

А.А. Баранов^{1, 2}, И.В. Давыдова¹, Т.В. Турти¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, В.В. Алтуни¹,
Е.П. Зими¹, Е.В. Павлюкова¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

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

³ Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Иммунопрофилактика тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией: результаты четырех эпидемических сезонов

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 РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-01-67, e-mail: davydova@nczd.ru

Статья поступила: 17.08.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

Дети с бронхолегочной дисплазией относятся к группе риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции. Мировой опыт и собственные клинические данные показывают, что сезонная иммунопрофилактика тяжелого течения РСВ инфекции паливизумабом у этих больных позволяет уменьшить частоту госпитализаций, проведения реанимационных мероприятий и летальных исходов. В статье представлены данные клинико-инструментальной оценки эффективности и безопасности применения препарата паливизумаб в течение трех прошедших и четвертого текущего эпидемических сезонов.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, бронхолегочная дисплазия, острая респираторная вирусная инфекция, функция внешнего дыхания, паливизумаб.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 48–53)

Высокая частота заболеваемости респираторными инфекциями в раннем детском возрасте до настоящего времени остается существенной педиатрической проблемой. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются главной причиной младенческой летальности в мире. Одно из ведущих мест в заболеваемости ОРВИ занимает открытый в 1956 г. респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) (рис. 1), относящийся к оболочечным вирусам семейства *Paramyxoviridae*, устойчивый в окружающей среде [1]. Основной путь передачи РСВ — контактный, возможен и воздушно-капельный.

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Российской Федерации, подтвердило сезонный характер заболеваемости РСВ инфекцией, пик которой в нашей географической зоне приходится на осенне-зимний период (с ноября по март), когда у 38% детей, госпитализированных по поводу инфекции нижних дыхательных путей, обнаруживался данный вирус [2]. Полученные результаты согласуются с зарубежными, свидетельствующими о том, что в период сезонного подъема заболеваемости РСВ инфицируется до 30% населения, причем количество инфицированных детей первого года жизни превышает 60%, второго года

А.А. Baranov^{1, 2}, I.V. Davydova¹, T.V. Turti¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, V.V. Altunin¹, E.P. Zimina¹, E.V. Pavlyukova¹

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

² I.M. Sechenov First Sechenov Moscow State Medical University, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian Medical Research University, Moscow, Russian Federation

Immunoprophylaxis of severe respiratory-syncytial viral infection in children with bronchopulmonary dysplasia: results of 4 epidemic seasons

Children with bronchopulmonary dysplasia belong to the risk group of severe respiratory-syncytial viral infection (RSV). World experience and authors' own clinical data show that seasonal immunoprophylaxis of RSV infection's severe course by palivizumab in these patients allows reducing frequency of hospitalizations, CPR conduct and fatal outcomes. The article gives data of clinical instrumental evaluation of efficacy and safety of palivizumab use in the 3 past and the 4th (current) epidemic seasons.

Key words: respiratory-syncytial virus, bronchopulmonary dysplasia, acute respiratory viral infection, respiratory function, palivizumab.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 48–53)

жизни — достигает 80%. Ежегодно до 64 млн случаев РСВ инфекции регистрируется в мире, при этом летальность достигает 1 млн случаев в год [3]. Тяжелое течение данной инфекции характерно для раннего детского возраста. К двум годам жизни РСВ инфекцию хотя бы один раз переносят практически все дети. Пик госпитализаций в связи с данной инфекцией приходится на 2–5-месячный возраст [4, 5].

Жизнеугрожающее течение в виде обструктивных бронхитов, бронхиолитов, пневмоний РСВ инфекция может приобретать у детей раннего возраста из групп риска, к которым относятся:

- недоношенные дети, рожденные до 35-й нед гестации включительно;
- дети, не достигшие 3-месячного возраста и 5 кг веса к моменту инфицирования;
- дети с хроническими болезнями легких (бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз);
- дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца;
- дети с тяжелыми нейромышечными болезнями;
- дети с интоксикацией на момент инфицирования;
- дети с наследственной предрасположенностью к бронхиальной астме.

Дополнительными аспектами, усугубляющими тяжесть течения РСВ-инфекции у детей первых лет жизни, являются следующие социально-гендерные факторы [6, 7]:

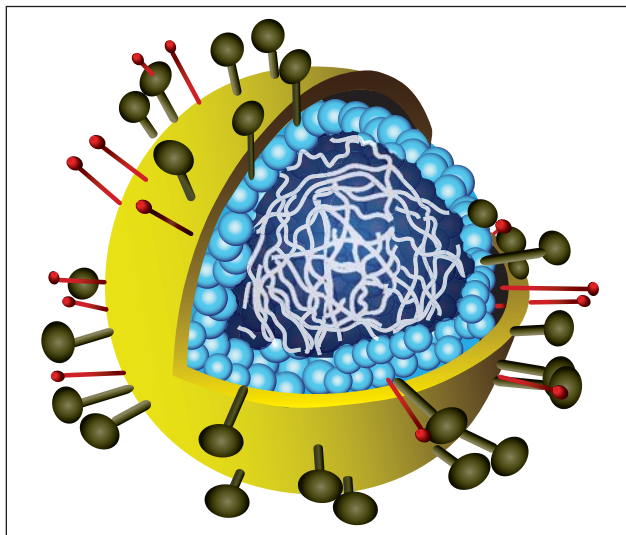
- посещение детского сада;
- наличие в семье других детей дошкольного и школьного возраста;
- более 4 человек в семье;
- рождение ребенка менее чем за 6 мес до начала эпидсезона РСВ;
- дети от многоплодной беременности;
- пассивное курение;
- мужской пол;
- низкий социально-экономический статус семьи.

Результаты проведенных исследований также свидетельствуют о том, что тяжелый РСВ бронхиолит, перенесенный на первом году жизни, значительно повышает риск развития бронхиальной астмы в более позднем детском возрасте [8].

Анализ современных научных исследований убедительно показывает высокую степень риска инфицирования РСВ для детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД). Известно, что это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко-кондоношенных детей, получающих кислородотерапию и искусственную вентиляцию легких по поводу респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии. БЛД протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол, проявляется кислородозависимостью в возрасте 28 сут жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и другими симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [9]. Контингент детей, сформировавших БЛД, может быть отнесен к группе высокого риска тяжелого, даже жизнеугрожающего течения РСВ инфекции сразу по нескольким факторам:

- повреждающему воздействию на незрелую бронхолегочную систему агрессивных факторов реанимации;

Рис. 1. Респираторно-синцитиальный вирус



- формированию хронического бронхолегочного процесса с поражением дистальных отделов респираторного тракта;
- глубокой недоношенности у большинства пациентов;
- незрелости иммунной системы ребенка, недостаточной защиты материнскими антителами в связи с преждевременным рождением.

Среди всех детей из группы высокого риска тяжелого течения инфекционного процесса эти пациенты находятся на первом месте по частоте госпитализаций в связи с обострениями БЛД, протекающими в виде РСВ-обусловленных бронхиолитов. Известно, что риск госпитализаций по поводу тяжелого течения РСВ инфекции в первые 6 мес жизни возрастает у детей с БЛД в 13 раз по сравнению с доношенными детьми, не имеющими кардиореспираторной патологии [10, 11]. Госпитализация у этих детей зачастую сочетается с необходимостью реанимационных мероприятий. По данным канадских авторов, наблюдавших 260 больных БЛД в 90-х гг. XX века, 80% детей нуждались в дополнительной оксигенации на фоне тяжелого течения РСВ инфекции; 32% требовались реанимационные мероприятия; 3,5% умирали [12]. В настоящее время отмечено, что около 27% детей с БЛД в случае присоединения РСВ инфекции на фоне тяжелой дыхательной недостаточности нуждаются в реанимационных мероприятиях и искусственной вентиляции легких [13].

За прошедшие несколько десятилетий в мире был накоплен опыт по разработке профилактических мер для предотвращения тяжелого течения РСВ инфекции у детей из групп риска, включая пациентов с бронхолегочной дисплазией. К наиболее простым и легко выполнимым мерам относятся такие, как соблюдение гигиенических правил в быту (мытьё рук, ограничение контактов во время эпидсезона и др.) и следование санитарно-эпидемическому режиму в стационарах. Попытки создания безопасной и эффективной вакцины против РСВ не увенчались успехом [14]. В настоящее время наиболее действенным методом профилактики в отношении РСВ признана пассивная иммунизация паливизумабом (гуманизированными моноклональными антителами класса G, специфичными к белку слияния РС вируса с выраженным нейтрализующим и ингибирующим действием на штаммы подтипов А и В). Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышиных (5%) последователь-

ностей. На сегодняшний день введение препарата признано единственным эффективным методом специфической иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей высокого риска заражения РСВ. В перечне показаний к применению препарата дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 мес, выделены в особую категорию.

Следует отметить, что пассивная иммунизация принципиально отличается от активной формы (вакцинации), которая представляет собой введение антигена для стимуляции выработки в организме собственных антител и приводит к формированию стойкого иммунитета. Пассивная иммунизация в отличие от активной осуществляется при помощи введения готовых антител и имеет целью быструю компенсацию иммунологической незащищенности организма посредством формирования временного иммунитета.

Мировой опыт применения паливизумаба для профилактики тяжелого течения РСВ инфекции у детей из групп риска насчитывает уже 14 лет. За это время профилактические инъекции получили более 400 000 детей в 50 странах мира. Препарат хорошо зарекомендовал себя в качестве эффективного профилактического средства у детей раннего возраста, подверженных тяжелому течению РСВ-обусловленных бронхолитов. В большинстве стран программы иммунопрофилактики паливизумабом у детей из групп риска финансируются государством.

Препарат, зарегистрированный в Российской Федерации (16.02.2010) под торговым названием Синагис, представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения во флаконах по 50 и 100 мг. Регистрационный номер ЛСР — 001053/10 [15]. Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела ребенка; инъекции проводятся ежемесячно в течение всего эпидемического сезона; эффективность менее 3 и более 5 введений не доказана [15].

Эффективность и безопасность паливизумаба первоначально были доказаны в двух крупных международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях Impact-RSV ($n = 1502$) и CHD ($n = 1287$). Ежемесячные внутримышечные инъекции паливизумаба в дозе 15 мг/кг ассоциировались со снижением частоты госпитализации на 55% среди

недоношенных детей с/без БЛД (Impact-RSV) и на 45% среди детей с врожденными пороками сердца (ВПС) по сравнению с группой плацебо (CHD). В исследовании Impact-RSV значительное снижение числа госпитализаций с РСВ инфекцией при проведении иммунопрофилактики наблюдалось и у недоношенных новорожденных без БЛД (на 78%; $p < 0,001$), и у детей с БЛД (на 39%; $p = 0,038$). Кроме того, в обоих исследованиях у пациентов группы паливизумаба зарегистрировано достоверное уменьшение количества дней госпитализации с РСВ инфекцией, в том числе с необходимостью дополнительного кислорода; общего количества дней РСВ госпитализации и частоты поступления в отделения интенсивной терапии. Частота побочных эффектов в группе паливизумаба не отличалась от группы плацебо, что свидетельствует о безопасности и хорошей переносимости препарата у недоношенных детей, а также пациентов с ВПС и БЛД [16–19].

Метаанализ 10 клинических сравнительных исследований (как рандомизированных проспективных, так и наблюдательных), включавших в общей сложности более 15 000 пациентов, был проведен в 2011 г. [20]. Его результаты свидетельствуют о снижении показателей общей смертности и частоты госпитализации с РСВ у детей, которым проводилась пассивная иммунизация. Так, у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 нед отмечено снижение общей смертности в 4,3 раза. Частота госпитализации с РСВ инфекцией у иммунизированных недоношенных детей, рожденных до 32 нед гестации, была в 2,9 раз ниже, чем у детей из контрольной группы, которым иммунизация не проводилась. Также результаты метаанализа показывают, что в группе больных с БЛД, получавших пассивную иммунизацию паливизумабом, частота госпитализаций, обусловленных тяжелым течением РСВ инфекции, снизилась в 2 раза (рис. 2), значительно уменьшились и показатели смертности (рис. 3).

В Научном центре здоровья детей пассивная иммунизация против тяжелого течения РСВ инфекции проводится четвертый эпидсезон. За прошедшие три года отработан алгоритм проведения иммунизации, основанный на принципе преемственности и непрерывности процесса на всех этапах его проведения. С началом эпидсезона пациенты, относящиеся к группе риска тяжелого течения РСВ инфекции, получают первое введение паливизумаба в нескольких отделениях НЦЗД: отделении реанимации

Рис. 2. Снижение частоты госпитализации у детей группы риска тяжелого течения РСВ инфекции на фоне пассивной иммунизации паливизумабом

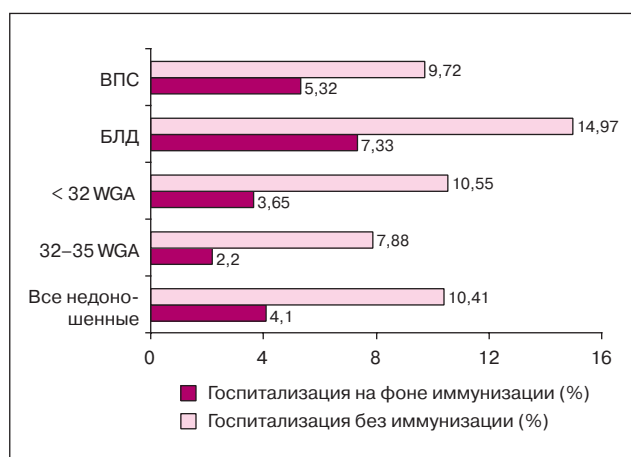
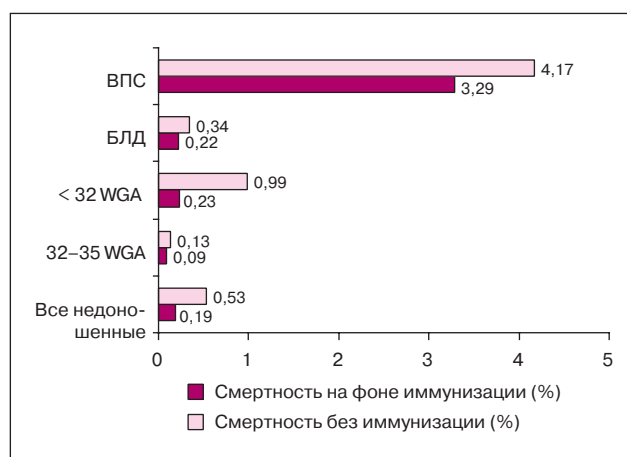


Рис. 3. Снижение уровня смертности у детей группы риска тяжелого течения РСВ инфекции на фоне пассивной иммунизации паливизумабом



Примечание. ВПС — врожденные пороки сердца; БЛД — бронхолегочная дисплазия; WGA — недели гестации.

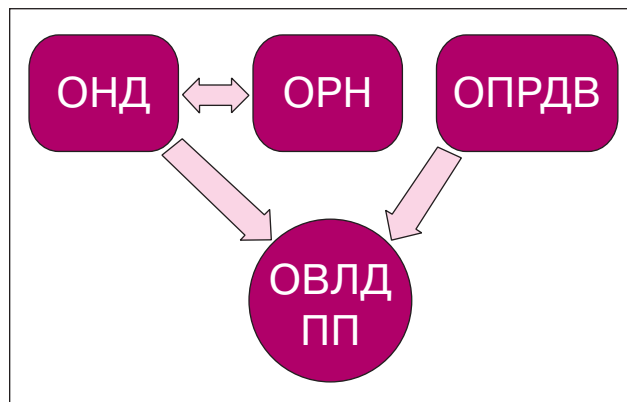
новорожденных, отделении для недоношенных детей, отделении патологии раннего детского возраста, отделении восстановительного лечения детей с последствиями перинатальной патологии (ОВЛД ПП). Повторные введения препарата осуществляются, как правило, в ОВЛД ПП, куда поступают дети, пролеченные в указанных выше отделениях, для проведения реабилитации и восстановительного лечения в режиме дневного пребывания. Там же проходят весь курс иммунопрофилактики тяжелого течения РСВ инфекции дети с бронхолегочной дисплазией легкого и среднетяжелого течения, направленные в дневной стационар, начиная с 2 мес жизни. Схема взаимодействия в проведении иммунизации против РСВ инфекции представлена на рис. 4. Проведение пассивной иммунизации паливизумабом детям, больным муковисцидозом, — первый подобный проект в нашей стране. В прошедшем эпидсезоне трехкратно (с января по март) было иммунизировано 2 ребенка со смешанной формой муковисцидоза и частыми обострениями бронхолегочного процесса в анамнезе. Введение паливизумаба позволило укрепить специфическую противовирусную защиту этих пациентов и избежать обострений заболевания в течение 3 мес проведения иммунизации. В текущем эпидсезоне еще 1 пациент с муковисцидозом начал получать пассивную иммунизацию паливизумабом.

Результаты собственных клинико-функциональных данных по трем предшествующим (2009–2012) и текущему эпидсезону (2012–2013) соответствуют мировому опыту применения паливизумаба и доказывают безопасность и эффективность его использования у детей из группы риска тяжелого течения РВС инфекции. В течение 4 сезонов в НЦЗД РАМН было иммунизировано и продолжают получать пассивную иммунизацию против РСВ инфекции 122 ребенка в возрасте от 22 дней до 2 лет жизни, среди которых преобладают дети с бронхолегочной дисплазией (92), большинство из них являются недоношенными детьми, четверо имеют гемодинамически значимый врожденный порок сердца. Таким образом, пассивная иммунизация у этих пациентов проводится сразу по нескольким показаниям. Вторую по численности группу составляют недоношенные дети, рожденные до 35-й нед гестации включительно и не сформировавшие БЛД (27). Впервые в Российской Федерации иммунизировано паливизумабом 3 ребенка с муковисцидозом.

С целью получения объективных данных о состоянии респираторной функции у детей с бронхолегочной дисплазией, получавших пассивную иммунизацию Синагисом с ноября 2011 по март 2012 г., проводилась оценка функциональных данных у 22 больных методом флоуметрии спокойного дыхания в состоянии естественного сна с использованием педиатрического модуля «BabyBodys» в составе программно-аппаратного комплекса «MasterScreen» (VIASYS Healthcare, США) и регистрацией параметров дыхательного паттерна. Ребенок в состоянии естественного сна дышал через респираторную маску, которая подключается к пневмотахографу. На экране монитора отображались величины потока и объема воздуха, а также кривые потока/объема. После каждого вдоха происходила автоматическая оценка флоуметрических параметров и их отображение на диаграмме. Количественные показатели этих параметров позволили нам объективно оценить проходимость воздухоносных путей.

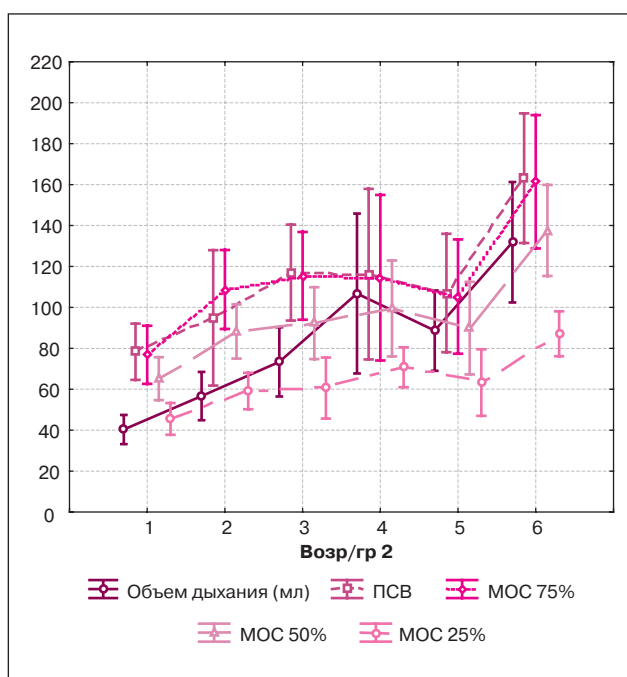
Использование такого высокотехнологичного метода исследования функции внешнего дыхания, как метод

Рис. 4. Схема взаимодействия отделений НЦЗД РАМН для соблюдения преемственности при проведении пассивной иммунизации пациентов



Примечание. ОНД — отделение для недоношенных детей; ОРН — отделение реанимации новорожденных; ОПРДВ — отделение патологии раннего детского возраста; ОВЛД ПП — отделение восстановительного лечения детей с перинатальной патологией.

Рис. 5. Динамика показателей флоуметрии у детей с бронхолегочной дисплазией при отсутствии обострений в течение эпидсезона 2011–2012 г.



Примечание. ПСВ — пиковая скорость выдоха (мл/с); МОС 25; 50; 75% — максимальная объемная скорость в момент выдоха 25; 50; 75% объема, соответственно.

спокойного дыхания, при динамическом наблюдении за пациентами в течение 5 мес позволило нам объективно оценить наличие и степень выраженности бронхообструктивного синдрома у детей с БЛД. Анализ показателей флоуметрии показал существенное улучшение бронхиальной проходимости на уровне периферических бронхов у этих пациентов, получивших иммунопрофилактику паливизумабом, что связано, на наш взгляд, с отсутствием обострений бронхолегочного процесса в течение эпидсезона. Динамика основных показателей представлена в графическом виде (рис. 5). При оценке

показателей следует принять во внимание, что нарастание основных показателей функции внешнего дыхания происходит не только в связи с улучшением проходимости периферических бронхов, но и по мере роста ребенка (физиологическое нарастание объемов). Окончательные выводы по клинко-функциональной динамике у больных с бронхолегочной дисплазией можно будет сделать в дальнейшем при накоплении большого числа исследований. Однако, уже сейчас с большой долей уверенности можно утверждать, что проведение пассивной иммунизации паливизумабом в течение эпидемиологического сезона РСВ инфекции достоверно снижает частоту госпитализаций, связанных с обострением БЛД у детей первых 2 лет жизни. Из 92 детей с бронхолегочной дисплазией, иммунизированных паливизумабом в НЦЗД РАМН, 8 были госпитализированы с обострением бронхолегочного процесса, причем ни в одном случае не было выявлено РСВ инфекции.

Анализ мирового опыта применения паливизумаба, результатов мультицентровых исследований, проведенных в Российской Федерации в 2008–2010 гг., и собственные клинические данные позволяют нам сделать вывод о необходимости применения препарата в группе пациентов высокого риска тяжелого течения РСВ инфекции. Дети с бронхолегочной дисплазией, гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, а также недоношенные дети, рожденные до 35-й нед гестации включительно, должны быть защищены от респираторно-синцитиальной инфекции

в возрастных периодах, наиболее опасных в плане возникновения тяжелого течения 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.

Безопасность применения паливизумаба у детей из 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 или других серьезных нежелательных явлений, связанных с введением препарата.

Таким образом, внедрение новых медицинских технологий в практическое здравоохранение, позволяющее провести иммунопрофилактику тяжелого течения РСВ инфекции паливизумабом у детей с бронхолегочной дисплазией, приводит к оптимизации качества жизни этих больных, профилактике хронизации бронхолегочного процесса и инвалидизации пациентов. Применение паливизумаба является необходимым для всех детей группы риска тяжелого течения РСВ инфекции и показано для каждого региона Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Morris J.A.Jr., Blunt R.E., Savage R.E. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp. Biol Med.* 1956; 92: 544–50.
- Notario D., Tatochenko V., Uchaikin V. et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children $\leq$ 2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study. *Clinical Epidemiology.* 2010; 2: 221–27.
- Simoes E.A.F., Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 40–45.
- Law B.J., Langley J.M., Allen U. et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 (9): 806–14.
- Hall C.B., Weinberg G.A., Iwane M.K., Blumkin A.K., Edwards K.M., Staat M.A., Auinger P., Griffin M.R., Poehling K.A., Erdman D., Grijalva C.G., Zhu Y., Szilagyi P. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009; 360 (6): 588–98.
- Figueras-Aloy J., Carbonell-Estrany X., Quero J. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33–35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 (9): 815–20.
- Figueras-Aloy J., Carbonell-Estrany X., Quero J. Risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 788–93.
- Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Давыдова И.В. и др. Флоуметрия спокойного дыхания у детей первого года жизни (методические рекомендации). Москва. 2012. 32 с.
- Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Москва. 2009. С. 9–10.
- Boyce T.G., Mellen B.G., Mitchel E.F., Wright P.F., Griffin M.R. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus among children in Medicaid. *J Pediatr.* 2000; 137: 865–70.
- Horn S.D., Smout R.J. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr.* 2003; 43: 133–41.
- Navas L., Wang E., de Carvalho V., Robinson J. Improved outcome of RSV infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr.* 1992; 121: 348–54.
- Greenough A. Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO. *Ped Resp Rev.* 2009; 1 (10): 26–28.
- 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: 721–28.
- Синагидзе (инструкция по применению). Эбботт Лэбораториз С.А.
- 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.
- Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization from Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics.* 1998; 102: 531–37.
- Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Куличенко Т.В., Томилова А.Ю., Алексеева А.А., Турти Т.В. Паливизумаб: новые возможности профилактики астмы? *Педиатрическая фармакология.* 2011; 8 (3): 24–30.
- Henderson J., Hilliard T.N., Sherriff A. et al. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16: 386–92.
- 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): 580–89.