

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, И.В. Давыдова¹, Т.В. Турти¹, И.А. Беляева¹, В.В. Алтунин¹¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова³ Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Современные возможности иммунопрофилактики тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с последствиями перинатальной патологии

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела новых технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья 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: 25.05.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

К группе риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции относятся недоношенные дети, рожденные до 35-й нед гестации включительно, а также дети до 2 лет с бронхолегочной дисплазией или гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. Мировой опыт показывает, что сезонная иммунопрофилактика тяжелого течения РСВ-инфекции паливизумабом у этих больных позволяет уменьшить частоту госпитализации и проведения реанимационных мероприятий, а также снизить число летальных исходов. В статье представлены собственные данные клинико-лабораторной и инструментальной оценки эффективности и безопасности применения паливизумаба на конкретных клинических примерах.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, острая респираторная вирусная инфекция, недоношенность, бронхолегочная дисплазия, врожденные пороки сердца, паливизумаб.

ВВЕДЕНИЕ

Исторически сложившаяся профилактическая направленность в отечественной педиатрии на современном этапе приобретает новое звучание. На государственном уровне принимаются решения по улучшению качества

жизни детского населения, снижению заболеваемости и детской смертности путем внедрения новых эффективных технологий для оказания профилактической и лечебно-диагностической помощи, а также реабилитации [1]. Важным аспектом этой работы является

L.S. Namazov-Baranova^{1, 2, 3}, I.V. Davydova¹, T.V. Turti¹, I.A. Belyaeva¹, V.V. Altunin¹¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow² I.M. Sechenov First Moscow State University³ N.I. Pirogov Russian State Medical University

Modern potentialities of immunoprophylaxis of severe course of the respiratory syncytial viral infection in children with the consequences of perinatal pathology

To a risk group of a heavy course of the respiratory syncytial viral (RSV) infection could be ascribed preterm infants, born before the 35th week of gestation inclusive, as well as children under 2 years old with the bronchopulmonary dysplasia or hemodynamically significant congenital heart defects. World experience shows that the seasonal immunoprophylaxis against RSV-infection with palivizumab in these patients enables to reduce the frequency of hospitalization and resuscitation measures, as well as to decrease the number of deaths. The article presents authors' clinical and laboratory data and instrumental evaluation of the efficacy and safety of palivizumab on specific clinical examples.

Key words: respiratory syncytial virus, acute respiratory viral infection, prematurity, bronchopulmonary dysplasia, congenital heart defects, palivizumab.

усовершенствование иммунопрофилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте в соответствии с современными технологическими возможностями. Пристальное внимание уделяется состоянию здоровья детей первого года жизни и раннего возраста.

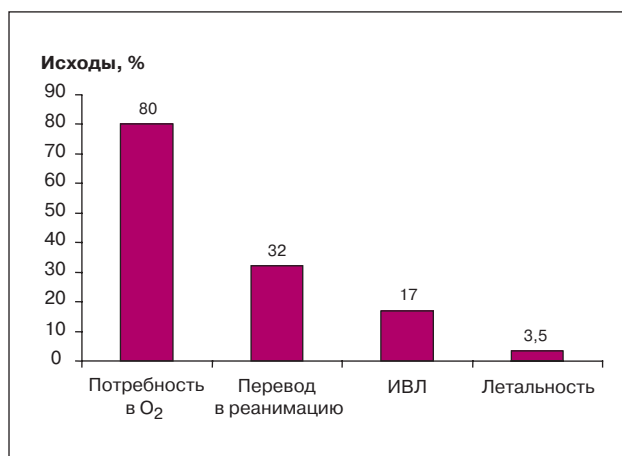
На современном этапе респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) считается наиболее частой причиной тяжелого течения инфекционно-воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей у детей раннего возраста, преимущественно бронхолитов и пневмоний. В этой возрастной группе РСВ является ведущей причиной госпитализации по поводу данных заболеваний во время эпидемического сезона респираторных инфекций. Данные Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют о том, что РСВ-инфекция — причина, по меньшей мере, четырех миллионов смертей в год у детей до 5 лет во всем мире [2]. Кроме того, РСВ не вызывает формирование стойкого иммунного ответа, что приводит к частому реинфицированию [3]. Особенно тяжело РСВ-обусловленные респираторные заболевания протекают у недоношенных детей на фоне несовершенного иммунного ответа и морфофункциональных особенностей респираторного тракта. Показано, что наиболее уязвимыми в этом отношении являются дети первого полугодия жизни, рожденные до 35-й нед гестации [4]. Помимо этого, к группе риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции относятся дети первых двух лет жизни с бронхолегочной дисплазией (БЛД) и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (ВПС). Известно, что риск госпитализации по поводу тяжелого течения РСВ-инфекции в первые 6 мес жизни возрастает у недоношенных детей в 2 раза. Дети с ВПС на фоне респираторно-синцитиальной вирусной инфекции госпитализируются в 3 раза, а дети с БЛД — в 13 раз чаще, чем доношенные дети, не имеющие хронической кардиореспираторной патологии [5, 6].

В группах риска по тяжелому течению РСВ-инфекции на первом месте находятся дети с БЛД, у которых 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, 80% детей возвращаются к дополнительной оксигенации на фоне тяжелого течения РСВ-инфекции; 32% — нуждается в реанимационных мероприятиях; 3,5% — умирает [7] (рис. 1). 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 [8]. Некоторые исследователи относят к группе риска по тяжелому течению РСВ-инфекции детей с муковисцидозом и первичными иммунодефицитными состояниями [9, 10]. По данным ряда зарубежных авторов, практически каждый ребенок до двух лет жизни оказывается инфицированным РСВ [11] (клинический случай 1).

Клинический случай 1. Больной Б., дата рождения — 09.11.07 г.

Ребенок у женщины 32 лет от 3-й беременности, протекавшей на фоне гнойного лимфаденита у матери в 1-м

Рис. 1. Степень тяжести и исходы РСВ-инфекции у больных с БЛД [7]



триместре, ОРВИ и угрозы прерывания во 2–3-м триместрах. Роды 2, преждевременные (34–35-я нед гестации), путем экстренного кесарева сечения через 14 ч после излития околоплодных вод на фоне вторичной слабости родовой деятельности. Пятикратное обвитие пуповины вокруг шеи ребенка. Вес при рождении — 1860 г, длина — 43 см. Оценка по шкале Апгар — 4/5 баллов. С рождения проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в течение нескольких часов, затем дополнительная оксигенация через кислородную палатку. В течение первого месяца жизни находился на 1-м этапе выхаживания с диагнозом «Церебральная ишемия 1-й степени, синдром мышечной дистонии, синдром гипервозбудимости. Пневмопатия. Отечный синдром. Внутритрунная гипотрофия. Конъюгационная желтуха. Анемия. Недоношенность 34 нед». Получал антибиотикотерапию, дважды — переливания эритроцитарной массы.

В 2 мес жизни получал стационарное лечение по месту жительства по поводу острого бронхита; хрипы в легких сохранялись после выписки. В 4 мес жизни — повторная госпитализация в ДКБ № 9 с признаками дыхательной недостаточности (ДН). Диагноз: «Острая двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН 2-й степени. Бронхолегочная дисплазия? Последствия перинатального поражения ЦНС». На фоне положительной динамики в состоянии ребенка сохранялись аускультативные изменения в виде распространенных мелкопузырчатых хрипов в легких. При обследовании были исключены иммунодефицитное состояние, муковисцидоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, бронхиальная астма.

В 5-месячном возрасте обследован в отделении пульмонологии НЦЗД РАМН, где проведена дифференциальная диагностика между врожденным пороком развития легких и тяжелым течением бронхолегочной дисплазии. Бронхолегочная дисплазия была исключена. Предположен интерстициальный характер поражения легких на фоне аспирационного синдрома. Назначение метилпреднизолона во время очередной госпитализации в ДКБ № 9 привело к временному улучшению состояния. За период шести госпитализаций на первом году жизни, связанных с дыхательной недостаточностью на фоне хронического воспалительного процесса в легких неясной

этиологии, получил массивную антибиотикотерапию препаратами резерва, ко-тримоксазол, гормональную терапию (ингаляционные и пероральные кортикостероиды), противогрибковые препараты, бронходилататоры; неврологическое лечение, симптоматические средства — без существенного клинического эффекта.

На первом году жизни трижды проведена компьютерная томография грудной клетки (в 5, 8 и 11 мес жизни), достоверных данных за порок развития бронхолегочной системы не выявлено. В 11-месячном возрасте госпитализирован в отделение торакальной хирургии ДКБ № 13 для проведения диагностической биопсии легких. В связи с выявленным гастроэзофагеальным рефлюксом там же была проведена лапароскопическая гастропункция.

В возрасте 1 года жизни (20.11.08) проведена торакоскопическая биопсия легкого. Заключение гистологического исследования биоптата: интерстициальная пневмония с образованием симпластов и сосочковых разрастаний эпителия бронхов. **Нельзя исключить РС-вирусную пневмонию.**

Альтернативные гистологические исследования проводились в НИИ пульмонологии и РГМУ. К единому мнению независимые эксперты не пришли; было рекомендовано исключить наличие гистиоцитоза X, врожденной кистозной аденоматоидной мальформации, синдрома Вильямса–Кемпбелла, X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома (синдромов Пуртильо, Дункана). Рекомендовано генетическое обследование для исключения специфических мутаций.

Ребенку проведен повторный курс лечения Метипредом и преднизолоном с положительным клиническим эффектом, продолжены ингаляции Пульмикорта и Вентолина. На втором году жизни неоднократно госпитализировался в отделение иммунопатологии ДКБ № 9 в связи с дыхательной недостаточностью на фоне обострения бронхолегочного процесса, получал антибиотикотерапию, противогрибковые препараты, ингаляции будесонида, переливания 5% раствора альбумина. Последняя госпитализация — в октябре 2009 г. на фоне присоединения ОРВИ. При поступлении: фебрильная лихорадка, дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром. В связи с неэффективностью проводимой терапии (цефтриаксон, азитромицин, цефепим, ко-тримоксазол, флуконазол, метилпреднизолон, будесонид, Беродуал, симптоматические средства) 13.10.09 г. переведен в отделение реанимации на фоне нарастания сердечно-легочной недостаточности, гипоксических судорог. В связи с явлениями постгипоксического отека мозга и альвеолярного отека легких, подтвержденного рентгенологически, переведен на ИВЛ. Несмотря на проведение активных реанимационных мероприятий, с 18.10.09 г. отмечено нарастание полиорганной недостаточности, появление геморрагического и кишечного синдромов. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии и подозрением на вирусный компонент воспалительного процесса носоглоточные смывы отправлены на исследование в НИИ эпидемиологии РАМН. Результат, полученный методом полимеразной цепной реакции, на РНК вируса гриппа А, А/Н1N1/CA/2009 (свиной грипп) — отрицательный. Посевы крови, смывов со слизистой носа и зева, ликвора — отрицательные. Латекс-тест кала на рото- и аденови-

русы — отрицательный. Исследование сыворотки крови на аспергиллез — отрицательное; мазок из зева на пневмоцистоз, микоплазмоз, хламидиоз — отрицательный; повторно посев из интубационной трубки — отрицательный. Кровь на пневмослайд (IgM) от 16.10.09 г. — отрицательный, **антитела IgG к РС-вирусу — тест положительный.** Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, 23.10.09 г. на фоне падения сердечной деятельности констатирована смерть. Вскрытие по религиозным причинам не проводилось.

Таким образом, в связи с отсутствием патологоанатомического заключения, уточнить характер патологического бронхолегочного процесса не представляется возможным. Независимые гистологические исследования биоптата легочной ткани в четырех патологоанатомических отделениях Москвы содержат 4 вероятных варианта морфологических изменений легочной ткани. Хочется обратить внимание, что два независимых эксперта делают акцент на вирусном компоненте воспалительного процесса в легких. В одном случае даже высказывается предположение о РС-вирусном характере заболевания. Эти, а также клиничко-анамнестические данные (стойкий бронхообструктивный синдром с волнообразным течением, резистентность к антибиотикотерапии и гормональному лечению, рентгенологические признаки облитерирующего бронхолита), и, конечно же, IgG-антитела к респираторно-синцитиальному вирусу позволяют предположить персистирующее течение РСВ-инфекции у больного.

Эпидемическая ситуация в отношении РСВ-инфекции в регионах Российской Федерации (РФ), характеризующихся умеренным климатом, где проживает большинство населения страны, сопоставима с общеευропейскими данными. Так, в проспективном многоцентровом исследовании, проведенном в РФ в эпидемический сезон 2008–2009 гг., на основании тестирования носоглоточных смывов на РСВ экспресс-методом (иммунохроматография) у 519 детей до 2-летнего возраста, госпитализированных по поводу инфекций нижних дыхательных путей, положительные результаты были получены у 197 (38%) [12]. При анализе течения РСВ-инфекции у этих больных выявлены следующие факторы риска госпитализации, согласующиеся с данными мировой литературы: мужской пол, низкий вес при рождении (меньше 10 перцентиля), прекращение грудного вскармливания после 2 мес, календарный возраст менее 6 мес на момент развития РСВ-инфекции, контакт в семье с детьми школьного возраста, посещение детского сада, пассивное курение, высокая скученность населения в доме [13, 14]. Кроме того, вероятность госпитализации детей, родившихся незадолго до начала эпидемического сезона РСВ-инфекции или во время сезона, значимо выше, чем у детей, родившихся в другое время года [13, 15]. Проведенное исследование показало, что РСВ являлся основным этиологическим фактором, способствовавшим госпитализации по поводу инфекций нижних дыхательных путей в РФ с октября 2008 по апрель 2009 г. [12].

Эпидемиологические исследования, проведенные в 3 регионах РФ (Москва, Санкт-Петербург, Томск) в сентябре 2008 — апреле 2009 г., определили эффективные сроки проведения профилактических мероприятий и обосновали необходимость принятия мер по контро-

лю РСВ-инфекции, включая профилактику РСВ у детей с высоким риском тяжелого течения заболевания.

Разработанные ранее вакцины против РСВ-инфекции оказались недостаточно эффективными [16]. Действенной альтернативой стало проведение пассивной иммунизации путем применения паливизумаба, представляющего принципиально новый класс препаратов, — гуманизированных моноклональных антител IgG, специфичных к белку слияния (белок F) РС-вируса с выраженным нейтрализующим и ингибирующим действием на штаммы РСВ подтипов А и В. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышиных (5%) последовательностей, принадлежащих к фармакологическому классу иммуноглобулинов. На сегодняшний день — это единственный препарат для специфической иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей высокого риска заражения:

- в возрасте до 6 мес, рожденных на 35-й нед беременности и ранее;
- в возрасте до 2 лет, нуждавшихся в лечении по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 мес;
- в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца.

Паливизумаб (Синагис) зарегистрирован в Российской Федерации 16.02.2010 и представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения во флаконах по 50 и 100 мг. Препарат назначается из расчета 15 мг/кг массы тела ребенка, вводится 1 раз в месяц, 5 раз в течение эпидемического сезона. Регистрационный номер ЛСР- 001053/10 [17].

Паливизумаб более 10 лет с успехом применяется в 50 странах мира. За это время профилактические инъекции получили более 400 тыс. детей. Эффективность и безопасность паливизумаба доказана 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 и детей с БЛД и на 45% — среди детей с врожденными пороками сердца (ВПС) по сравнению с группой плацебо. Кроме того, у пациентов, получавших паливизумаб, регистрировали достоверное уменьшение количества дней РСВ-госпитализации, в том числе с необходимостью дополнительного кислорода, общего количества дней и/или частоты РСВ-госпитализации в отделении интенсивной терапии. Частота побочных эффектов в группе паливизумаба не отличалась от группы плацебо, что свидетельствует о безопасности и хорошей переносимости препарата у недоношенных, детей с ВПС и БЛД [18, 19]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что тяжелый РСВ-бронхиолит, перенесенный на первом году жизни, значительно повышает риск развития бронхиальной астмы в более позднем детском возрасте [20]. Предотвращение РСВ-инфекций с помощью паливизумаба влияет на этот значимый фактор риска развития бронхиальной астмы.

Мультицентровое исследование безопасности и эффективности применения паливизумаба для профилактики РС-вирусной инфекции у 100 детей с высоким риском

тяжелого течения заболевания, проведенное в 3 регионах РФ в течение одного эпидемического сезона (с ноября 2009 по апрель 2010 г.), позволило прийти к выводу о необходимости использования препарата у таких пациентов. В исследовании преобладали дети с бронхолегочной дисплазией (46), причем 8 из них родились до 35-й нед гестации, т.е. имели дополнительный фактор риска тяжелого течения РСВ-инфекции. Кроме того, недоношенность (до 35-й нед гестации включительно) как единственный фактор риска отмечался у 24 детей, в сочетании с гемодинамически значимым врожденным пороком сердца — у 1 ребенка в изучаемой группе. Результаты исследования показали высокую эффективность применения паливизумаба у всех детей, получивших 3–5-кратное введение препарата в эпидемический сезон (94 ребенка). Не было зарегистрировано ни одной госпитализации по причине РСВ-инфекции в этот период. Тестирование на РСВ у 6 больных, госпитализированных по поводу заболеваний органов дыхания в течение указанных 6 мес наблюдения, было отрицательным. За этот же период отмечено только 3 нежелательных явления (по одному случаю), вероятно, связанных с исследуемым препаратом: ринит и острый интермиттирующий ринит — у 1 пациента и атопический дерматит — у другого [21].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности паливизумаба у детей с риском тяжелого течения РСВ-инфекции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В отделении восстановительного лечения детей с последствиями перинатальной патологии (ОВЛД ПП) НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН на протяжении двух эпидемических сезонов (ноябрь 2009 — апрель 2010 г. и ноябрь 2010 — апрель 2011 г.) проводилась пассивная иммунизация паливизумабом 19 детей из группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции. Среди пациентов преобладали мальчики (13), что связано с преимущественным формированием БЛД у лиц мужского пола [22]. Практически все дети родились недоношенными (17), гестационный возраст колебался от 25 до 36 нед, масса тела при рождении — от 890 до 2350 г. Преобладали дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (14). Два рожденных в срок ребенка массой тела 3300 и 3120 г сформировали БЛД доношенных после аспирации меконияльных вод в родах, у одного из них частые обострения заболевания поддерживались выраженным гастроэзофагеальным рефлюксом. Респираторная поддержка в виде искусственной вентиляции легких и спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением в дыхательных путях (ИВЛ + СДППД) при рождении была показана 18 из 19 пациентов в связи с признаками дыхательной недостаточности. ИВЛ более 3 сут (от 4 до 52) и кислородозависимость имели 16 детей в возрасте 28 сут жизни и старше, сформировавших бронхолегочную дисплазию, из них классическая форма заболевания диагностирована у 9, а новая форма — у 7. Не сформировали БЛД 3 ребенка, которым иммунопрофилактика против РСВ-инфекции проводилась по критерию недоношенности до 35-й нед гестации. Один пациент получал пассивную иммунизацию паливизумабом с 5-месячного возраста

та, находясь в группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции по всем трем критериям: недоношенность до 35-й нед гестации, классическая форма бронхолегочной дисплазии с частыми обострениями заболевания и гемодинамически значимый врожденный порок сердца (клинический случай 2). Все дети имели сопутствующую патологию в виде последствий перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза (100%), задержку физического и психомоторного развития (82%), функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (52%), ретинопатию недоношенных (82%), рахит (100%). Клиническая характеристика больных и респираторная заболеваемость в течение двух эпидемических сезонов представлены в табл.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент начала пассивной иммунизации средний возраст пациентов с БЛД составил в среднем $9,9 \pm 4,2$ мес; 3 пациента с высоким риском тяжелого течения РСВ-инфекции на фоне недоношенности до 35 нед гестации получали иммунопрофилактику паливизумабом с 2 мес жизни.

Подавляющее большинство детей (14) получило 4–5 доз препарата в течение эпидемического сезона; 3 ребенка, начавшие пассивную иммунизацию против РСВ-инфекции в середине сезона, получили по 3 дозы паливизумаба. Двоим детям после однократного введения препара-

та иммунопрофилактика была прекращена по причинам, не связанным с медицинскими показаниями.

Во время первого эпидемического сезона (ноябрь 2009 — апрель 2010 г.) в случае заболевания ребенка ОРВИ проводилось тестирование носоглоточных смывов на РСВ при помощи иммунохроматографического экспресс-метода QuickStripe RSV (Savyon Diagnostics Ltd, Ashdod, Израиль). Во время второго эпидемического сезона (2010–2011 гг.) тестирование носоглоточных смывов на вирусы проводилось в случае присоединения острой респираторной вирусной инфекции с помощью стандартной реакции иммунофлуоресценции. У всех детей, получавших иммунопрофилактику паливизумабом на протяжении двух сезонов, тесты на РСВ были отрицательными.

Как уже упоминалось, в группу для проведения пассивной иммунизации против РСВ включались дети с БЛД, требовавшие терапии по поводу обострений заболевания в течение полугода до начала применения паливизумаба. На фоне проведения иммунизации тяжелых обострений бронхолегочного процесса не зарегистрировано, 7 из 16 детей с БЛД не имели обострений заболевания вообще, у 1 ребенка с БЛД доношенных активность воспаления в бронхах поддерживалась микроаспирационным процессом на фоне гастроэзофагеального рефлюкса. Кроме того, отмечено отсутствие тяжелых обострений БЛД у детей, получивших паливизумаб в первый эпидемический сезон, и во время второго сезона.

Таблица. Клиническая характеристика и заболеваемость ОРВИ в течение эпидемических сезонов (2009–2010, 2010–2011 гг.) пациентов ОВЛД ПП, относящихся к группе риска тяжелого течения РСВ-инфекции

№	Пол	Срок гестации (нед)	Масса при рождении (г)	ИВЛ + СДППД (сут)	БЛД	Кратность введения Синагиса 15мг/кг в/м	Возраст начала иммунизации (мес)	ОРВИ	Тест на РСВ (+/-)
1	Жен	36	2150	5	+	5	14	–	–
2	Муж	30	1580	3	+	4	10	1	–
3	Муж	33	2350	–	–	4	2	1	–
4	Жен	39	3120	7	+	5	15	2	–
5	Муж	28	1140	13	+	5	16	1	–
6	Муж	28	1190	1	–	4	2	1	–
7	Муж	29	1420	9	+	5	8	1	–
8	Муж	40	3300	28	+	5	16	1	–
9	Муж	29	1080	21	+	1	22	–	–
10	Жен	27	890	52	+	3	11	–	–
11	Муж	30	950	10	+	4	20	–	–
12	Муж	27	940	25	+	5	8	2	–
13	Жен	30	1490	13	+	4	5	3	–
14	Муж	28	950	11	+	1	16	–	–
15	Муж	32	1360	4	БЛД + ВПС	5	5	1	–
16	Жен	27	920	44	+	3	7	–	–
17	Муж	33	1250	14	+	3	12	1	–
18	Муж	25	990	32	+	4	9	–	–
19	Жен	30	1420	20	–	4	2	1	–

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; СДППД — спонтанное дыхание с положительным давлением в дыхательных путях; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВПС — врожденный порок сердца; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

Все пациенты, находившиеся под наблюдением при проведении пассивной иммунизации против РСВ-инфекции, были полностью клинически обследованы, включая компьютерную томографию грудной клетки в состоянии естественного сна на мультиспиральном компьютерном томографе Light Speed 16 (General Electric, США) и флоуметрию спокойного дыхания на младенческом пневмотахографе MasterScreen (VIASYS Healthcare GmbH, Германия) в состоянии естественного сна. Для дополнительной оценки состояния ребенка нами использовалась пульсоксиметрия (прибор MIROxi, Formed, Италия). Использование высокотехнологичных методов обследования позволило нам контролировать динамику структурных изменений и функциональное состояние респираторной системы для выявления бронхообструктивного синдрома, не определяющегося при аускультации. В качестве иллюстрации эффективности и безопасности пассивной иммунизации паливизумабом представлен клинический случай ребенка Ш., входившего в группу высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции по всем трем определенным критериям (см. клинический случай 2).

Клинический случай 2. Больной Ш., дата рождения — 04.05.10 г.

Ребенок у женщины 27 лет, страдающей атопическим дерматитом, пищевой аллергией, от 1-й беременности, протекавшей с тяжелым гестозом в 3-м триместре, угрозой прерывания и частичной отслойкой низко расположенной плаценты. Роды путем экстренного кесарева сечения на 32–33-й нед гестации. Масса тела при рождении — 1360 г, рост — 40 см, оценка по шкале Апгар — 5/7 баллов. С рождения на ИВЛ в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью на фоне респираторного дисстресс-синдрома, в первые сутки жизни трехкратно введен Куросурф в дозе 100 мг/кг. В возрасте 4 сут был переведен на самостоятельное дыхание. Кислородозависимость сохранял до 2 мес жизни, сформировал бронхолегочную дисплазию. С рождения отмечался грубый систолический шум во всех точках, консультирован кардиохирургом, установлен диагноз: «Перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) 5 мм, недостаточность кровообращения 2А степени». В возрасте 15 сут жизни начата терапия дигоксином из расчета 0,00001 г/кг в сут. В 1,5 мес перенес экстренное грыжесечение по поводу ущемления пахово-мошоночной грыжи справа, в 2 мес — обострение бронхолегочной дисплазии на фоне ОРВИ, потребовавшее госпитализацию по месту жительства.

Наблюдается в НЦЗД РАМН с 2,5 мес жизни, первая госпитализация в ОВЛД ПП для обследования и восстановительного лечения — в октябре 2010 г. в возрасте 5 мес. При поступлении: состояние тяжелое, стабильное. Правильного телосложения, пониженного питания. Вес — 4700 г (ниже 3 перцентиля), длина — 59,5 см, окружность головы — 40,5 см, окружность груди — 34,5 см. Кожные покровы бледные с мелкоточечной сыпью, периоральный цианоз, периорбитальная и периферическая пастозность. Гипотермия, гипергидроз стоп и ладоней. Зев спокойный. Носовое дыхание свободное. Большой родничок — 2,0×2,0 см, края податливы. Нижняя апертура грудной клетки развернута. Рахитические четки. Умеренное втяжение уступчивых мест грудной клетки при дыхании. В легких дыхание проводится неравномерно, с жестким

оттенком, хрипы на момент осмотра не выслушиваются, выдох удлиннен. ЧД — 28–34 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, грубый систолический шум во всех точках, ЧСС — 128–144 в мин. АД — 80/40 мм рт. ст. Язык чистый. Признаки прорезывания нижних резцов. Срыгивает и поперхивается редко. Живот мягкий, безболезненный, не вздут. Печень — +2,5+3,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка — у края реберной дуги. Увеличение левой половины мошонки за счет гидроцеле. Справа яичко в мошонке отсутствует. Стул неустойчивый, чередование запоров и поносов. Дизурии нет. Неврологический статус: На осмотр реагирует адекватно. Фиксирует взгляд, следит за игрушкой. Непостоянный симптом Грефе. В положении на животе голову держит неуверенно. Мышечный тонус диффузно снижен (S = D). Сухожильные рефлексы оживлены. Патологических знаков нет. При вертикализации опоры нет, перекрест в области нижних третей голеней. Поворачивается на бок произвольно. Улыбается, гулит. Сон спокойный.

Результаты обследования

1. Клинический анализ крови: без особенностей.
2. ЭЭГ: легко дезорганизованный паттерн ЭЭГ-сна. Межзональная дифференцировка ослаблена. Признаки дисфункции срединных структур. Типичной эпилептической активности нет, грубых очаговых изменений нет.
3. УЗИ головного мозга: незначительное расширение боковых и третьего желудочков, структурных изменений не выявлено, тонус мозговых сосудов не изменен.
4. ЭКГ: нормальное положение электрической оси сердца, резкая аритмия на фоне миграции водителя ритма в миокард правого предсердия, умеренные нарушения процесса реполяризации желудочков.
5. Эхо-КГ: ВПС — перимембранозный ДМЖП 5 мм без признаков объемной перегрузки правых отделов и повышения давления в малом круге, полости сердца не расширены, стенки не утолщены. Фракция изгнания — 65%. Ствол легочной артерии — 11 мм, регургитация. Клапаны не изменены.
6. Компьютерная томография грудной клетки от 1.11.10 г. (исследование без задержки дыхания): определяется гиперинфляция по передним отделам легких, неравномерность пневматизации легочной ткани с участками долькового вздутия с обеих сторон. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Бронхососудистый рисунок усилен, деформирован за счет транспульмональных тяжей, больше слева. Стенки бронхов утолщены, просветы свободны, не деформированы. Плевральные листки четкие, жидкости в плевральных полостях и в полости перикарда не выявлено. Заключение: КТ-признаки бронхолегочной дисплазии среднетяжелого течения, 8 баллов по шкале оценки степени тяжести БЛД (рис. 2).
7. Флоуметрия спокойного дыхания: вогнутый тип кривой «поток–объем». Бронхообструктивные изменения на выдохе (рис. 3).

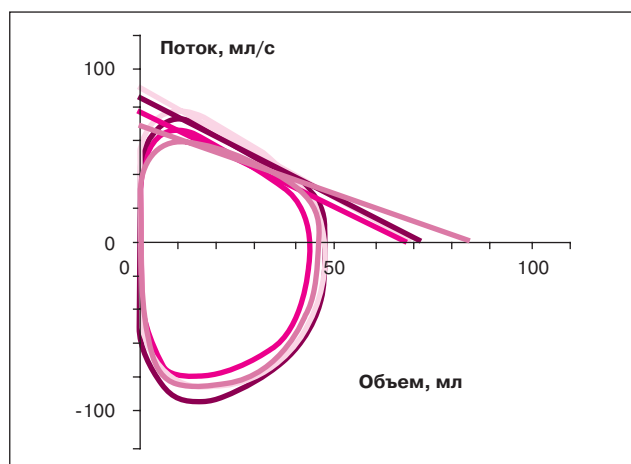
На протяжении всего периода наблюдения неоднократно консультирован неврологом, кардиологом, пульмонологом, офтальмологом, диетологом, ортопедом, физиотерапевтом, врачом ЛФК, психологом.

Диагноз в 5 мес жизни: «Бронхолегочная дисплазия, тяжелое течение, классическая форма, ремиссия. Врожденный

Рис. 2. Срез компьютерной томограммы грудной клетки ребенка Ш. в возрасте 5 мес



Рис. 3. Кривая «поток–объем» ребенка Ш. в возрасте 5 мес



порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки) 5 мм. Сердечно-легочная недостаточность 1-й степени». Сопутствующий диагноз: «Последствия перинатального поражения ЦНС. Задержка физического и психомоторного развития. Ангипатия сетчатки по дистоническому типу. Рахит 2-й степени, подострое течение, период разгара. Атопический дерматит, легкое течение, ремиссия. Водянка оболочек яичек слева. Крипторхизм справа. Состояние после грыжесечения справа. Недоношенность 32 нед». В течение 6 мес наблюдения ребенок получал комплексное лечение, включавшее базисную терапию Пульмикортом через небулайзер — по 500 мкг/сут до 7 мес жизни, сердечные гликозиды, диуретики, ноотропы, сосудистые препараты. С ноября 2010 по март 2011 г. получил курс пассивной иммунизации паливизумабом (№ 5) для профилактики тяжелого течения РСВ-инфекции; обострений БЛД на фоне лечения не отмечено. По поводу ДМЖП наблюдался кардиохирургом в детском отделении ИССХ им. А. Н. Бакулева; плановая терапия дигоксином и спиронолактоном завершена в 7-месячном возрасте, каптоприлом — в 8 мес. Закрытие ДМЖП отмечено в 10 мес. Дважды прошел курс восстановительного лечения (массаж и физиотерапия) в 8 и 10 мес.

К 1 году на фоне проведенного комплексного восстановительного лечения, включавшего пассивную иммунизацию паливизумабом против РСВ-инфекции, состояние ребенка улучшилось: расценивалось как среднетяжелое по основному заболеванию, стабильное. Правильного телосложения, пониженного питания. Вес — 7380 г, длина — 71 см, окружность головы — 43,5 см, окружность груди — 39 см. Кожные покровы бледные, пастозность под глазами — периодически. Зев спокойный. Носовое дыхание свободное. Большой родничок — 0,3×0,5 см, мембранозный. Нижняя апертура грудной клетки развернута. Втяжения уступчивых мест грудной клетки при дыхании не отмечается. В легких дыхание проводится равномерно, с жестким оттенком, хрипы на момент осмотра не выслушиваются. ЧД — 24–28 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, шум не выслушивается. ЧСС — 112–120 в мин. АД — 90–80/65–55 мм рт. ст. Язык чистый. Зубов 6. Живот мягкий, безболезненный, не вздут. Печень — +1,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка — у края реберной дуги. Стул регулярный, 1–2 раза в сут. Дизурии нет. Неврологический статус: На осмотр реагирует адекватно. Эмоционально контактен. Хорошо фиксирует взгляд, следит за игрушкой. Мышечная дистония, с преобладанием тонуса справа. Сухожильные рефлексы оживлены. Патологических знаков нет. Переворачивается на живот и на спину. Самостоятельно садится. Не встает. Стоит и ходит с поддержкой. Перекладывает игрушки. Улыбается, лепечет, играет с матерью. Сон не нарушен.

Диагноз основной в 1 год: «Бронхолегочная дисплазия, среднетяжелое течение, классическая форма, ремиссия. Врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки), закрытие. Недостаточность кровообращения 0».

Сопутствующие: «Последствия перинатального поражения ЦНС. Задержка физического и психомоторного развития. Рахит 2-й степени, реконвалесценция. Водянка оболочек яичек слева. Крипторхизм справа. Состояние после грыжесечения справа. Недоношенность 32 нед в анамнезе».

Проведение курса иммунопрофилактики паливизумабом позволило получить существенные положительные сдвиги в состоянии ребенка. Основными результатами лечения можно считать отсутствие обострений бронхолегочного процесса за последние полгода, нормализацию гемодинамики в малом круге кровообращения с закрытием дефекта межжелудочковой перегородки, положительную динамику в психомоторном и физическом развитии, прибавку массы тела на 2680 г за 6 мес. Педиатрический прогноз благоприятный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ мирового опыта применения паливизумаба, результатов мультицентровых исследований, проведенных в РФ в 2008–2010 гг., и собственные клинические данные приводят к заключению о необходимости применения препарата в группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции. Дети с бронхолегочной дисплазией и 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

Позвольте ребенку расти здоровым, чтобы осуществить мечты

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

Краткая инструкция по применению препарата Синагис®

Синагис® (паливизумаб). Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. В 1 флаконе содержится паливизумаб (активное вещество) 50 мг или 100 мг. **Регистрационный номер ЛСР-001053/10.** Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG_{1k}, 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 ($> 0,01\%$, $< 0,1\%$) отмечалось апноэ. Крайне редко ($< 0,01\%$) отмечались анафилаксия и крапивница. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Исследования по изуче-

нию взаимодействия паливизумаба с другими лекарственными средствами не проводились, в связи с чем до настоящего времени отсутствуют данные о подобном взаимодействии. Так как моноклональные антитела являются специфичными только в отношении РСВ, предполагается, что паливизумаб не должен препятствовать развитию иммунитета при вакцинации. **Особые указания.** Введение препарата Синагис® может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические, в связи с этим пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин, а помещение, в котором осуществляется введение препарата должно быть обеспечено средствами 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°С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников (не для пациентов).



СИНАГИС®
ПАЛИВИЗУМАБ

Abbott
A Promise for Life

ООО «ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ»

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

PR-RU-ABB-SYN-20 (09/10)

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. Эффективность пассивной иммунизации против РСВ-инфекции доказана многочисленными клиническими исследованиями за рубежом и подтверждена в условиях РФ. Включение иммунопрофилактики РСВ в комплексную терапию детей с последствиями перинатальной патологии позволяет повысить эффективность восстановительного лечения данной категории больных, поскольку отсутствие тяжелых вариантов течения респираторных заболеваний позволяет этим детям увеличивать темпы психомоторного и физического развития. Среди пациентов ОВЛД ПП НЦЗД РАМН в течение 2 эпидемических сезонов не отмечено ни одного случая лабораторно подтвержденной РСВ-инфекции у детей, получавших пассивную иммунизацию паливизумабом против данно-

го вируса в течение 3–5 мес. Небольшое число клинических наблюдений не позволяет делать окончательные выводы, но, возможно, речь идет не о профилактике тяжелого течения РСВ, а о предотвращении заболеваемости РСВ вообще у защищенных пациентов. Точнее можно будет сказать по мере накопления клинического материала.

Безопасность применения паливизумаба у детей группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции определена результатами мультицентровых исследований за рубежом, включавших большое количество пациентов. Среди наших больных также не отмечено побочных реакций, аллергических проявлений или 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 последствиями перинатальной патологии, оптимизирует качество жизни этих больных, предотвращает хронизацию бронхолегочных заболеваний и инвалидизацию пациентов. Применение паливизумаба (Синагиса) является необходимым для детей группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции и показано для всех регионов РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения). — Москва: Союз педиатров России, 2009. — С. 342–347.
2. 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.
3. Everard M. Diagnosis, admission, discharge // *Paediatr Respir Rev.* — 2009; 10 (Suppl. 1): 18–20.
4. 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.
5. 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.
6. Horn S.D., Smout R.J. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes // *J. Pediatr.* — 2003; 143: 133–141.
7. Navas G. et al. Improved outcome of RSV infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children // *J. Pediatr.* — 1992; 121: 348–354.
8. 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.
9. Meissner H.C. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003; 22: 40–45.
10. Fauroux B. Special populations // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2009; 10 (Suppl. 1): 21–22.
11. 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.
12. Tatochenko V., Uchaikin V., Gorelove A. et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children ≤ 2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study // *Clinical. Epidemiology.* — 2010; 2: 221–227.
13. 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): 815–820.
14. Rossi G.A., Medici M.C., Arcangeletti M.C. et al. Risk factors for severe RSV-induced low respiratory tract infection over four consecutive epidemics // *Eur. J. Pediatr.* — 2007; 166: 1267–1272.
15. 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): 806–814.
16. 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.
17. Синагис (инструкция по применению). Эбботт Лэбораториз С.А.
18. 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: 531–537.
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: 532–540.
20. 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: 386–392.
21. Turti T.V., Baibarina E.N., Degtiareva E.A. et al. Safety and efficacy of Palivizumab prophylaxis in infants at high risk of severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in the Russian Federation. — *Europaediatrics*, 2011. — P. 138–219.
22. American Thoracic Society Document. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003; 168: 365.