

И.В. Давыдова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Г.В. Яцык¹, Н.А. Маянский^{1, 2}, Е.П. Зимина¹, А.С. Островская¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая Отделом новых технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-01-67, e-mail: davydova@nczd.ru

Статья поступила: 24.01.2014 г., принята к печати: 24.02.2014 г.

Профилактика формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) и возможность предотвращения тяжелого течения заболевания относятся к приоритетным направлениям неонатальной пульмонологии. Применение современных медицинских технологий позволяет защитить респираторную систему недоношенного ребенка, начиная с антенатального периода развития. Существует возможность предотвращения формирования БЛД при использовании новейших протоколов неонатальной реанимации. Мировой опыт и собственные клинические данные показывают, что сезонная иммунопрофилактика тяжелого течения респираторной синцитиальной вирусной инфекции паливизумабом у детей, сформировавших БЛД, позволяет уменьшить частоту госпитализации, реанимационных мероприятий и летальных исходов. В статье представлены современные профилактические стратегии, применяемые у данной категории больных.

Ключевые слова: респираторный дистресс синдром, искусственная вентиляция легких, заместительная терапия сурфактантом, бронхолегочная дисплазия, респираторный синцитиальный вирус, паливизумаб.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 34–40)

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) относится к числу мультифакториальных заболеваний, в формировании которых определенную роль играют ятрогенные воздействия. Наряду с такими факторами риска формирования БЛД, как состояние здоровья матери, патология беременности и генетически детерминированные особенности синтеза сурфактанта плода, существенный вклад в патогенез заболевания вносят токсическое действие

кислорода, баро- и волюмотравма легких в процессе реанимации, недостаточная энергетическая ценность питания и другие проблемы выхаживания недоношенных детей. Профилактика невынашивания беременности, разработка методик антенатальной защиты плода и совершенствование реанимационных подходов к недоношенному ребенку способны не только уменьшить тяжесть течения заболевания, но и предотвратить фор-

I.V. Davydova^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, G.V. Yatsyk¹, N.A. Mayanskiy^{1, 2}, E.P. Zimina¹, A.S. Ostrovskaya¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow

Preventive Strategies in the Stages of Formation and Course of Bronchopulmonary Dysplasia

Prevention of formation of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and possibility of preventing severe course of the disease are the first-priority areas of neonatal pulmonology. Use of modern medical technologies allows protecting a premature infant's respiratory system from as early as antenatal period of development. Use of the newest neonatal resuscitation protocols may prevent formation of BPD. International experience and clinical data gathered by the authors demonstrate that seasonal palivizumab immune prevention of severe course of a respiratory syncytial viral infection in children with BPD results in rarer cases of hospitalization, resuscitation measures and fatal outcomes. The article presents modern preventive strategies used in this category of patients.

Key words: respiratory distress syndrome, artificial pulmonary ventilation, surfactant replacement therapy, bronchopulmonary dysplasia, respiratory syncytial virus, palivizumab.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 34–40)

мирование бронхолегочной дисплазии в неонатальном периоде. На современном этапе в арсенале акушеров, реаниматологов, неонатологов, педиатров и пульмонологов имеется целый ряд методов, созданных на основе высоких медицинских технологий и призванных минимизировать агрессивное воздействие внутриутробных патогенов и реанимационных факторов у детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС), а также способных предотвратить тяжелые обострения заболевания на фоне вирусной инфекции у детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию [1, 2].

Исторически сложившаяся профилактическая направленность отечественной педиатрии как нельзя более ярко проявляется на примере ведения пациентов, находящихся в группе риска по формированию БЛД или сформировавших данное заболевание. Исходы бронхолегочной дисплазии, определяемые к трем годам жизни, во многом зависят от применения новых высокотехнологичных методов при курации пациентов с данным заболеванием, начиная с антенатального периода. Возможность клинического выздоровления в исходе БЛД определяет необходимость использования всех возможных профилактических воздействий для уменьшения степени тяжести заболевания с целью повышения качества жизни ребенка [3, 4].

Профилактика формирования БЛД у глубоконедоношенных детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении на фоне интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или внутриутробной пневмонии должна проводиться с учетом всех патогенетических механизмов повреждения бронхолегочной системы ребенка в перинатальном периоде на фоне незавершенности процессов альвеоло- и ангиогенеза.

Прежде всего, речь идет о стремлении увеличить степень зрелости легочной ткани новорожденных как путем профилактики невынашивания беременности, так и с помощью антенатального применения стероидов с целью предотвращения респираторного дистресс-синдрома у ребенка. Известно, что глюкокортикоиды стимулируют дифференциацию клеток и синтез сурфактанта, увеличивают количество альвеолоцитов II типа с одновременным повышением их функции [5]. В настоящее время в развитых странах глюкокортикоиды антенатально получают 92–97% женщин с угрозой преждевременных родов, при этом частота РДС и неонатальная смертность существенно снижаются, особенно в группе новорожденных со сроком гестации 24–34 нед. Большое проспективное исследование, проведенное в Испании, показало снижение неонатальной заболеваемости и частоты формирования БЛД после законченного курса антенатальной профилактики глюкокортикоидами [6].

Несомненно, определяющим в профилактике формирования БЛД является ранний неонатальный период жизни ребенка с РДС на этапе реанимации и интенсивной терапии. Первым важным шагом при ведении глубоконедоношенных детей, особенно детей с ОНМТ и ЭНМТ, является адекватное оказание первичной и реанимационной помощи в родильном зале. При этом ключевыми моментами являются профилактика гипотермии и построение респираторной терапии в рамках концепции «защиты легких».

Профилактика гипотермии уменьшает риск развития и снижает степень тяжести РДС, а следовательно,

предотвращает возможность формирования бронхолегочной дисплазии или тяжелых вариантов ее течения. Алгоритм этой профилактики складывается:

- из обеспечения температурного комфорта при рождении (температура воздуха в родильном зале 26–28°C);
- обеспечения тепловой защиты в первые 30 с жизни (помещение пациента в пластиковый пакет без обсушивания кожи после рождения, тепловая защита поверхности головы, минимальные нарушения целостности пакета при манипуляциях);
- транспортировки новорожденного в отделение реанимации в пакете в условиях транспортного инкубатора с непрерывным мониторингом температуры тела и показателей пульсоксиметрии.

Респираторная терапия в рамках концепции «защиты легких» включает:

- раннее использование искусственной вентиляции легких (ИВЛ) постоянным положительным давлением (continuous positive airway pressure, CPAP)/положительным давлением в конце выдоха (positive end-expiratory pressure, PEEP). Создание и поддержание непрерывного положительного давления в дыхательных путях является необходимым элементом ранней стабилизации глубоконедоношенного ребенка как при нахождении на спонтанном дыхании, так и на ИВЛ. Постоянное положительное давление способствует созданию и поддержанию функциональной остаточной емкости легких, препятствует ателектазированию, снижает работу дыхания;
- при наличии показаний для проведения ИВЛ целесообразно до начала традиционной вентиляции осуществить маневр «продленного раздувания легких» с помощью ручного или автоматического аппарата ИВЛ с задержкой давления на вдохе для наиболее эффективного расправления альвеол и формирования функциональной остаточной емкости легких;
- раннее (в течение первых 15 мин жизни) профилактическое введение препаратов экзогенного сурфактанта. Согласно методическому письму Минздрава России от 21.04.2010 г., «терапия сурфактантом в родильном зале показана с профилактической целью (до реализации клинических признаков РДС) новорожденным, родившимся до 27-й нед гестации, новорожденным 27–29 нед, матери которых не получили курс антенатальной стероидной профилактики РДС, а также с ранней терапевтической целью всем новорожденным менее 32 нед гестации, потребовавшим интубации трахеи в родильном зале в связи с развитием дыхательных нарушений» [7];
- интратрахеальное болюсное введение сурфактанта по методике INSURE (интубация трахеи, введение сурфактанта, экстубация и перевод на CPAP) имеет целью минимизировать возникающие в связи с ИВЛ опасности повреждения легких: сокращает частоту ИВЛ, БЛД и синдрома утечки воздуха;
- спонтанно дышащим очень незрелым детям (22–26 нед) сразу после рождения налаживается CPAP (назофарингеальная трубка, биназальные канюли, назальная маска) и болюсно вводят сурфактант без интубации (surfactant without intubation, SWI) с помощью тонкого эндотрахеального катетера. Проведенные многоцентровые исследования показали, что новый метод введения сурфактанта был предложен с целью уменьшения риска повреждения легких, так как даже кратковремен-

ная ИВЛ при введении сурфактанта методом INSURE может вызвать осложнения. Предложенный метод — это комбинация двух эффективных методов терапии РДС: сурфактант и назальный СРАР. Полученные результаты показали снижение частоты формирования БЛД и смертности, уменьшение частоты использования глюкокортикоидов [8, 9]. Анализ клинических исследований препаратов сурфактанта показал, что эти препараты животного происхождения эффективны для профилактики и лечения РДС. Наличие разницы в клинических исходах при применении тех или иных препаратов сурфактанта не доказано [10].

После стабилизации состояния ребенка с РДС в отделении реанимации и интенсивной терапии применяют комплекс мероприятий, направленный на профилактику формирования бронхолегочной дисплазии. Основными стратегиями на этом этапе являются следующие.

Контроль оксигенации. При проведении ИВЛ следует избегать колебаний уровня сатурации, гипероксических и гипоксических пиков. Целевой уровень сатурации составляет 91–95%. По достижении 36 нед постконцептуального возраста (ПКВ) в случае сформировавшейся БЛД уровень сатурации следует поддерживать на уровне 94–95% (для предупреждения формирования *cor pulmonale* — легочного сердца).

Предотвращение перегрузки жидкостью. Потеря массы тела в первые 5 дней жизни должна составлять 10–15%.

Раннее медикаментозное или хирургическое закрытие гемодинамически значимого открытого артериального протока (ОАП). Как известно, частота ОАП составляет 10–20% у детей с ОНМТ и 25–70% у детей с ЭНМТ. Протокол диагностики ОАП включает в себя эхографический скрининг всех пациентов гестационного возраста менее 30 нед в первые 48 ч жизни. По показаниям эхография проводится при появлении систолического шума, наличии смешанного ацидоза и проявлении инфекции. Основными критериями гемодинамической значимости являются:

- диаметр артериального протока > 1,5 мм (при массе тела < 1500 г);
- шунтирование крови слева направо;
- ретроградный кровоток в постдугальной аорте \geq 50% антеградного кровотока.

Гемодинамически значимый ОАП представляет угрозу развития внутрижелудочкового кровоизлияния, усугубляет тяжесть РДС, способствует легочному кровотечению, является риском для развития некротизирующего энтероколита, недостаточности кровообращения, ретинопатии, перивентрикулярной лейкомаляции и БЛД. Внедрение в последние годы консервативной терапии ибупрофеном курсом из трех внутривенных инъекций с интервалом между введениями 24 ч в дозе 10; 5 и 5 мг/кг способствовало значительному сокращению оперативных вмешательств с целью клипирования ОАП, а также повлияло на снижение частоты формирования БЛД или тяжелых вариантов ее течения [11].

Назначение системных кортикостероидов проводится решением консилиума. Показано новорожденным с ОНМТ и ЭНМТ в возрасте более 7 сут жизни, находящимся на ИВЛ более 7 сут (курсовая доза дексаметазона 0,89 мг/кг внутривенно) [12]. В случае обнаружения гемодинамически значимого ОАП в первую очередь проводятся мероприятия по закрытию протока. Противопоказанием к назначению дексаметазона является течение инфекционного процесса. Оценка

эффективности терапии проводится на 3-и сут терапии. В случае отсутствия положительной динамики в параметрах ИВЛ терапию дексаметазоном следует прекратить. Возможность повторного курса обсуждается в случае, если у ребенка отмечается рецидив или отсутствие эффекта от первого курса. Не следует назначать стероидную терапию детям, не находящимся на ИВЛ. Возможно назначение ингаляционных стероидов (будесонид) в дозе 0,125–0,5 мг/сут в 2 введения, длительность лечения определяется индивидуально.

Назначение кофеина показано всем детям с ЭНМТ и ОНМТ, находящимся на респираторной терапии с рождения. Кофеина бензоат назначают внутривенно в первые сутки жизни в дозе 20 мг/кг (доза насыщения), через 24 ч — по 5 мг/кг в день (доза поддержки) с коррекцией дозы на фоне тахикардии. Полностью отменяют кофеин при достижении пациентом ПКВ 34 нед и отсутствии апноэ (при полном энтеральном питании кофеин вводится *per os*) [13].

Применение диуретической терапии при формирующейся БЛД (с 3-й нед жизни) определяется решением консилиума. Показаниями к назначению диуретиков являются клинические и/или рентгенологические признаки интерстициального отека легких на фоне респираторной терапии (ИВЛ/СРАР), в том числе возникновение влажных хрипов в легких и нарастание признаков дыхательной недостаточности. При применении диуретиков необходим мониторинг электролитного состава крови. В терапии используют фуросемид внутривенно в дозе 0,5–1 мг/кг 1–2 раза в день (применяется в острую фазу отека легких; длительный курс не рекомендуется [14]); спиронолактон в дозе 1–4 мг/кг в сут внутрь в один-два приема коротким или длительным курсом (до 4 нед), предпочтительно во второй половине дня [15]. Возможно сочетанное применение фуросемида и спиронолактона (в малых дозах).

Применение бронходилататоров для купирования острых эпизодов бронхообструкции. В качестве небулайзерной бронхолитической терапии *по решению консилиума* применяется Беродуал, раствор для ингаляций (β_2 -агонист + М-холинолитик) по 1 капле в 1,5–2,0 мл 0,9% NaCl (25 мкг фенотерола гидробромида, 12,5 мкг ипратропия бромида на 1 кг массы тела) каждые 6–8 ч через небулайзер *короткими курсами*.

Нутритивная поддержка. Оптимальная энергетическая ценность питания для профилактики и терапии БЛД должна составлять 130–140 ккал/кг (на 20% выше базового) к концу 2-й нед жизни. В случае вскармливания новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении материнским молоком для обеспечения более высокой калорийности в молоко можно добавлять фортификатор (типа «Фрисо», 12 ккал/1 пакетик на 50 мл молока.)

Применение витамина А. Витамин А (ретинол) — основа для роста и дифференцировки эпителиальных клеток. Считается, что назначение высоких доз ретинола (не менее 1500–2800 МЕ/кг массы тела ребенка в сут) приводит к уменьшению частоты формирования БЛД у детей с респираторным дистресс-синдромом [16]. Ограничением применения является отсутствие парентеральной формы витамина А.

Помимо раннего профилактического введения экзогенного сурфактанта существенная роль в предотвращении формирования БЛД у недоношенных с респираторным дистресс-синдромом отводится **заместительной терапии сурфактантом**, которая может применяться

на разных этапах ведения этих пациентов. Выше уже упоминалось раннее терапевтическое введение препаратов сурфактанта всем новорожденным менее 32 нед гестации, потребовавшим интубации трахеи в родильном зале в связи с развитием дыхательных нарушений [7]. Однако, дефицит эндогенного сурфактанта у глубоко недоношенных детей играет существенную роль в патогенезе респираторных нарушений и на более поздних этапах развития. Так, в зарубежных исследованиях показано, что у большинства недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ, находящихся на ИВЛ более 7 сут, отмечаются признаки нарушения функции сурфактанта, обусловленные разрушением и/или недостатком сурфактантассоциированных белков (SP-B и SP-C), что сопровождается дыхательной недостаточностью [17, 18]. Вторичный дефицит сурфактанта играет существенную роль в развитии БЛД за счет ухудшения механики дыхания и усиления влияния баротравмы, токсического действия кислорода и воспалительных изменений, приводящих к нарастанию респираторных нарушений у недоношенных детей с РДС. На основании проведенных нерандомизированных исследований по «позднему» применению препаратов сурфактанта у новорожденных в Российской Федерации был предложен способ профилактики БЛД у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, суть которого состоит в ежедневном введении эмульсии сурфактанта путем подключения небулайзера Aergoneb Pro, начиная с 8-го дня респираторной поддержки, пятикратно [17, 19, 20].

В настоящее время в связи с широким использованием в мировой практике антенатальной профилактики РДС, а также профилактического и терапевтического применения препаратов экзогенного сурфактанта описанная W. H. Northway еще в 1967 г. классическая форма БЛД [19], в основе которой лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением и объемом, приводящее к воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу и эмфиземе, стала встречаться значительно реже. Новая форма БЛД, характерная для детей гестационного возраста менее 27–28 нед, может возникнуть, несмотря на терапию сурфактантом и ИВЛ в щадящих режимах, а также без предварительного РДС. При этом, как правило, зависимость от кислорода сохраняется длительно, а бронхообструктивный синдром и легочная гипертензия возникают редко.

В процессе дальнейшего наблюдения за детьми, сформировавшимися БЛД, особенно тяжелые варианты ее течения, на первый план выходит профилактика обострений бронхолегочного процесса на фоне интеркуррентных заболеваний. Статистические данные свидетельствуют, что ведущая роль в развитии обострения бронхолегочной дисплазии принадлежит вирусным инфекциям и вирусно-бактериальным ассоциациям [22]. Именно поэтому профилактика обострений БЛД после выписки из неонатологического стационара фактически означает контроль над острыми респираторными инфекциями у детей из групп риска.

В течение двух эпидемических сезонов респираторной заболеваемости (с ноября по март 2011/2012 и 2012/2013 гг.) нами обследовано 80 детей (35 девочек и 45 мальчиков) с бронхолегочной дисплазией в возрасте от 1 мес до 2 лет (средний возраст 11 мес) вне обострения. В данной группе детей ежемесячно проводилось вирусологическое исследование назофарингеальных мазков вне обострения бронхолегочного процесса (всего 242 образца). Наличие в образцах генетического материала респираторного синцитиального, метапневмо-

бока-, адено-, корона-, риновирусов и вируса парагриппа определяли с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени наборами реагентов «Амплиценс ОРВИ-скрин-FL» (ИнтерЛабСервис, Россия) на приборе Bio-Rad CFX96 (США). Положительный результат ПЦР зарегистрирован в 88 (36,4%) образцах. Из них респираторный синцитиальный вирус встречался в 4 (4,5%), метапневмовирус — в 1 (1,1%), вирусы парагриппа — в 5 (5,7%), коронавирусы — в 7 (8,0%), риновирусы — в 41 (46,6%), аденовирусы — в 8 (9,1%), бокавирус — в 22 (25%) образцах [23].

Полученные данные свидетельствуют о том, что латентное носительство вирусов респираторного спектра присутствует более чем у 1/3 детей с бронхолегочной дисплазией вне обострения заболевания. При этом в назофарингеальных мазках, полученных у этих пациентов, преобладают рино- и бокавирусы. Респираторный синцитиальный вирус (РСВ) выделен лишь у 5% детей с БЛД вне обострения. В то же время хорошо известно, что именно РСВ-инфекция вызывает наиболее тяжелые обострения бронхолегочного процесса у детей с БЛД, протекая в виде тяжелых бронхолитов, сопровождающихся дыхательной недостаточностью. Было показано, что РСВ может обуславливать до 70% всех случаев инфекций нижних дыхательных путей у детей раннего возраста [22]. У детей до 1 года РСВ является ведущей причиной госпитализации по поводу острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) во время эпидемического сезона. Статистика Всемирной организации здравоохранения свидетельствует о том, что РСВ-инфекция является причиной не менее 4 млн смертей в год в мире у детей раннего возраста [24]. Особенно тяжело РСВ-обусловленные респираторные заболевания протекают у недоношенных детей, рожденных до 35-й нед гестации, на фоне несовершенного иммунного ответа и морфофункциональной незрелости респираторной системы [25]. Помимо этого, к группе риска тяжелого течения РСВ-инфекции относятся дети с бронхолегочной дисплазией и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (ВПС) первых двух лет жизни. Известно, что риск госпитализации по поводу тяжелого течения РСВ-инфекции в первые 6 мес жизни возрастает у недоношенных детей в 2 раза, у детей с ВПС в 3 раза, а у детей с БЛД в 13 раз по сравнению с доношенными детьми, не имеющими хронической кардиореспираторной патологии [26, 27]. Причем контингент детей, сформировавших БЛД, может быть отнесен к группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции сразу по нескольким причинам:

- глубокая недоношенность у большинства пациентов;
- незрелость иммунной системы ребенка, недостаточная защита материнскими антителами в связи с преждевременным рождением;
- повреждающее воздействие на незрелую бронхолегочную систему агрессивных факторов реанимации;
- формирование хронического бронхолегочного процесса с поражением дистальных отделов респираторного тракта [28].

Именно у детей с БЛД высокая частота госпитализаций по поводу обострений заболевания, протекающих в виде РСВ-обусловленных бронхолитов, зачастую сочетается с необходимостью реанимационных мероприятий и нередко приводит к летальным исходам. По данным канадских авторов, наблюдавших 260 больных БЛД, большинство детей (80%) возвращаются

к дополнительной оксигенации на фоне тяжелого течения РСВ-инфекции; 1/3 (33%) — нуждается в реанимационных мероприятиях; 3,5% — умирает [29]. На основании клинико-функционального мониторинга было показано, что наибольшая тяжесть состояния у детей с обострением бронхолегочной дисплазии отмечается в первом полугодии жизни, однако высокая вероятность госпитализации сохраняется до двух лет жизни [30]. По данным ряда зарубежных авторов, практически каждый ребенок до двух лет жизни оказывается инфицированным РСВ [31].

Возможно, незначительная частота латентного носительства РСВ среди детей с бронхолегочной дисплазией является дополнительным фактором, определяющим более тяжелое течение РСВ-бронхиолита у этих пациентов. Часть возбудителей респираторного спектра при длительной бессимптомной колонизации на слизистой оболочке верхних дыхательных путей обеспечивает длительную активную иммунизацию организма ребенка, предотвращая развитие патологического процесса или уменьшая его тяжесть при контакте с данными инфекционными агентами. В случае с РСВ подобной иммунизации, по всей вероятности, не происходит. Более того, даже после перенесенной РСВ-инфекции не происходит формирования стойкого иммунного ответа, что приводит к частому реинфицированию [32]. Известно, что РСВ обладает высокой контагиозностью и нередко оказывается причиной вспышек острых респираторных заболеваний и инфекций нижних дыхательных путей в отделениях реанимации, патологии новорожденных, а также в детских коллективах и домах престарелых. При внутрибольничных вспышках РСВ-инфекции частота летальных исходов у детей достигает 12% [33].

Эпидемиологическая ситуация, сложившаяся в отношении РСВ, требовала разработки действенных профилактических мер. Созданные ранее вакцины против РСВ-инфекции оказались недостаточно эффективными [34]. Выход был найден в проведении пассивной иммунизации паливизумабом, представляющим принципиально новый класс препаратов — гуманизированные моноклональные антитела иммуноглобулина G, в данном случае специфичные к белку слияния (белок F) РСВ с выраженным нейтрализующим и ингибирующим действием на штаммы РСВ подтипов А и В. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышьяных (5%) последовательностей и принадлежит к фармакологическому классу иммуноглобулинов. На сегодняшний день это единственный препарат для специфической иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей.

Мировой опыт применения паливизумаба для профилактики тяжелого течения РСВ-инфекции у детей групп риска насчитывает уже 15 лет. За это время препарат получили около полумиллиона детей в 50 странах мира. Паливизумаб хорошо зарекомендовал себя в качестве эффективного профилактического средства у детей раннего возраста, подверженных тяжелому течению РСВ-обусловленных бронхиолитов. Во многих развитых странах он был включен в Национальные рекомендации по профилактике ОРВИ у детей из групп высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации 16.02.2010 под торговым наименованием «Синагис» и представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения во флаконах по 50 и 100 мг. Регистрационный номер ЛСР-001053/10.

Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела ребенка, инъекции проводятся ежемесячно в течение всего эпидемиологического сезона [35].

Результаты собственных клинико-функциональных данных по текущему (2013/2014) и четырем предшествующим эпидсезонам соответствуют мировому опыту применения паливизумаба и доказывают безопасность и эффективность его использования у детей группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции [28]. В течение 5 сезонов в Научном центре здоровья детей было иммунизировано и продолжают получать пассивную иммунизацию против РСВ-инфекции 222 ребенка в возрасте от 15 дней до 2 лет жизни, среди которых преобладают дети с бронхолегочной дисплазией (174), большинство из них являются недоношенными детьми, 8 из которых имеют гемодинамически значимый врожденный порок сердца. Случаев РСВ-обусловленных острых респираторных инфекций у детей этой группы не зарегистрировано.

Безопасность применения паливизумаба у детей группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции была подтверждена результатами мультицентровых исследований за рубежом, включавших большое количество пациентов. Среди наших больных также не было отмечено побочных реакций, аллергических симптомов или серьезных нежелательных явлений, связанных с введением препарата.

Анализ мирового опыта применения паливизумаба, результатов мультицентровых исследований, проведенных в Российской Федерации в 2008–2010 гг., и собственные клинические данные позволяют прийти к заключению о необходимости применения препарата в группах высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции. Пациенты с бронхолегочной дисплазией, с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, а также недоношенные дети, рожденные до 35-й нед гестации включительно, должны быть защищены от данной инфекции в возрастных периодах, наиболее опасных в плане возникновения тяжелых заболеваний нижних дыхательных путей, развития серьезных осложнений и риска летального исхода. Для недоношенных детей таким периодом является первое полугодие жизни, для детей с БЛД и ВПС — первые 2 года жизни. Особенно актуальна иммунопрофилактика РСВ-инфекции у детей с БЛД, поскольку заболевание имеет регрессивное течение, и при отсутствии обострений бронхолегочного процесса повышается вероятность исхода в клиническое выздоровление. Таким образом, применение паливизумаба может быть рекомендовано для всех детей группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции, в том числе детей с БЛД, во всех регионах Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почти полвека отделяют нас от времени введения в педиатрическую практику термина «бронхолегочная дисплазия» и первого описания заболевания в 1967 г. Многолетние клинические наблюдения и научные исследования во всем мире привели к большим достижениям в изучении особенностей формирования и течения данного заболевания. Совершенствование неонатальной реанимации и методов выхаживания детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении обусловило появление новой формы БЛД, характеризующейся более легким течением. Профилактические стратегии, подкрепленные современными медицинскими технологиями, обеспечили возможность предотвращения формирования БЛД или тяжелых



Позвольте ребенку
расти здоровым,
чтобы осуществить мечты

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



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Синагис®

Синагис® (паливизумаб). Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. В 1 флаконе содержится паливизумаб (активное вещество) 50 мг или 100 мг. 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, у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся: дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2-х лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2-х 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.** Препарат 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.** При проведении исследований по применению препарата в профилактических целях побочные реакции у детей в контрольной группе и в группе детей, получавших препарат, были сходными. Побочные реакции были преходящими, степень их тяжести варьировала от легкой до умеренной. **Недоношенные дети и дети с бронхолегочной дисплазией.** Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) отмечались: нервозность, диарея, повышение температуры тела, реакции в месте введения. Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$) отмечались: вирусные инфекции, инфекции верхних дыхательных путей, лейкопения, сыпь, ринит, кашель, свистящее дыхание, рвота, боль, повышение активности сывороточной аспартатаминотрансферазы и сывороточной аланинаминотрансферазы, отклонение от норм результатов функциональных тестов печени. **Дети с врожденными заболеваниями сердца.** Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) отмечались: повышение температуры тела, реакции в месте

введения. Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$) отмечались: гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, сонливость, гиперкинезия, нервозность, сыпь, экзема, кровотечение, ринит, рвота, диарея, запор, астения. **Постмаркетинговые наблюдения:** апноэ, тромбоцитопения, анафилаксия, крапивница. **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. Как и в случае любой внутримышечной инъекции, препарат 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. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛСР-001053/10. **Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Эбботт Лэбораториз Лимитед, Великобритания.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация только для медицинских и фармацевтических работников.

abbvie

За дополнительной информацией Вы можете обращаться в
ООО «Эббви», 141400, Московская обл., г. Химки,
ул. Ленинградская, влад. 39, стр. 5, «Химки Бизнес-Парк»
Тел.: +7 495 258 42 77, факс: +7 495 258 42 87

вариантов ее течения, предупреждения обострений заболевания, клинического выздоровления отдельных пациентов к 3 годам жизни, уменьшение случаев хронизации бронхолегочного процесса в исходе БЛД и инвалидизации детей. Основным итогом стало улучшение качества жизни пациентов с бронхолегочной дисплазией.

Проведение пассивной иммунизации с целью предотвращения обострений бронхолегочной дисплазии на фоне тяжелого течения РСВ-инфекции, а также вакцинация против возбудителей респираторного спектра (пневмококк, гемофильная палочка) способствуют благо-

приятному течению заболевания, что, в свою очередь, приводит к формированию благоприятных вариантов исхода БЛД и ускорению темпов психомоторного развития ребенка [1, 36].

Таким образом, реализация современных профилактических стратегий, направленных на предотвращение формирования бронхолегочной дисплазии или тяжелых вариантов ее течения, может обеспечить стабилизацию состояния недоношенного ребенка, восстановление функциональных возможностей, улучшение качества его жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. *Москва: ПедиатрЪ*. 2013. С. 8–9.
2. Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., Турти Т.В. Принципы пассивной иммунизации паливизумабом детей из группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции. *Фарматека*. 2013; 1: 51–55.
3. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения). *Москва: Союз педиатров России*. 2009. С. 342–347.
4. Давыдова И.В., Мигали А.В., Акоев Ю.С. и др. Возможность благоприятного исхода бронхолегочной дисплазии у ребенка с тяжелым течением заболевания. *Справочник педиатра*. 2011; 4: 33–39.
5. Liggins G.C., Howie R.N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972; 50: 515–525.
6. Figueras-Aloy J., Serrano M.M., Rodriguez J.P. et al. Antenatal glucocorticoid treatment decreases mortality and chronic lung disease in survivors among 23-to 28-week gestational age preterm infants. *Am J Perinatol*. 2005; 22 (8): 441–448.
7. Антонов А.Г., Борисевич О.А., Буркова А.С., Ионов О.В., Крючко Д.С., Лёнюшкина А.А., Рындин А.Ю., Филиппов О.С., Чумакова О.В., Терехова Ю.Е. Методическое письмо «Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении». Под ред. д.м.н., профессора Байбаринной Е.Н., д.м.н., профессора Дегтярёва Д.Н. *Москва*. 2011. 72 с.
8. Kribs A. et al. Surfactant without Intubation in Preterm Infants with Respiratory Distress: First Multi-center Data. *Clin Paediatr*. 2010; 222: 13–17.
9. Singh N., Hawley K.L., Viswanathan K. Efficacy of Porcine Versus Bovine Surfactant for Preterm Newborns With Respiratory Distress Syndrome: Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2001; 128: 1588–1595.
10. Engle W.A. Committee on Fetus and Newborn: Surfactant Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate. *Pediatrics*. 2008; 121: 419–432.
11. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. *Москва*. 2010. 34 с.
12. Halliday H.L., Ehrenkranz R.A., Doyle L.W. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009. CD001145.
13. Henderson-Smart D.J., Steer P.A. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010. CD000273.
14. Stewart A., Brion L.P. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. CD001453.
15. Stewart A., Brion L.P., Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. CD001817.
16. Tyson J.E., Wright L.L., Oh W. et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1962–1968.
17. Merrill J.D., Ballard R.A., Cnaan A. et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res*. 2004; 56: 1–9.
18. Thomas W., Speer C.O. Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie. *Monatsschrift Kinderheilkd*. 2005; 153: 211–219.
19. Laughon M., Bose C., Moya F., Aschner J. et al. A Pilot Randomized, Controlled Trial of Later Treatment With a Peptide-Containing, Synthetic Surfactant for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*. 2009; 123 (1): 89–96.
20. Рындин А.Ю., Антонов А.Г. Патент RU 2416388 С1 «Способ профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении». *Бюлл. № 11*. Дата публикации: 20.04.2011.
21. Northway W.H.Jr., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967; 276: 357–368.
22. Simoes E.A.F. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet*. 1999; 354 (9181): 847–852.
23. Островская А.С., Давыдова И.В., Лазарева А.В., Маянский Н.А. Оценка вирусно-микробного пейзажа носоглотки у детей с бронхолегочной дисплазией вне обострения заболевания. *Материалы XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»*. *Москва*. 2014. С. 247.
24. Garenne M., Ronsmans C., Campbell H. The magnitude of mortality from acute respiratory infections in children under 5 years in developing countries. *World Health Stat Q*. 1992; 45 (2–3): 180–191.
25. Colin A.M., McEnvoy C., Castile R. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants 32–36 weeks gestational age. *Pediatrics*. 2010. DOI: 10.1542/peds.2009. P. 1381.
26. Boyce T.G., Mellen B.G., Mitchel E.F. et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus among children in Medicaid. *J Pediatr*. 2000; 137: 865–870.
27. Horn S.D., Smout R.J. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr*. 2003; 143: 133–141.
28. Баранов А.А., Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Иммунопрофилактика тяжелого течения респираторно-инициальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией: результаты четырех эпидемических сезонов. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (6): 48–53.
29. Navas G. et al. Improved outcome of RSV infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr*. 1992; 121: 348–354.
30. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Тресорукова О.В. и др. Клинико-функциональные особенности течения бронхолегочной дисплазии в первом полугодии жизни. *Российский педиатрический журнал*. 2008; 6: 10–13.
31. Glezen W.P., Taber L.H., Frank A.L. et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986; 140 (6): 543–546.
32. Everard M. Diagnosis, admission, discharge. *Paediatr Respir Rev*. 2009; 10 (Suppl. 1): 18–20.
33. Wellier R.C., Chechia P.A., Bauman J.H. et al. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Cu Med Res Opin*. 2010; 29 (9): 2175–2181.
34. Prince G.A., Jenson A.B., Hemming V.G. et al. Enhancement of respiratory syncytial virus pulmonary pathology in cotton rats by intramuscular inoculation of formalin-inactivated virus. *Journal of Virology*. 1986; 57: 721–728.
35. Синагис (инструкция по применению). Эбботт Лэбораториз С.А.
36. Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (4): 30–37.