. [Davydova I.V., Namazova-Baranova L.S., Altunin V.V. et al. Functional assessment of respiratory disorders in children with bronchopulmonary dysplasia during follow-up. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2014; 11 (6): 42-52. (In Russ.)]

3. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Тресорукова О.В. и др. Клинико-функциональные особенности течения бронхолёгочной дисплазии в первом полугодии жизни // Рос. педиатр. ж. — 2008. — №6. — С. 10-12. [Davydova I.V., Yatsyk G.V., Lukina O.F. et al. Clinical and functional

features of the course of bronchopulmonary dysplasia within the first six months of life. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2008; 6: 10-12. (In Russ.)]

4. Намазова-Баранова Л.Т., Давыдова И.В., Трути Т.В. и др. Современные возможности иммунопрофилактики тяжёлого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с последствиями перинатальной патологии // Педиатр. фармакол. — 2011. — Т. 8, №4. — С. 92-100. [Namazova-Baranova L.S., Davydova I.V., Turti T.V. Modern potentialities of immunoprophylaxis of severe course of the respiratory syncytial viral infection in children with the consequences of perinatal pathology. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2011; 8 (4): 92-100. (In Russ.)]

5. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолёгочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Л.Г. Кузьменко. — М.: МДВ, 2010. — 152 с. [Ovsyannikov D.Yu. *Sistema okazaniya meditsinskoy pomoshchi detyam, stradayushchim bronkholegochnoy displaziey. Rukovodstvo dlya praktikuuyushchikh vrachey.* (Medical aid system for children suffering from bronchopulmonary dysplasia. Guidelines for practicing physicians.) Ed. by L.G. Kuz'menko. Moscow: MDV. 2010: 152 p. (In Russ.)]

6. Петрова Н.А., Добродеева И.В., Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Апноэ и периодическое дыхание у новорождённых с бронхолёгочной дисплазией // Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского. — 2009. — Т. 88, №1. — С. 13-18. [Petrova N.A., Dobrodeeva I.V., Pal'chik A.B., Shabalov N.P. Apnea and periodic breathing in newborns with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2009; 88 (1): 13-18. (In Russ.)]

7. American Thoracic Society Document. Statement Document. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 168. — P. 365.

8. Baraldi E., Filippone M. Chronic lung disease after premature birth // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P. 1946-1955.

9. Subramanian K.N., Weisman L.E., Rhodes T. et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1998. — Vol. 17. — P. 110-115.

10. Yu V.Y.H., Orgill A.A., Lim S.B. et al. Growth and development to very low birth weight in infants recovering from bronchopulmonary dysplasia // *Arch. Dis. Childhood.* — 1983. — Vol. 58 — C. 791-794.