

Т.В. Куличенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Паливизумаб: новые возможности профилактики тяжелых форм РС-вирусной инфекции у детей

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог отделения диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-21, e-mail: Tkulichenko@yandex.ru

Статья поступила: 22.03.2010 г., принята к печати: 26.07.2010 г.

Большинство бронхолитов и вирусных пневмоний у детей первых лет жизни обусловлено респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекцией. Дети с хроническими болезнями легких, врожденными пороками сердца, а также недоношенные относятся к группе высокого риска тяжелого течения этой инфекции. Показатели госпитализаций и смертности у них в несколько раз выше, чем у исходно здоровых детей. В статье освещаются вопросы иммунопрофилактики тяжелых форм РСВ-инфекции у детей группы риска. Обсуждаются эффективность и безопасность паливизумаба, препарата моноклональных антител к РСВ.

Ключевые слова: респираторный синцитиальный вирус (РС-вирус), респираторные инфекции, дети, бронхолит, иммунопрофилактика, паливизумаб, недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, врожденные пороки сердца.

40

РС-вирусная инфекция: рядовая простуда или серьезный риск?

Респираторный синцитиальный вирус (РСВ) является одним из основных возбудителей респираторных инфекций у детей младшего возраста и главным возбудителем пневмонии и бронхолита у детей первого года жизни. РСВ относится к роду *Pneumovirus* семейства парамиксовирусов. Вирус содержит одноцепочечную РНК, кодирующую 10 специфичных вирусных белков. Внешняя липидная оболочка 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. Сегодня описаны два серотипа РС-вируса А и В, а также многочисленные штаммы. Эпидемиологическая и клиническая роль отдельных штаммов не выяснены. Известно, что в период эпидемии циркулируют оба типа РСВ, с серотипом А связывают более тяжелые формы болезни. В странах с умеренным климатом эпидемии случаются ежегодно зимой и ранней весной, обычно в период с декабря по март. Эпидемические подъемы различаются из года в год.

T.V. Kulichenko

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Palivizumab: new capabilities to prevent severe forms of the respiratory syncytial viral infection in children

Most bronchiolitis cases and viral pneumonias in young children are caused by respiratory syncytial viral (RSV) infection. Children with chronic diseases of lungs, congenital heart defects, pre-mature infants are at high risk of severe type of this infection. Hospitalization and mortality rates in these children are almost several times higher than originally health children. The article illustrates issues relating to the immunization prevention for severe forms of RSV infections in risk group children. The article discusses efficacy and safety of palivizumab, a RSV monoclonal antibodies medication.

Key words: respiratory syncytial virus, respiratory infections, children, bronchiolitis, immunoprophylaxis, palivizumab, preterm infants, bronchopulmonary dysplasia, congenital heart defects.



РСВ-инфекция может возникать в любом возрасте, что связано с нестойкостью иммунитета и большим количеством штаммов вируса. Первичная инфекция наиболее часто возникает в возрасте от 6 недель до 2 лет [1]. К двум годам все дети инфицируются РСВ, а половина из них переносит эту инфекцию дважды [2]. Материнские антитела защищают ребенка от РСВ в течение 2–3 месяцев, собственные нейтрализующие IgG антитела начинают вырабатываться лишь во втором полугодии жизни. Кроме того, перенесенная РСВ-инфекция не оставляет стойкого иммунитета, поэтому реинфекция отмечается довольно часто. Возможно повторное инфицирование одним и тем же типом вируса в один и тот же сезон. Повторные эпизоды инфекции у иммунокомпетентных детей обычно протекают легче первичных [3].

У детей школьного возраста и взрослых РСВ чаще всего обуславливает инфекцию верхних дыхательных путей, болезнь протекает в форме нетяжелого назофарингита. Чем младше заболевший ребенок, тем тяжелее течет РСВ-инфекция. У детей первого года жизни примерно в половине случаев РСВ вызывает поражение нижних дыхательных путей: стенозирующий ларинготрахеит, трахеобронхит, обструктивный бронхит, а у части детей развивается тяжелый бронхиолит или пневмония [4].

В целом до 74% бронхиолитов и 19–54% пневмоний у младенцев связаны с РСВ-инфекцией в эпидемический сезон (рис. 1). РСВ-инфекция — это главная причина госпитализации детей до года, ею обусловлено до 80% госпитализаций по поводу бронхиолитов и 30–60% — по поводу пневмоний [2]. Пик госпитализаций от РСВ-инфекции приходится на возраст 2–5 месяцев. Среди госпитализированных до 7% нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких. Когортное исследование, проведенное в США в 2000–2004 гг., включившее в анализ 5067 детей младше 5 лет с острыми респираторными заболеваниями, показало, что РС-вирусом ежегодно обусловлено 20% всех госпитализаций, 18% визитов в отделения экстренной помощи и 15% амбулаторных визитов к врачу [5]. Смертность от РСВ-инфекции в развитых странах не превышает 0,5%, однако в странах с низким уровнем развития здравоохранения в различные годы смертность достигает 1–6% госпитализированных детей (рис. 2) [6, 7]. Эти факты определяют высокую медико-социальную значимость этой инфекции и актуальность ее профилактики (рис. 3).

Группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции

Инфекция контагиозная и широко распространенная, поэтому вероятность заболевания остается высокой у всех детей раннего возраста. Общими факторами риска возникновения РСВ-инфекции у любого ребенка являются обычные социальные условия, которые способствуют увеличению контактов с потенциальными источниками вируса и относительному снижению иммунной защиты. К ним относятся: посещение детского коллектива, наличие братьев/сестер дошкольного и школьного возраста, большая семья (≥ 4 человек), грудное вскармливание ≤ 2 месяцев, рождение за ≤ 6 месяцев до начала эпидемического РСВ-сезона, пассивное курение, низкий социально-экономический статус семьи, дети от многоплодной беременности [8, 9]. Однако, инфекция нижних дыхательных путей с тяжелой дыхательной недостаточностью развивается не у всех заболевших.

Рис. 1. РС-вирус в этиологии бронхиолита у детей до 1 года (по Hall C.B. и соавт., 2001)

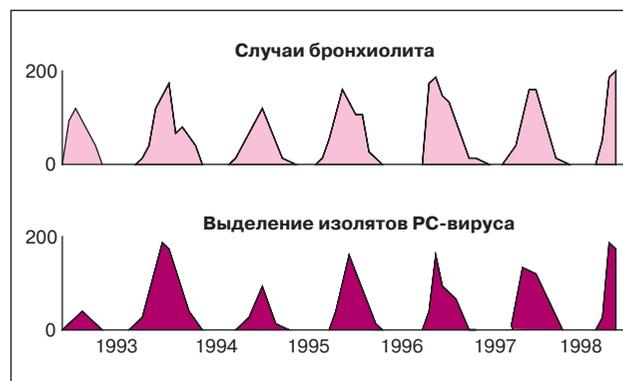


Рис. 2. Смертность от РСВ-инфекции в развитых и развивающихся странах (данные мета-анализа 36 исследований 1964–1999 гг. [6])

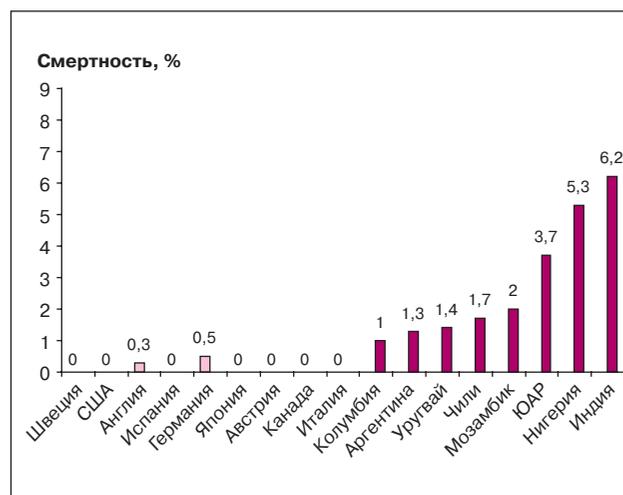


Рис. 3. РС-вирусная инфекция у детей до 5 лет в мире в 2005 году (данные ВОЗ)



Факторами риска тяжелого течения РСВ-инфекции у детей раннего возраста являются недоношенность, врожденные пороки сердца и хронические болезни легких (в том числе бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз, аспирационный синдром, пороки развития лег-





ких), нейромышечные болезни, иммунодефициты [8–11]. Развитию дыхательной недостаточности у этих детей способствуют недоразвитие дыхательных путей, меньший диаметр дыхательных путей, более высокое сопротивление бронхов при воспалении, неадекватный иммунный ответ, прогрессирующие гемодинамические нарушения при наличии пороков сердца и сосудов. В многочисленных исследованиях показано, что возникновение РСВ-инфекции у ребенка с вышеназванной патологией и риск быть госпитализированным, в том числе в отделение интенсивной терапии, значительно выше, чем у здорового младенца (табл. 1) [12].

Предотвращать лучше, чем лечить!

В связи с тем, что РС-вирусный бронхиолит и пневмония для части детей могут быть жизнеугрожающими, во многих странах сформулированы национальные стандарты по профилактике тяжелой РСВ-инфекции в выявленных группах риска и открыто финансирование специальных программ профилактики. Эффективная специфическая профилактика хотя бы у наиболее незащищенных маленьких пациентов из групп риска может серьезно снизить частоту тяжелых форм инфекции, а вместе с тем частоту госпитализаций и смертность. Особую значимость иммунопрофилактика имеет еще и потому, что эффективного и безопасного этиотропного лечения этой инфекции пока не существует. Рибавирин, как и 15 лет назад, до настоящего времени остается практически единственным специфическим противовирусным препаратом для лечения РСВ-инфекции. Он применяется лишь в некоторых странах, назначается в виде мелкодисперсного аэрозоля на 8–24 ч в сутки. Рибавирин является мутагенным, гонадотоксичным и тератогенным средством, а его аэрозоль может вызывать раздражение конъюнктив, бронхоспазм, аллергические реакции. У многих больных отмечается ухудшение состояния на фоне такого лечения. В этой связи применение рибавирина весьма ограничено, в России он не используется вообще. Таким образом, клиническое использование этого препарата не решило проблему эффективной помощи детям с тяжелой РСВ-инфекцией и не уменьшило потребности в иммунопрофилактике.

Разработанные ранее вакцины против РС-вирусной инфекции оказались недостаточно эффективными, от них пришлось отказаться.

Поэтому единственным направлением иммунопрофилактики в настоящее время является пассивная иммунизация детей из групп высокого риска тяжелого течения болезни. Это направление имеет свою 20-летнюю историю совершенствования.

Исследования на моделях животных показали эффективность РСВ-нейтрализующих антител, которые уменьшали репликацию вируса в респираторном тракте подопытных [1]. Затем было доказано, что высокие титры РСВ-нейтрализующих антител в сыворотке крови могут предотвратить инфекцию нижних дыхательных путей как у животных, так и у людей. Стандартные внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), широко применявшиеся к тому времени, не обладали высокой анти-РСВ активностью. Так появился РСВ-иммуноглобулин для внутривенного введения, содержащий большое количество РСВ-нейтрализующих антител. Исследования показывали, что при введении детям из группы высокого риска РСВ-ВВИГ в высокой дозе (750 мг/кг внутривенно) частота развития тяжелой инфекции уменьшается на 62% [13]. При этом снижаются частота и продолжительность госпитализаций, потребность в интенсивной терапии и использование рибавирина. В 1996 г. РСВ-ВВИГ был зарегистрирован в США (RespiGam; MedImmune) для профилактики тяжелой РСВ-инфекции у детей из групп риска. Внутривенное введение лекарства, большие объемы инфузии, особенно лимитированные применение РСВ-ВВИГ у детей с гемодинамически значимыми пороками сердца или тяжелой патологией легких, продолжительность инфузии, теоретически возможное гематогенное инфицирование, а также отсрочка вакцинации против кори до 10 месяцев после последней дозы иммуноглобулина, — все это было ограничением подобной иммунопрофилактики. РСВ-ВВИГ был запрещен для применения у детей с пороками сердца [14].

Поиск высокоспецифичного безопасного противовирусного средства привел к созданию принципиально нового класса лекарств. В 1997 г. Johnson и соавт. [1] опубликовали данные о новом препарате MEDI-493, в дальнейшем получившем название паливизумаб, который представляет собой моноклональные антитела к F-протеину РСВ. Как уже упоминалось, это один из поверхностных белков РС-вируса. В отличие от G-протеина, его структура идентична у вирусов различных штаммов, а антитела к этому белку обладают высокой степенью кросс-реактивности. Основой паливизумаба являются гуманизированные антитела, являющиеся иммуноглобулинами класса IgG₁.

Новый препарат MEDI-493 показал высокую эффективность при РСВ-инфекции, вызванной обоими серотипами вируса. Его способность нейтрализовать РСВ в 50–100 раз превышала РСВ-ВВИГ. В исследованиях на моделях животных введение MEDI-493 за сутки до интраназального инфицирования РСВ снижало репликацию вируса на 99%. Новый препарат не влиял на уже

Таблица 1. Частота жизнеугрожающих состояний на фоне РСВ-бронхиолита у детей из групп риска и исходно здоровых

Группы детей в зависимости от степени риска	Госпитализация в реанимационное отделение	Потребность в ИВЛ
Исходно здоровые дети	4–15%	1–5%
< 36 недель гестации	10–40%	8–27%
Бронхолегочная дисплазия, < 32 недель гестации	27%	100%
Врожденные пороки сердца	33%	19%





возникшие последствия первичной РСВ-инфекции или реинфекции, а также не способствовал формированию стойкого иммунитета.

Паливизумаб (Синагис, Abbott Laboratories) уже более 10 лет эффективно используется у пациентов групп риска в США, Европе и Японии. Его применение фактически является сезонной пассивной иммунизацией этих детей. Только в США препарат ежегодно получают более 100 тыс. детей. В текущем 2010 г. паливизумаб зарегистрирован в России.

Паливизумаб в клинической практике: эффективность и безопасность

Впечатляющая эффективность паливизумаба в предварительных лабораторных исследованиях позволила перейти к клиническим испытаниям нового препарата. В исследованиях I/II фазы паливизумаб получали недоношенные дети (менее 35 недель гестации при рождении) в возрасте до 6 месяцев, дети с бронхолегочной дисплазией в возрасте до 24 месяцев. Препарат вводился внутривенно, хорошо переносился детьми [15]. Оптимальной для снижения репликации вируса на 99% была определена концентрация препарата в сыворотке не менее 25–30 мкг/мл. При введении препарата в дозе 15 мг/кг сывороточная концентрация антител превышает 40 мкг/мл. Побочные эффекты были легкими

и не потребовали отмены введения препарата ни у кого из пациентов. В дальнейшем было показано, что внутримышечное введение паливизумаба в дозе 15 мг/кг позволяет получить такую же концентрацию препарата в сыворотке, что и внутривенная инфузия [16]. В связи с этим препарат стал назначаться внутримышечно.

В III фазе клинических испытаний были проведены международные плацебо-контролируемые исследования паливизумаба у детей из различных групп риска.

Целью исследования IMract-RSV явилась оценка безопасности и эффективности паливизумаба для профилактики тяжелой РСВ инфекции у детей из группы высокого риска, включавшей недоношенных и пациентов с бронхолегочной дисплазией [17]. Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование проводилось в эпидемический РСВ-сезон 1996–1997 гг. Были включены 1502 ребенка из 139 центров США, Великобритании и Канады, из них 500 детей вошло в группу плацебо и 1002 ребенка в группу, получившую паливизумаб. В составе обеих групп были новорожденные в возрасте до 6 месяцев, родившиеся в сроке гестации \leq 35 недель беременности и дети в возрасте до 24 месяцев с клиническим диагнозом «бронхолегочная дисплазия». Препарат вводился внутримышечно в дозе 15 мг на кг массы тела, дети получали инъекции ежемесячно в течение 5 месяцев эпидемического сезо-

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 IgG₁, 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 гемодинамическими 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%) отмечался апноэ. Крайне редко (<0,01%) отмечались анафилаксия и крапивница. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Исследования по изучению 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 противошоковой 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°C. 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



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-07(03/10)





Рис. 4. Эффективность паливизумаба у недоношенных и детей с бронхолегочной дисплазией: результаты исследования IMract-RSV. Основной критерий эффективности — частота госпитализации по поводу РСВ (по всем группам различия достоверны, $p < 0,05$)

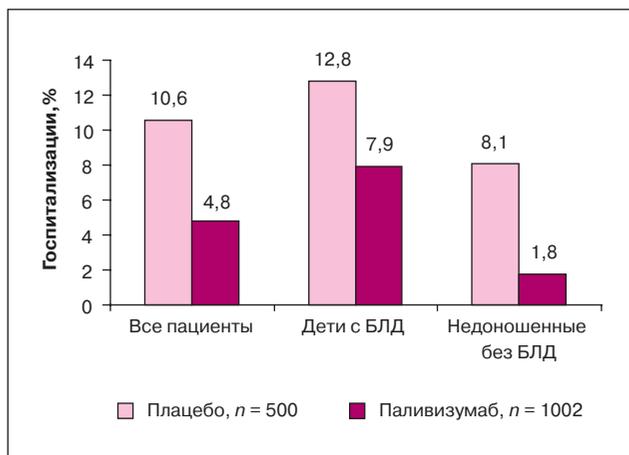
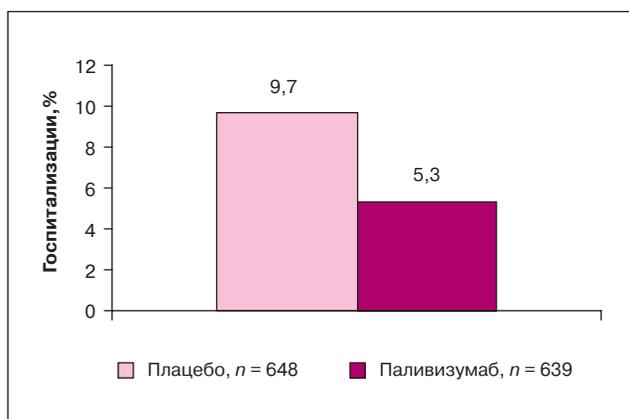


Рис. 5. Эффективность паливизумаба у детей с пороками сердца: результаты исследования CHD



на. Основным критерием эффективности в исследовании являлась частота госпитализаций детей из обеих групп по поводу РСВ-инфекции.

Исследование IMract-RSV показало, что иммунопрофилактика паливизумабом привела к снижению госпитализаций по поводу РСВ на 55% у всех пациентов исследуемой группы, в том числе у 80% детей, родившихся на 32–35 неделе гестации, у 78% — у недоношенных

детей без бронхолегочной дисплазии, и на 39% — у детей с бронхолегочной дисплазией (рис. 4).

Кроме того, у детей, получавших паливизумаб, на 42% снизилась общая продолжительность госпитализации по поводу РСВ, на 40% — количество дней на кислородной поддержке, на 38% — количество дней с дыхательной недостаточностью (табл. 2). Ежемесячные внутримышечные инъекции паливизумаба хорошо переносились детьми, был сделан вывод о хорошем профиле безопасности препарата. Таким образом было показано, что паливизумаб защищает детей от тяжелой РСВ-инфекции вне зависимости от наличия бронхолегочной дисплазии, срока гестации или веса ребенка. После опубликования результатов этого исследования в 1998 г. препарат был лицензирован для широкой клинической практики в США.

Результаты последующих исследований полностью согласовались с данными IMract-RSV (табл. 3). Паливизумаб показал себя безопасным во всех клинических испытаниях, его побочные эффекты существенно не отличались от плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями на препарат были эритема в месте инъекции, кожные высыпания и отклонения в лабораторных показателях функции печени или почек [18].

Эффективность паливизумаба у детей с врожденными пороками сердца была показана в исследовании T. F. Feltes и соавт. [19]. Целью исследования CHD, которое проводилось в 1998–2002 гг., явилась оценка безопасности и эффективности паливизумаба в профилактике тяжелой РСВ-инфекции у детей с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование были включены 1287 детей в возрасте ≤ 24 месяцев с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, не оперированными или частично скорректированными, из них 639 пациентов получали паливизумаб и 648 — плацебо. Это исследование представляется особенно важным, поскольку предшествующий опыт назначения РСВ-ВВИГ детям с цианотическими пороками сердца ассоциировался с риском сердечной декомпенсации и ростом экстренных хирургических вмешательств [14].

В исследовании CHD было показано, что паливизумаб безопасен, хорошо переносится детьми и эффективен в профилактике тяжелой РСВ-инфекции у детей с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (рис. 5). Пять ежемесячных внутримышечных инъекций паливизумаба в дозе 15 мг/кг способствовали снижению частоты госпитализаций по поводу РСВ-инфекции на 45% (9,7% больных были госпитализированы в группе плацебо и 5,3% — в группе паливизумаба, $p = 0,003$). Продолжительность госпитализации с дополнительной

Таблица 2. Результаты исследования IMract-RSV: дополнительные критерии эффективности паливизумаба

Результаты профилактики паливизумабом (в днях на 100 детей)			
Исход	Плацебо	Паливизумаб	p
Длительность госпитализации по поводу РСВ	62,6	36,4	< 0,001
Длительность кислородной поддержки	50,6	30,3	< 0,001
Длительность ДН по шкале LRI ≥ 3	47,4	29,6	< 0,001



Таблица 3. Эффективность паливизумаба у детей из групп высокого риска развития тяжелой РСВ-инфекции — данные исследований [31]

Исследование	Дизайн	Период	Количество пациентов	Характеристика пациентов	Госпитализации детей, получавших паливизумаб, %	Относительное снижение частоты госпитализаций, %
Impact-RSV [17]	Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое (США, Великобритания, Канада)	1996–1997	1502	Недоношенные и дети с бронхолегочной дисплазией	4,8	55
Feltes и соавт. [19]	Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое (США, Европа, Канада)	1998–2002	1287	Дети с гемодинамически значимыми пороками сердца	5,3	45
Sorrentino и Powers [20]	Ретроспективное обзорное исследование (США)	1998–1999	1839	Дети, получавшие профилактику паливизумабом	2,3	Не оценивалось
Palivizumab Outcomes Study Group [21]	Проспективное многоцентровое исследование (США)	2000–2001	2116	Дети, получавшие профилактику паливизумабом	2,9	Не оценивалось
Cohen и соавт. [22]	Ретроспективное обзорное исследование	1999–2000	2830	Дети, получавшие профилактику паливизумабом	2,4	Не оценивалось
Lacaze-Masmonteil и соавт. [23]	Проспективное обзорное исследование	1999–2000	516	Дети, получавшие профилактику паливизумабом	7,6	Не оценивалось
Pedraz и соавт. [24]	Проспективное обзорное исследование (Испания)	1998–2002	3502	1919 детей, получавшие профилактику паливизумабом, и 1583 из группы сравнения	3,95	70
Grimaldi и соавт. [25]	Проспективное обзорное исследование	1999–2004	339	Дети до 1 года, родившиеся на сроке гестации менее 30 недель, без бронхолегочной дисплазии	1,1	92
Cohen и соавт. [26]	Проспективное обзорное исследование	2000–2004	1500	Дети с врожденными пороками сердца	1,9	Не оценивалось

кислородной поддержкой у детей, получавших паливизумаб, снизилась на 73% ($p = 0,014$). Полученные результаты позволили пересмотреть существовавшие на тот момент рекомендации Американской академии педиатров, и иммунопрофилактика паливизумабом была рекомендована детям в возрасте до 24 месяцев с гемодинамически значимыми пороками сердца [27].

Большинство проведенных клинических исследований паливизумаба рассматривали основным критерием его эффективности частоту госпитализаций. Вместе с тем необходимо проанализировать и влияние иммунопрофилактики на смертность детей на фоне тяжелой РСВ-инфекции. Как уже обсуждалось, в группах риска смертность от этой инфекции может достигать 4% [7, 28]. Проведен мета-анализ данных о госпитализациях и смертности детей из различных групп риска на фоне иммунопрофилактики паливизумабом и без нее [28]. Были проанализированы результаты 10 плацебоконтролируемых исследований, в которых оценивались показатели госпи-

тализации и смертности детей на фоне РСВ-инфекции. В мета-анализ показателей госпитализации включено 8542 ребенка, из них 4543 получали иммунопрофилактику паливизумабом и 3999 детей — не получали (рис. 6). Мета-анализ показателей смертности от РСВ-инфекции был проведен на основании данных о 13 849 детях, из них 7019 получали паливизумаб, а 6830 — плацебо (рис. 7). Проведенное сравнение позволяет сделать вывод, что назначение паливизумаба способствует значительному снижению потребности в госпитализации и существенно снижению смертности детей из всех групп риска.

Кому назначать паливизумаб?

Практика назначения паливизумаба различается в разных странах мира, где зарегистрирован препарат. Во многих странах иммунопрофилактику паливизумабом проводят, кроме обсуждавшихся выше групп риска, также детям с различными хроническими болезнями легких, врожденными пороками сердца, детям с нейромышеч-



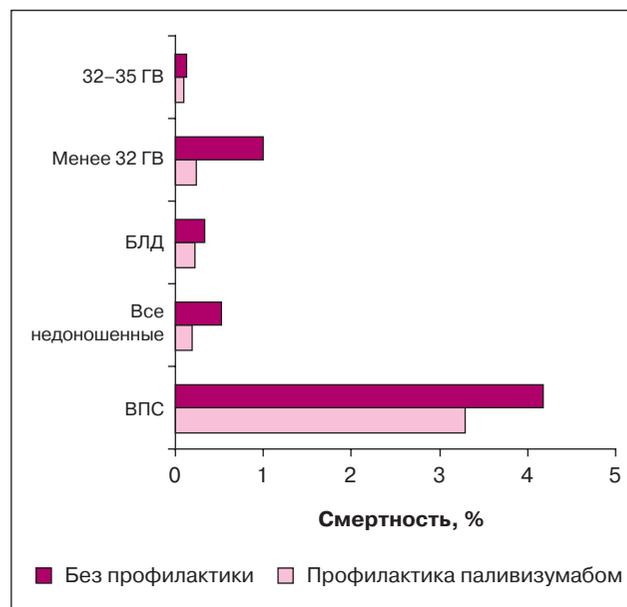
Рис. 6. Снижение потребности в госпитализации детей из групп риска на фоне иммунопрофилактики паливизумабом: данные мета-анализа, включено 8542 пациента [28]



Примечание.

ГВ — гестационный возраст; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ХБЛ — хронические болезни легких; ВПС — врожденные пороки сердца.

Рис. 7. Снижение смертности детей из групп риска на фоне иммунопрофилактики паливизумабом: данные мета-анализа, включено 13 849 пациентов [28]



Примечание.

ГВ — гестационный возраст; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВПС — врожденные пороки сердца.

ными болезнями [27]. Обсуждается назначение препарата детям с муковисцидозом, синдромом Дауна. В проспективных исследованиях было показано, что ни один из детей с муковисцидозом, получавших иммунопрофилактику паливизумабом, не был госпитализирован, по сравнению с ретроспективным контролем, в котором по поводу тяжелой РСВ-инфекции госпитализировались 8,75–14,6% пациентов с этим хроническим заболеванием легких [29, 30]. Кроме того, опубликован позитивный опыт применения паливизумаба для иммунопрофилактики у детей с иммунодефицитами [31]. Однако в действующем руководстве по применению препарата на сегодняшний день указаны три группы потенциальных пациентов.

Сегодня паливизумаб рекомендован для иммунопрофилактики в эпидемический сезон РСВ-инфекции следующим пациентам:

- детям в возрасте до 2 лет с бронхолегочной дисплазией;
- недоношенным детям в возрасте до 6 месяцев, родившимся на 35 неделе беременности или ранее;
- детям в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца.

Необходимо подчеркнуть, что паливизумаб не предназначен для лечения РСВ-инфекции. Достаточная концентрация анти-РСВ антител сохраняется после однократного введения в течение 4-х недель, поэтому для адекватной иммунопрофилактики препарат необходимо вводить 1 раз в месяц в течение всего эпидемического сезона — обычно это 5 месяцев (с ноября по март включительно). Предпочтительно первое введение препарата

до подъема заболеваемости [32]. Преимущества более длительного введения паливизумаба не установлены. Если в период проведения иммунопрофилактики пациенту с пороком сердца было проведено хирургическое лечение с использованием аппарата искусственного кровообращения, то такому ребенку вводится дополнительная доза паливизумаба после операции.

Если ребенок все же перенес РСВ-инфекцию на фоне лечения, целесообразно продолжить введение паливизумаба, чтобы снизить риск реинфекции.

Препарат хорошо переносится больными, нежелательные эффекты, в основном, ограничиваются местными постинъекционными эритемой и умеренным отеком мягких тканей. Учитывая ранний возраст пациентов, рекомендуется проводить внутримышечные инъекции в переднелатеральную область бедер. Если объем дозы превышает 1 мл, то паливизумаб вводится в несколько мест.

Тяжелых системных аллергических (анафилактических) реакций на препарат в крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях не описано [17, 19]. Однако необходимо помнить, что это иммуноглобулин, поэтому необходимо наблюдение за пациентом в течение не менее 30 мин после инъекции. Препарат должен вводиться в процедурном кабинете, обеспеченном всеми средствами противошоковой терапии.

Поскольку моноклональные антитела в составе паливизумаба являются специфичными только в отношении РСВ, препарат не препятствует эффективной вакцинации ребенка от других инфекций.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Johnson S., Oliver C., Prince G.A. et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus // *J. Infect. Dis.* — 1997; 176: 1215–24.
2. Shay D.K., Holman R.C., Newman R.D. et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996 // *JAMA.* — 1999; 282: 1440–6.
3. Fenton C., Scott L.J., Plosker G.L. Palivizumab: a review of its use as prophylaxis for serious respiratory syncytial virus infection // *Paediatr. Drugs.* — 2004; 6: 177–97.
4. Hall C.B. et al. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus // *N. Engl. J. Med.* — 2001; 344: 1917–28.
5. Hall C.B., Weinberg G.A., Iwane M.K. et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children // *N. Engl. J. Med.* — 2009; 360 (6): 588–98.
6. Stensballe L.G., Devasundaram J.K., Simoes A.F. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus // *Ped. Inf. Dis. J.* — 2003; 22: 21–32.
7. Nair H., Nokes D., Gessner B. et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet.* — 2010; 375 (9725): 1545–1555.
8. Figueras-Aloy et al. 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.
9. 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: 806–814.
10. Arnold S.R., Wang E.E., Law B.J. et al. Variable morbidity of respiratory syncytial virus infection in patients with underlying lung disease: a review of the PICNIC RSV database. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada* // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1999; 18: 866–9.
11. 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: 485–91.
12. Greenough A. Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO // *Ped. Resp. Rev.* — 2009; 1 (Suppl. 10): 26–28.
13. Groothuis J.R., Simoes E.A., Levin M.J. et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1993; 329: 1524–30.
14. Simoes E.A., Sondheimer H.M., Top F.H. et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group // *J. Pediatr.* — 1998; 133: 492–9.
15. 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. MEDI-493 Study Group // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1998; 17: 110–15.
16. Saez-Llorens X., Castano E., Sanchez P. et al. Phase I/II, open-label multi-dose escalation trial of a humanized respiratory syncytial virus (RSV) monoclonal antibody (MEDI-493) administered intramuscularly (IM) in high-risk children. Presented at the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September–October 1997; Toronto, Canada. Abstract H-89.
17. The 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: 531–7.
18. Meissner H.C., Welliver R.C., Chartrand S.A. et al. 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: 223–31.
19. Feltes T.F., Cabalka A.K., Meissner H.C. et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease // *J. Pediatr.* — 2003; 143: 532–40.
20. Sorrentino M., Powers T. Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. The Palivizumab Outcomes Study Group // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2000; 19: 1068–71.
21. Palivizumab Outcomes Study Group. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000–2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry // *Pediatr. Pulmonol.* — 2003; 35: 484–9.
22. Cohen A.H., Sorrentino M., Powers T. Effectiveness of Palivizumab for preventing serious RSV disease // *J. Respir. Dis.* — 2000; 2: 30–32.
23. Lacaze-Masmonteil T., Roze J.C., Fauroux B. French Pediatricians' Group of Sunagis Patients' Name-Based Programs. Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with palivizumab as RSV prophylaxis // *Pediatr. Pulmonol.* — 2002; 34: 181–8.
24. Pedraz C., Carbonell-Estrany X., Figueras-Aloy J. et al. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003; 22: 823–7.
25. Grimaldi M., Gouyon B., Sagot P. et al. Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age < or 30 weeks without bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Pulmonol.* — 2007; 42: 189–92.
26. Cohen S.A., Zanni R., Cohen A. et al. Palivizumab use in subjects with congenital heart disease: results from the 2000–2004 Palivizumab Outcomes Registry // *Pediatr. Cardiol.* — 2008; 29: 382–7.
27. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections // *Pediatrics.* — 2003; 112: 1442–6.
28. Chechia P., Nalysnyk L., Fernandes A. Mortality and Morbidity Among High-Risk Premature Infants Receiving Palivizumab Prophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis». PAS 2009, Baltimore, Publication 5524.431.
29. Speer M.E., Fernandes C.J., Boron M. et al. Use of Palivizumab for prevention of hospitalization as a result of respiratory syncytial virus in infants with cystic fibrosis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2008; 27: 559–61.
30. Giebels K., Marcotte J.E., Podoba J. et al. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* — 2008; 43: 169–74.
31. Georgescu G., Chemaly R. Palivizumab: where to from here? // *Expert Opin. Biol. Ther.* — 2009; 9 (1): 139–147.
32. Synagis Official FDA information, side effects and uses. www.drugs.com/pro/synagis.html.