

Опыт пассивной иммунопрофилактики против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела

А.К. Миронова, И.М. Османов, А.С. Шарыкин

ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, Россия

Experience of passive immunoprophylaxis against respiratory syncytial viral infection in children born with very low and extremely low body weight

A.K. Mironova, I.M. Osmanov, A.S. Sharykin

Bashlyayeva Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

Введение. Одна из ведущих причин инфекций нижних дыхательных путей у недоношенных детей — респираторно-синцитиальный вирус. Эффективным способом профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции является пассивная иммунизация препаратом паливизумаб. Однако ее возможности и результаты у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, изучены недостаточно.

Цель исследования. Оценка эффективности пассивной иммунизации в профилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Характеристика детей и методы исследования. Изучены частота и тяжесть заболеваний органов дыхания у 450 пациентов, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела; 385 детей (1-я группа) получали препарат паливизумаб, 65 (2-я группа) — не получали. В обеих группах была одинаковая частота бронхолегочной дисплазии (68,8 и 69,0% соответственно).

Результаты. После введения паливизумаба осложнения не наблюдались; у 32 (8,3%) детей отмечались легкие катаральные явления без гипертермии, у 3 (0,8%) — местные кожные реакции. При наблюдениях до 9±1 мес в 1-й группе по сравнению со 2-й группой отмечена более низкая заболеваемость органов дыхания ($p=0,0002$), в том числе среднетяжелыми формами ОРВИ ($p=0,0078$); ни в одном случае причиной заболеваний не был респираторно-синцитиальный вирус. Во 2-й группе вирус был выявлен у 3 из 7 детей с тяжелым течением респираторной инфекции. Среди иммунизированных детей было меньше госпитализаций ($p=0,0175$), в том числе в отделения реанимации и интенсивной терапии ($p=0,0034$) и необходимости в антибактериальной терапии ($p=0,0045$). Риск повторных заболеваний в обеих группах был выше при бронхолегочной дисплазии с коморбидными состояниями.

Заключение. Детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении необходимо и возможно проведение пассивной иммунопрофилактики против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

Ключевые слова: глубоко недоношенные дети, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, бронхолегочная дисплазия, врожденные пороки сердца, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела, паливизумаб, реабилитация.

Для цитирования: Миронова А.К., Османов И.М., Шарыкин А.С. Опыт пассивной иммунопрофилактики против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 134–141. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-134-141

Introduction. The respiratory syncytial virus is one of the leading causes of lower respiratory tract infections in premature children. An effective way to prevent respiratory syncytial viral infection is passive immunization with palivizumab. However, its capabilities and results in children born with very low and extremely low body weight have not been sufficiently studied.

Objective. To evaluate the effectiveness of passive immunization in the prevention of respiratory syncytial viral infection in children born with very low and extremely low body weight.

Children characteristics and research methods. The authors studied the frequency and severity of respiratory diseases in 450 patients born with very low and extremely low body weight. 385 children (Group 1) received palivizumab, 65 children (Group 2) did not receive palivizumab. In both groups there was the same frequency of bronchopulmonary dysplasia (68,8 and 69,0%, respectively).

Results. There were no complications after palivizumab administration; 32 (8,3%) children had mild catarrhal phenomena without hyperthermia, 3 (0,8%) children had local skin reactions. During observation period up to 9±1 months the authors noted a lower incidence of respiratory diseases ($p=0,0002$) in Group 1 as compared with Group 2, including moderate forms of ARVI ($p=0,0078$); none of the children got sick due to the respiratory syncytial virus. In Group 2 the virus was detected in 3 out of 7 children with a severe respiratory infection. The immunized children were less likely to be hospitalized ($p=0,0175$), including in the intensive care unit and intensive care unit ($p=0,0034$) and to be prescribed antibiotic therapy ($p=0,0045$). There was the higher risk of recurrent diseases in both groups. The patients with bronchopulmonary dysplasia with comorbid conditions were at higher risk of recurrent diseases in both groups.

Conclusion. Children born with very low and extremely low body weight shall be given passive immunoprophylaxis against RSV infection.

Key words: deeply premature children, respiratory syncytial virus infection, bronchopulmonary dysplasia, congenital heart defects, very low body weight, extremely low body weight, palivizumab, habilitation.

For citation: Mironova A.K., Osmanov I.M., Sharykin A.S. Experience of passive immunoprophylaxis against respiratory syncytial viral infection in children born with very low and extremely low body weight. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(4): 134–141 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-134-141

Глубоко недоношенные дети представляют собой группу риска развития различных заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Одна из ведущих причин инфекций нижних дыхательных путей (бронхитов, бронхолитов, пневмоний) у них — респираторно-синцитиальный вирус [1]. Опасность данной инфекции особенно велика у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, более 70% из их числа страдают бронхолегочной дисплазией. Респираторно-синцитиальный вирус ведет к прогрессированию дыхательной недостаточности с тенденцией к снижению легочного резерва, усилению бронхиальной гиперреактивности, а также к усугублению морфологических изменений, характерных для бронхолегочной дисплазии. Все это сопровождается усилением бронхиальной обструкции за счет отека и гиперсекреции бронхов и бронхиол [2].

Среди других факторов риска важнейшим считаются гемодинамически значимые врожденные пороки сердца, при которых изменяется механика легких, имеется несоответствие объемов вентиляции и перфузии [3].

Так как лечение респираторно-синцитиальной инфекции не разработано, единственным вариантом является иммунизация детей в постнатальном периоде. Данное направление было внедрено уже более 8 лет назад в московском здравоохранении, а позже и в других регионах страны. В настоящее время в профилактике тяжелых форм инфекции используется принципиально новый класс препаратов, содержащих моноклональные антитела против респираторно-синцитиального вируса, к которым относится и паливизумаб — препарат, зарегистрированный в Российской Федерации в феврале 2010 г. для проведения пассивной иммунопрофилактики этой инфекции у детей групп риска. Безопасность и эффективность препарата была подтверждена в ряде клинических исследований и наблюдательных программ [4, 5]. В настоящее время показания к проведению иммунизации паливизумабом в Российской Федерации шире, чем во многих странах мира (табл. 1).

В России профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, проводится

у детей с высоким риском заражения. К этим категориям относятся:

- дети в возрасте до 6 мес, рожденные на 35-й неделе гестации или ранее;
- дети до 12 мес жизни, рожденные с массой менее 1250 г или до 28-й недели гестации;
- дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 мес (оксигенотерапия, ингаляционные глюкокортикоиды, бронходилататоры);
- дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (не оперированными или частично скорректированными, у которых наблюдается легочная гипертензия или существует потребность в терапии по поводу недостаточности кровообращения);
- дети с врожденными аномалиями дыхательных путей, генетической патологией, затрагивающей бронхолегочную систему, интерстициальными легочными заболеваниями, а также врожденной диафрагмальной грыжей — на основании консилиума специалистов, принимающих участие в лечении этих пациентов.

Исследования, посвященные необходимости, опасностям и результатам иммунизации у недоношенных детей с резко сниженной массой тела при рождении, существуют в ограниченном количестве.

Цель исследования: оценка эффективности иммунизации паливизумабом в профилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось в Центре восстановительного лечения детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, функционирующего на базе Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой (Москва). В 1-ю (основную) группу вошли 385 пациентов, родившихся с очень низкой (менее 1500 г) и экстремально низкой (менее 1000 г) массой тела и получивших курсы пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса препаратом паливизумаб в период с 2013 по 2020 г. Все дети относились к группе риска заражения. Иммунизацию проводили после окончания критического этапа нахождения в стационаре, перед ожиданием сезонного периода заболеваемости.

Во 2-ю группу (сравнения) включили 65 пациентов, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, но не получивших иммунизацию против респираторно-синцитиального вируса по причине отказа родителей. В 1-й группе было достоверно больше детей с очень низкой массой тела и врожденными пороками сердца. Структура

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Миронова Алена Константиновна — к.м.н., зав. центром восстановительного лечения детей до 3 лет Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0002-7864-5090
e-mail: lyona_85@mail.ru

Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., проф., глав. врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0003-3181-9601.

Шарыкин Александр Сергеевич — д.м.н., детский кардиолог Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-5378-7316.

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28.

врожденных пороков сердца в 1-й группе: открытый артериальный проток — у 21 ребенка, открытый артериальный проток + межпредсердное сообщение — у 12, межпредсердное сообщение — у 6, дефект межжелудочковой перегородки — у 8, гипертрофическая кардиомиопатия — у 4, аорто-легочные коллатерали — у 13, функционирующие фетальные коммуникации — у 3. В 47 (71%) случаях порок сердца сочетался с бронхолегочной дисплазией. Структура врожденных пороков сердца во 2-й группе: открытый артериальный проток — у 1 ребенка, дефект межжелудочковой перегородки — у 1. Остальные характеристики групп приведены в табл. 2.

Техника иммунизации. Первое введение препарата в 86,3% случаев осуществляли на втором этапе выхаживания (отделение для недоношенных детей); 13,7% детей были впервые иммунизированы в периоде наблюдения до 6 мес. Курс пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса продолжался амбулаторно. Схема применения состояла из 3–5 инъекций препарата, первая из которых выполнялась перед началом сезонного подъема заболеваемости, вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом, остальные — в течение сезона с интервалом 30 ± 5 дней. Паливизумаб вводили ежегодно в основном с октября по апрель.

Препарат разводили за 30 мин до предполагаемого введения. Во флакон, содержащий 50 мг паливизумаба, медленно добавляли 0,6 мл воды для инъекций и осторожно вращали флакон на протяжении 30 с.

Перед каждым введением дети были осмотрены педиатром, у родителей собирали анамнез о состоянии ребенка, в том числе в периоды между инъекциями, обращали внимание на изменения температуры тела, появление сыпи или других симптомов в течение 2 сут после последней иммунизации, а также на перенесенные вирусные инфекции с момента последней иммунизации. Перед инъекцией детям проводили термометрию, оценивали состояние кожных покровов и слизистых оболочек, измеряли частоту дыхания и сердечных сокращений за 1 мин в покое. Оценивали результаты общих анализов крови и мочи.

В отсутствие противопоказаний детям вводили паливизумаб внутримышечно из расчета 15 мг/кг массы в наружную поверхность бедра (1 или 2 инъекции в зависимости от дозы препарата согласно инструкции). После введения препарата пациенты находились под медицинским наблюдением не менее 30 мин.

Нежелательные явления, развивавшиеся у детей, после введения препарата оценивали начиная с введения первой дозы паливизумаба и до 30-го дня после

Таблица 1. Показания к иммунизации паливизумабом в странах Европы в зависимости от гестационного возраста детей
Table 1. Indications for palivizumab immunization in European countries depending on the gestational age of children

Страна	Недоношенность, нед		
	менее 28	28–32	32–37
Австрия	До 12 мес жизни	До 6 мес жизни при наличии дополнительных факторов риска	До 3 мес жизни при наличии факторов риска
Франция	До 12 мес жизни на момент начала сезона иммунизации	До 6 мес жизни на момент начала сезона иммунизации	Не рекомендуется
Германия	До 6 мес жизни на момент начала сезона иммунизации	До 6 мес жизни на момент начала сезона иммунизации при наличии 2 дополнительных факторов риска	
Греция	До 12 мес жизни на момент начала сезона иммунизации	До 6 мес жизни на момент начала сезона иммунизации	До 6 мес жизни на момент начала сезона иммунизации при наличии не менее 2 дополнительных факторов риска
Ирландия	До 12 мес жизни детям со сроком гестации до 30 нед		Не рекомендуется
Нидерланды	До 6 мес жизни на момент начала сезона иммунизации детям со сроком гестации до 32 нед		Не рекомендуется
Польша	До 12 мес жизни	До 6 мес жизни	С 33 нед гестации не рекомендуется
Швеция	До 6 мес жизни детям со сроком гестации до 26 нед	Не рекомендуется	
Швейцария, Англия	Не рекомендуется		
Россия	До 12 мес жизни	До 12 мес жизни	До 6 мес жизни на момент начала сезона иммунизации

введения последней дозы. Последующее наблюдение осуществлялось педиатром Центра восстановительного лечения ежемесячно. При возникновении клинических признаков инфекционных процессов в верхних или нижних дыхательных путях, гипертермии, отклонений в анализах крови и мочи дети осматривались внепланово. Средний срок наблюдения составил 9 ± 1 мес.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США). При нормальном распределении количественные данные представляли в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения SD ($M \pm SD$). Различия показателей оценивали соответственно по t-критерию Стьюдента или U-критерию Манна–Уитни и критерию Вилкоксона. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 3 представлены данные о числе иммунизированных детей с распределением по сопутствующей патологии за период с 2013 по 2020 г. Основное число детей во все периоды составили пациенты с бронхолегочной дисплазией (в среднем 68,8%). На втором месте находились дети с врожденными пороками сердца с недостаточностью кровообращения или потребовавшими оперативной коррекции (17,5%). Таким образом, у 86,3% контингента 1-й группы имелся повышенный риск заболевания респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией.

Значительное (в 2,47 раза) увеличение числа детей, иммунизированных паливизумабом в 2019–2020 гг., по сравнению с 2013–2014 гг. связано с более широкой информированностью медицинских работников и как следствие увеличением числа детей, направляе-

Таблица 2. Клиническая характеристика детей, прошедших курс пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса, и группы сравнения

Table 2. Clinical characteristics of children who passed the course of passive immunization against RSV and the comparison group

Показатель	1-я группа – иммунизированные паливизумабом ($n=385$)	2-я группа – сравнения ($n=65$)	p
Гестационный возраст, нед			
23–25	75 (19%)	5 (8%)	–
26–30*/26–29**	250 (65%)	25 (38%)	
31–34	60 (16%)	35 (54%)	
Масса при рождении		1	
ЭНМТ	225 (58,4%)	5 (23,1%)	0,0000
ОНМТ	160 (41,6%)	50 (76,9%)	0,0000
Число детей, перенесших ИВЛ	304 (79%)	53 (83%)	ns
Продолжительность искусственной вентиляции легких, дни	$17,4 \pm 16,8$	$17,4 \pm 15,3$	ns
Наличие БЛД перед началом иммунизации	265 (68,8%)	45 (69%)	0,1641
в том числе с эпизодами обострения на фоне РСВ	134 (50,5%)	35 (64%)	0,1001
Наличие ВПС	67 (17,5%)	2 (32%)	0,0022
Наличие легочной гипертензии	65 (17%)	10 (15%)	ns

Примечание. * – 1-я группа; ** – 2-я группа. БЛД – бронхолегочная дисплазия; ВПС – врожденный порок сердца; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОНМТ – очень низкая масса тела; РСВ – респираторно-синцитиальный вирус; ЭНМТ – экстремально низкая масса тела; ns – not significant (недостаточно).

Таблица 3. Количество иммунизированных детей, получивших курс препарата (более 3 инъекций) за период с 2015 по 2020 г. с распределением по годам и сопутствующей патологии

Table 3. The Number of immunized children who received a course of the drug (more than 3 injections) for the period from 2015 to 2020, with a distribution by year and comorbidities

Патология	2013–2014	2014–2015	2015–2016	2016–2017	2017–2018	2018–2019	2019–2020	Итого
Недоношенные	4 (12%)	6 (14%)	5 (11%)	6 (13%)	10 (19%)	9 (12%)	13 (14%)	53 (13,7%)
Недоношенные с БЛД	26 (72%)	30 (69%)	31 (70%)	33 (70%)	36 (69%)	53 (71%)	56 (63%)	265 (68,8%)
Недоношенные с ВПС	6 (16%)	7 (16%)	8 (18%)	8 (17%)	6 (12%)	12 (16%)	20 (22%)	67 (17,5%)
Всего	36	43	44	47	52	74	89	385 (100%)

Примечание. БЛД – бронхолегочная дисплазия; ВПС – врожденный порок сердца.

мых для продолжения курса иммунизации из лечебно-профилактических учреждений перед началом сезона. Кроме того, данный результат усиливался регулярно проводимой просветительской работой с родителями пациентов, находящихся в отделении патологии недоношенных детей или наблюдающихся в Центре восстановительного лечения. Важно также отметить увеличение количества курсовых введений паливизумаба у детей. Так, в настоящее время 99% пациентов получают полный курс препарата (5 инъекций), в то время как до 2015 г. полный курс иммунизации прошли только 65%.

Ни у одного ребенка не было зарегистрировано серьезных побочных реакций на введение препарата. У 32 (8,3%) детей в пределах одного месяца после иммунизации отмечались легкие катаральные явления, протекавшие без гипертермии, у 3 (0,8%) — гиперемия, отек и зуд в месте инъекции, что соответствовало частоте нежелательных явлений, указанной в инструкции по применению препарата.

Заболеемость на фоне иммунизации. За сезонные периоды (октябрь—апрель) у 32 (8,3%) детей, получающих иммунизацию паливизумабом, отмечались инфекции верхних дыхательных путей, протекавшие без гипертермии и проявлявшиеся в виде легких катаральных явлений (ринит, фарингит). В группе сравнения с подобными жалобами было 12 (18,4%; $p=0,0115$) детей. Все дети получали местное лечение, длительность заболевания составляла менее 5 дней, отклонения в состоянии здоровья носили незначительный

характер и не учитывались нами в структуре заболеваемости ОРВИ.

В 1-й (иммунизированной) группе заболевания органов дыхания с гипертермией были зафиксированы в 92 (23,9%) случаях (табл. 4), в том числе 25 (6,5%) детям потребовалось проведение антибактериальной терапии. В связи с тяжестью состояния 15 (3,9%) пациентов были госпитализированы, из них 2 (0,5%) — в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Основным фактором, способствующим заболеваниям, была бронхолегочная дисплазия (88% среди заболевших детей). При этом у 15 детей, по тяжести состояния находившихся на лечении в стационаре, наблюдалось сочетание бронхолегочной дисплазии с другими заболеваниями: у 6 (40%) — врожденные пороки сердца, у 4 (27%) — дефицит массы и гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, у 2 (13%) — осложненная ретинопатия, требовавшая неоднократного оперативного лечения с применением ингаляционного наркоза, и у 3 (20%) — вентрикулоперитонеальное шунтирование.

Средняя длительность ОРВИ у иммунизированных детей составила 9 ± 2 дня, пневмонии — 18 ± 3 дня. Бронхиальная обструкция полностью была купирована в среднем через 21 ± 4 дня после начала терапии. Летальные исходы не зарегистрированы. Всем детям из 1-й группы выполняли тест на респираторно-синцитиальный вирус, который в 100% случаев имел отрицательный результат.

Таблица 4. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций с гипертермией у детей, получающих иммунизацию против респираторно-синцитиального вируса, и у детей из группы сравнения

Table 4. Features of the course of acute respiratory viral infections with hyperthermia in children receiving immunization against RSV and in children from the comparison group

Течение заболевания	1-я группа (иммунизированные паливизумабом, $n=385$)	2-я группа (сравнения, $n=65$)	p
Всего заболевших	92 (23,9%)	30 (46%)	0,0002
ОРВИ (среднетяжелая форма течения)	39 (10%)	14 (21,5%)	0,0078
Наличие бронхообструкции с необходимостью ингаляционной терапии	30 (8%)	8 (12,3%)	0,2539
Пневмония	23 (6%)	8 (12,3%)	0,0646
Антибактериальная терапия	25 (6,5%)	11 (16,9%)	0,0045
Госпитализация	15 (3,9%)	7 (10,8%)	0,0175
в том числе в ОРИТ	2 (0,5%)	3 (4,6%)	0,0034
Число детей с ВПС	15 (16,3%)	2 (3%)	0,0090
из числа ВПС в исходной группе	22,3%	100%	0,0000
Число детей с БЛД	81 (88%)	21 (32%)	0,0000
из числа БЛД в исходной группе	30,5%	46,7%	0,0403
Число случаев диагностированной РСВ-инфекции	0	3 (4,6%)	0,0000

Примечание. Сочетание ВПС с БЛД отмечалось в 71% случаев в 1-й группе и в 100% случаев во 2-й группе. Жирным шрифтом выделены показатели, достоверно различающиеся между группами. ОРВИ — острая респираторно-вирусная инфекция; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВПС — врожденный порок сердца; РСВ — респираторно-синцитиальный вирус.

Заболеваемость в группе сравнения. В группе сравнения заболевания органов дыхания с гипертермией были зафиксированы в 30 (46%) случаях ($p=0,0002$), в том числе с необходимостью проведения антибактериальной терапии у 11 (17%) детей ($p=0,0045$). В связи с тяжестью заболевания госпитализированы 7 (10,8%) пациентов ($p=0,0175$), из них 3 (4,6%) — в отделение реанимации и интенсивной терапии ($p=0,0034$). Среди возможных факторов, способствующих заболеваниям в данной группе, можно выделить бронхолегочную дисплазию, которая была отмечена у 21 (32%) ребенка, при этом среди госпитализированных детей бронхолегочная дисплазия сочеталась в 1 (3,3%) случае с внутрижелудочковым кровоизлиянием III степени с постгеморрагической вентрикуломегалией, в 2 (6,6%) случаях — с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей, в 1 (3,3%) случае — с дакриоциститом на фоне непроходимости носослезного канала.

Длительность заболевания во 2-й группе практически не отличалась от таковой в 1-й группе — для ОРВИ она составила 10 ± 2 дня, для пневмонии — 18 ± 3 дня. Бронхиальная обструкция была купирована в среднем через 23 ± 4 дня после начала терапии.

Тест на респираторно-синцитиальный вирус, выполненный 7 детям с тяжелым течением заболевания, имел положительный результат в 3 случаях. Летальных исходов, связанных с респираторно-синцитиальным вирусом, ни в одной группе не зарегистрировано.

Обсуждение

Поражение органов дыхания у новорожденных и грудных детей в большинстве своем имеет вирусную этиологию, в том числе обусловленную респираторно-синцитиальным вирусом. У глубоко недоношенных детей он быстро приводит к клинической картине бронхоолита с катаральными явлениями, субфебрилитетом, цианозом, развитием дыхательной недостаточности, определяющей тяжесть состояния [6]. В большинстве случаев заболевание осложняется бактериальной суперинфекцией, проявляющейся пневмонией, инфекцией мочевыводящих путей, пиелонефритом. Общая продолжительность болезни в среднем колеблется от 5 до 36 дней [6], значительно нагружая соответствующие педиатрические службы.

Госпитализации при данной инфекции связаны как с бронхоолитами, так и с пневмониями и бронхитами с астматическим компонентом. Такие больные, по сравнению с пациентами без вируса, на протяжении более длительных сроков пребывают в больнице, около 17% из них нуждаются в интенсивной терапии, кислородной поддержке и до 8% — в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [7]. Стоимость лечения, рассчитанная для зарубежных клиник, колеблется в широких пре-

делах и обратно зависит от гестационного возраста пациентов. При этом для недоношенных менее 29 нед гестации стоимость оказания помощи по сравнению с доношенными детьми возрастает в 4–9 раз [8, 9]. Более того, в течение последующих 2 лет страховая помощь в связи с различными легочными проблемами у детей, перенесших респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию, оказывается в среднем на 22 081 доллар США больше, чем в контрольных группах. Подобные экономические последствия обосновывают интенсивные мероприятия, направленные на снижение заболеваемости. В настоящее время из 30 стран Евросоюза и Европейского экономического сообщества 27 имеют службы наблюдения за респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией [10].

Так как возможности лечения этой инфекции ограничены, и терапия в значительной степени является симптоматической, на первый план выходят мероприятия по предупреждению заболевания. Для профилактики тяжелых форм инфекции используется паливизумаб — препарат, блокирующий проникновение вируса в клетку и дальнейшее его распространение [11]. Полученный генно-инженерным путем, препарат не несет риска заражения и широко применяется во многих странах. К примеру, по данным германского регистра Synagis™ Registry, за 8 лет паливизумаб использован у 12 729 детей, 78,4% которых были недоношенными [7].

Низкая масса тела при рождении коррелирует с биологической незрелостью новорожденных и влечет за собой ряд особенностей их последующего развития. Выхаживание недоношенных с экстремально низкой массой тела — это высокотехнологичный, дорогостоящий метод лечения. Однако и в последующем у детей наблюдаются такие проблемы, как ретинопатия, поражение ЦНС, гидроцефалия, частые респираторные инфекции, астматический бронхит. Одним из важнейших осложнений является бронхолегочная дисплазия (15–38%); при этом тяжесть возникающего заболевания и бронхоолитов обратно пропорциональна массе тела при рождении [6, 12]. Почти 10% детей, родившихся с очень низкой массой тела и 17,7% с экстремально низкой массой тела, становятся инвалидами. Ввиду высокого риска последствий респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у данных пациентов оценка пассивной иммунизации у них представляет особый интерес. При этом необходимо получить ответы на два основных вопроса: о безопасности использования паливизумаба у детей с низкой массой тела при рождении и эффективности этого препарата.

Переносимость и эффективность иммунизации. Как было показано в ряде исследований, у новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела наблюдается значительная функциональная незрелость иммунитета, которая сохраняется

и к постконцептуальному возрасту 38–40 нед [13, 14]. В связи с этим оценка результатов иммунизации паливизумабом в указанной группе пациентов особенно необходима.

Наши результаты показали, что иммунизация хорошо переносится детьми с низкой массой тела при рождении. Нежелательные явления составляли не более 8,3% в виде легких катаральных явлений и 0,8% — в виде местных реакций. Несмотря на то что в основной группе младенцев с экстремально низкой массой тела было больше, чем в группе сравнения ($p=0,0000$), т.е. исходные риски были более выражены, это обстоятельство не препятствовало проведению профилактики, а последующее развитие детей протекало более благоприятно, чем в группе сравнения.

Основным результатом иммунизации явилась более низкая заболеваемость органов дыхания ($p=0,0002$), в том числе среднетяжелыми формами ОРВИ ($p=0,0078$). Заболеваемость пневмониями формально не отличалась от таковой в группе сравнения по уровню достоверности ($p=0,0646$), однако по абсолютной частоте была в 2 раза ниже. Ни в одном случае причиной недугов, в отличие от группы сравнения, не явился респираторно-синцитиальный вирус. По сравнению с неиммунизированными детьми отмечалось также более легкое течение заболеваний, выразившееся в достоверно меньшем числе госпитализаций ($p=0,0175$), в том числе в отделение реанимации и интенсивной терапии ($p=0,0034$) и необходимости в антибактериальной терапии ($p=0,0045$).

Влияние иммунизации на заболеваемость при бронхолегочной дисплазии. По данным литературы, бронхолегочная дисплазия — основной фактор риска госпитализации из-за респираторно-синцитиального вируса (отношение шансов 2,2–7,2); при этом заболевании требуются более длительное пребывание в отделении реанимации, кислородная поддержка и ИВЛ [15]. В наших наблюдениях число детей с бронхолегочной дисплазией, заболевших после иммунизации, составляло 4,0% от всех, изначально страдавших данной патологией. В основном в эту подгруппу попали дети с бронхолегочной дисплазией, которые имели исходное значительное и персистирующее поражение легких, особенно при наличии других патологий. Это относилось к детям, имевшим бронхолегочную дисплазию с отягощающими факторами (32,6%) в виде сочетания с пороками сердца, выраженным дефицитом массы и различными оперативными вмешательствами. Данная проблема существовала и в группе сравнения, в которой число подобных детей существенно не отличалось (16,7% наблюдений; $p=0,1555$).

Влияние иммунизации на заболеваемость при врожденных пороках сердца. Врожденные пороки сердца, особенно цианотические, способствуют заболеванию

респираторно-вирусными инфекциями и ухудшают их течение из-за нарушений гемодинамики, затрагивающих легкие [16]. При респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенных пороки сердца являются важнейшим фактором риска (22,6% среди заболевших) после хронических заболеваний и аномалий дыхательных путей [17]. Помимо легочных инфекций описаны случаи прямого влияния респираторно-синцитиального вируса на миокард с развитием различных нарушений ритма [18]. Данная тенденция существует как в возрасте до 1 года, так и в последующий год, повышая стоимость лечения в 2,4–2,8 раза [19, 20]. В наших наблюдениях имелись врожденные пороки сердца только со сбросом крови слева направо в отсутствие гипоксемии, однако и среди них число заболевших тяжелыми ОРВИ было значительным — 22,3%. Тем не менее ни у кого после иммунизации не выявлена респираторно-синцитиальная вирусная инфекция и никому не потребовалась интенсивная терапия. Таким образом, паливизумаб позволяет провести успешную профилактику активации вируса, однако, по-видимому, общий иммунитет на фоне врожденного порока сердца повышает несущественно.

Возможности влиять на эпидемиологию респираторно-синцитиальной вирусной инфекции продолжают изучаться в различных группах детей, особенно новорожденных. Наши наблюдения показывают, что стандартные меры профилактики заболевания могут успешно применяться и у детей с очень низкой или экстремально низкой массой тела при рождении.

Выводы

1. Пациенты, родившиеся с очень низкой или экстремально низкой массой тела, благоприятно переносят иммунизацию паливизумабом с небольшим количеством нежелательных реакций.
2. В иммунизированной группе респираторно-синцитиальный вирус не участвует в возникновении заболеваний дыхательных путей. В то же время этот вирус выявляется у 50% детей без иммунизации и с тяжелым течением заболевания.
3. Заболевания органов дыхания другой этиологии после иммунизации против респираторно-синцитиального вируса возникают достоверно реже, протекают в более легкой форме, при которой реже требуются госпитализация и антибактериальная терапия, в том числе у пациентов с врожденными пороками сердца.
4. Факторами риска повторных заболеваний и обострений служат бронхолегочная дисплазия с коморбидными состояниями.
5. Детям с очень низкой или экстремально низкой массой тела при рождении необходимо и возможно проведение пассивной иммунопрофилактики против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, начиная со второго этапа выхаживания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Корсунский А.А., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Яковлева И.Н., Дегтярева Е.А., Бокерия Е.Л. и др. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения: первые результаты реализации Московской программы. Педиатрическая фармакология 2012; 9(3): 22–30. [Korsunsky A.A., Ovsyannikov D.Yu., Degtyarev D.N., Yakovleva I.N., Degtyareva E.A., Bockeria E.L. et al. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection in children at risk of severe course: the first results of the Moscow program. *Pediatric pharmacology* 2012; 9 (3): 22–30. (in Russ.)]
2. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А., Кузьменко Л.Г. Группы риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: современные возможности профилактики. Детские инфекции 2011; 10(2): 49–51. [Ovsyannikov D.Yu., Degtyareva E.A., Kuzmenko L.G. Risk groups for severe course of respiratory syncytial viral infection in children: modern prevention options. *Detskie infektsii* 2011; 10(2): 49–51 (in Russ.)]
3. Krilov L.R., Masaquel A.S., Weiner L.B., Smith D.M. Partial palivizumab prophylaxis and increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial in a Medicaid population: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatrics* 2014; 14(1): 261. DOI: 10.1186/1471-2431-14-261
4. MacDonald N.E., Hall C.B., Suffin S.C., Alexson C., Harris P.J., Manning J.A. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982; 307(7): 397–400. DOI: 10.1056/NEJM198208123070702
5. Checchia P.A., Nalysnyk L., Fernandes A.W. 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): 580–588. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182070990
6. Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Дегтярева Е.А. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхолит у недоношенных детей и предикторы его тяжелого течения. Неонатология: новости, мнения, обучение 2016; 12(2): 67–80. [Krsheminskaya I.V., Ovsyannikov D.Yu., Degtyarev D.N., Degtyareva E.A. Respiratory syncytial viral bronchiolitis in premature infants and predictors of its severe course. *Neonatology: novosti, mneniya, obucheniye* 2016; 12(2): 67–80. (in Russ.)]
7. Simon A., Gehrmann S., Wagenpfeil G., Wagenpfeil S. Use of Palivizumab in Germany – Report from the German SynagisTM Registry 2009 – 2016. *Klin Padiatr* 2018; 230(5): 263–269. DOI: 10.1055/a-0595-7771
8. McLaurin K.K., Farr A.M., Wade S.W., Diakun D.R., Stewart D.L. Respiratory syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full-term and preterm infants. *J Perinatol* 2016; 36(11): 990–996. DOI: 10.1038/jp.2016.113
9. Chirikov V.V., Simões E., Kuznik A., Kwon Y., Botteman M. Economic Burden Trajectories in Commercially Insured US Infants with Respiratory Syncytial Virus. *J Infect Dis* 2020; 221(8): 1244–1255. DOI: 10.1093/infdis/jiz160
10. Mollers M., Barnadas C., Broberg E.K., Penttinen P., Teirlinck A.C., Fischer T.K.; European Influenza Surveillance Network. Current practices for respiratory syncytial virus surveillance across the EU/EEA Member States, 2017. *Euro Surveill* 2019; 24(40). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.40.1900157
11. Johnson S., Oliver C., Prince G.A., Hemming V.G., Pfarr D.S., Wang S.C. 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: 1215–1224. DOI: 10.1086/514115
12. Кривкина Н.Н., Ахмадеева Э.Н. Динамика показателей здоровья недоношенных детей в течение первых трех лет жизни. Практическая медицина 2013; 75(6): 147–150. [Kryvkina N.N., Ahmadeeva E.N. Dynamics of health indicators of premature babies during the first three years of life. *Prakticheskaya meditsina* 2013; 75(6): 147–150. (in Russ.)]
13. Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С., Ремизова И.И., Ляпунов В.А., Газиева И.А. Гендерные клинико-иммунологические особенности детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(5): 24–29. [Chistyakova G.N., Ustyanceva L.S., Remizova I.I., Lyapunov V.A., Gazieva I.A. Gender clinical and immunological features of children with extremely low birth weight. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(5): 24–29. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-24-29 (in Russ.)]
14. Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С., Ляпунов В.А., Ремизова И.И., Газиева И.А. Иммунологические особенности детей, рожденных в сроке сверхранних преждевременных родов, в динамике постнатального периода в зависимости от половой принадлежности. Проблемы репродукции 2016; 22(5): 159–163. [Chistyakova G.N., Ustyanceva L.S., Lyapunov V.A., Remizova I.I., Gazieva I.A. Immunological features of children born at the time of early preterm birth, in the dynamics of the postnatal period, depending on gender. *Problemy reprodukcii* 2016; 22(5): 159–163 (in Russ.)]
15. Paes B., Fauroux B., Figueras-Aloy J., Bont L., Checchia P.A., Simões E.A. et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Chronic Lung Disease. *Infect Dis Ther* 2016; 5(4): 453–471. DOI: 10.1007/s40121-016-0137-7
16. Chiu S.N., Shao P.L., Chen H.C., Lin M.T., Huang L.M., Kao F.Y. et al. Risk of Respiratory Syncytial Virus Infection in Cyanotic Congenital Heart Disease in a Subtropical Area. *J Pediatr* 2016; 171: 25–30.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.12.029
17. Kang J.M., Lee J., Kim Y.K., Cho H.K., Park S.E., Kim K.H. et al. Pediatric intensive care unit admission due to respiratory syncytial virus: Retrospective multicenter study. *Pediatr Int* 2019; 61(7): 688–696. DOI: 10.1111/ped.13893
18. Karatza A.A., Kiaffas M., Rammos S. Complete heart block complicating the acute phase of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52(10): E61–E63. DOI: 10.1002/ppul.23714
19. Li A., Wang D.Y., Lanctôt K.L., Mitchell I., Paes B.A.; CARESS Investigators. Comparing First- and Second-year Palivizumab Prophylaxis in Patients With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease in the CARESS Database (2005–2015). *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(5): 445–450. DOI: 10.1097/INF.0000000000001357
20. Friedman D., Wong P.C. Risk of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in the First and Second Years of Life in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 2017; 38(6): 1311–1312. DOI: 10.1007/s00246-017-1634-5

Поступила: 31.05.20

Received on: 2020.05.31

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.