

Влияние пассивной иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на частоту и тяжесть течения острых респираторных заболеваний и уровень протеолитических ферментов у детей 1–3 лет

Ю.Н. Ибрагимова^{1,2}, И.В. Вахлова¹, И.М. Криволапова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия

The impact of passive immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus infection on the frequency and severity of acute respiratory diseases and proteolytic enzyme levels in children aged 1–3 years

Yu.N. Ibragimova^{1,2}, I.V. Vakhlova¹, I.M. Krivolapova^{1,2}

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia

Вопросы профилактики заболеваний органов дыхания у детей раннего возраста постоянно находятся в фокусе внимания педиатра.

Цель исследования. Оценка влияния пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса у детей групп риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной инфекции на частоту респираторных заболеваний и уровень биомаркеров протеолитических ферментов у детей в периоде 1–3 лет.

Материалы и методы. В исследование включены 216 детей в возрасте от 0–3 лет. Выделены 3 группы пациентов: основная 1 — дети, получившие курсы иммунизации против респираторно-синцитиального вируса, основная 2 — дети без иммунизации, контрольная (I, II группы здоровья). Проводилась оценка состояния здоровья детей в периоде новорожденности и в возрасте 1–3 лет. Определялись биомаркеры протеолитических ферментов легочной ткани: матриксные металлопротеиназы 2-го (MMP-2) и 9-го (MMP-9) типов, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-2 (TIMMP-2) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-D).

Результаты. Отсутствие иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на первом году жизни вносит значительный вклад в развитие рецидивирующих бронхитов с обструкцией (АП=46%) и пневмоний (АП=49,7%) в периоде раннего возраста. Выявлена связь между уровнями MMP-9, TIMMP-2 в сыворотке крови и частотой рецидивирующих бронхитов с обструкцией в возрасте 1–3 лет. Отсутствие пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса на первом году жизни увеличивало вероятность повышения уровня VEGF-D до очень высоких значений ($\geq 97\%$) в 10 раз. Установлено повышение риска развития рецидивирующих бронхитов с обструкцией при высоких значениях ($\geq 90\%$) VEGF-D. Продemonстрировано значительное уменьшение числа случаев острых респираторных заболеваний и снижение VEGF-D с завершенностью цикла иммунизации.

Заключение. Пассивная иммунизация против респираторно-синцитиального вируса у детей групп риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной инфекции ассоциируется со снижением частоты респираторных заболеваний, рецидивирующих бронхитов с обструкцией и пневмоний, влиянием на уровень маркеров фиброзирования у детей 1–3 лет.

Ключевые слова: дети, РСВ-инфекция, иммунизация, заболеваемость, биомаркеры.

Для цитирования: Ибрагимова Ю.Н., Вахлова И.В., Криволапова И.М. Влияние пассивной иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на частоту и тяжесть течения острых респираторных заболеваний и уровень протеолитических ферментов у детей 1–3 лет. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 66–72. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-66-72

Preventing respiratory diseases in young children remains a primary focus in pediatric healthcare.

Purpose. To evaluate the impact of passive immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in children at high risk of severe RSV infection on the incidence of respiratory illnesses and the levels of proteolytic enzyme biomarkers in children aged 1–3 years.

Material and methods. The study included 216 children aged 0–3 years, divided into three groups: Main Group 1 (children who received RSV immunization), Main Group 2 (children without immunization), and a control group (health groups I and II). Health assessments were conducted during the newborn period and at ages 1–3 years. Biomarkers of pulmonary proteolytic enzymes were measured, including matrix metalloproteinases 2 (MMP-2) and 9 (MMP-9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 (TIMMP-2), and vascular endothelial growth factor (VEGF-D).

Results. The absence of RSV immunoprophylaxis in the first year of life significantly contributed to the development of recurrent obstructive bronchitis (AP = 46%) and pneumonia (AP = 49.7%) in early childhood. An association was identified between MMP-9 and TIMMP-2 levels in serum and the frequency of recurrent obstructive bronchitis at ages 1–3 years. The lack of passive RSV immunization during the first year of life increased the likelihood of VEGF-D levels reaching very high values ($\geq 97\%$) by a factor of 10. An increased risk of recurrent obstructive bronchitis was also observed at elevated VEGF-D levels ($\geq 90\%$). Completing the RSV immunization cycle was associated with a significant reduction in respiratory disease cases and decreased VEGF-D levels.

Conclusion. Passive immunization against RSV in children at risk for severe RSV infection is associated with a reduction in respiratory disease incidence, recurrent obstructive bronchitis, and pneumonia, as well as an impact on fibrosis markers in children aged 1–3 years.

Key words: children, RSV infection, immunization, morbidity, biomarkers.

For citation: Ibragimova Yu.N., Vakhlova I.V., Krivolapova I.M. The effect of passive immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection on the frequency and severity of acute respiratory diseases and the level of proteolytic enzymes in children 1–3 years. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(6): 66–72 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-66-72

В фокусе пристального внимания педиатров и иммунологов много лет остается респираторно-синцитиальная вирусная инфекция [1–3]. Частота развития тяжелых бронхолитов, обусловленных респираторно-синцитиальным вирусом (PCV) и связанных с недоношенностью, в частности бронхолегочной дисплазией, продолжает расти отчасти из-за увеличения выживаемости младенцев с экстремальной и очень низкой массой тела при рождении [4, 5]. Дисбаланс иммунного противовирусного ответа может служить одной из причин того, что дети первых месяцев жизни представляют собой группу повышенного риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и ее отдаленных последствий; из-за незрелости и/или патологии кардиореспираторной системы бронхиты, бронхолиты и пневмонии, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом, могут приобретать жизнеугрожающее течение [1, 2, 6–9]. Приблизительно у 50–70% детей группы риска заражение PCV происходит в первый год жизни [3, 7, 10]. Заболеваемость PCV-бронхолитом имеет сезонный характер (осенне-весенний период) [7, 9, 11]. Интенсивные реанимационные мероприятия, сохраняя жизнь недоношенному ребенку, порождают тяжелые осложнения, усугубляя гипоксическое поражение ЦНС с тяжелым поражением респираторной системы [2, 9, 12]. Гипоксия новорожденных является ведущим фактором нарушения системы клеточного и тканевого гомеостаза на уровне межклеточного воздействия [10, 13]. Среди нерешенных вопросов развития бронхолегочной дисплазии у детей особое внимание уделяется состоянию внеклеточного матрикса, деградация которого осуществляется ферментами, обладающими протеолитической активностью, — матриксными металлопротеиназами 2-го (MMP-2) и 9-го (MMP-9) типов, тканевым ингибитором матриксной металлопротеиназы-2 (TIMMP-2) и фактором роста эндотелия сосудов (VEGF-D), которые служат маркерами фиброзирования легочной ткани и сосудов [14, 15]. Описан положительный эффект пассивной иммунизации при помощи введения готовых антител против PCV [1, 5, 8, 11]. Однако в настоящее время недостаточно изучены вопросы

влияния пассивной иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на бронхолегочную заболеваемость и характер изменений маркеров фиброзирования (MMP-2, MMP-9, TIMMP-2, VEGF-D) в отдаленном периоде у детей раннего возраста.

Цель исследования: оценка влияния пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса у детей групп риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на частоту развития респираторных заболеваний и уровень биомаркеров протеолитических ферментов у детей в периоде 1–3 лет.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось в Областной детской клинической больнице г. Екатеринбурга с 2019 по 2023 г. Всего обследованы 216 пациентов, из них 201 ребенок составил основную группу и 15 детей — контрольную. Критериями включения в основную группу были: 1) дети, рожденные в сроке гестации менее 35 нед, выписанные из отделений патологии новорожденных в эпидемический сезон; дети в возрасте до 1 года, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 мес перед началом эпидемического периода; дети в возрасте до 1 года до оперативного вмешательства по поводу гемодинамически значимых пороков сердца и сосудов в эпидемический период, согласно государственной программе Свердловской области («Развитие здравоохранения Свердловской области до 2024 г.»); 2) получение добровольного информированного согласия законных представителей (родителей).

Мальчиков было 52,7% (114/216), девочек — 47,3% (102/216). Основная группа была разделена на 2 подгруппы. В основную подгруппу 1 (иммунизация «+») включены 104 ребенка, получившие курсы пассивной иммунизации моноклональными антителами в эпидемические периоды респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в соответствии с критериями отбора детей для проведения иммунизации, согласно приказу №2277 от 09.12.2020 г. «О профилактике респираторно-синцитиальной инфекции у детей, проживающих в Свердловской области», — недоношенные дети, дети с бронхолегочной дисплазией, дети с врожденными пороками сердца. Основную подгруппу 2 (иммунизация «—») составили 97 детей, не получивших курсы пассивной иммунизации в связи с внесением изменений в приказы по критериям отбора и письменным отказом родителей. Контрольную группу составили 15 доношенных детей с I и II группой здоровья.

В ходе исследования проводился анализ здоровья детей в периоде новорожденности и в возрасте от 1 до 3 лет в зависимости от иммунизации. Исследование выполнено с учетом требований

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Ибрагимова Юлия Николаевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Уральского государственного медицинского университета, врач-педиатр Областной детской клинической больницы, ORCID: 0000—0003—4053—4405

Вахлова Ирина Вениаминовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000—0002—5274—4699

Криволапова Ирина Михайловна — к.б.н., биолог иммунологического отдела Областной детской клинической больницы; старший лаборант кафедры госпитальной педиатрии Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000—0003—2817—1963

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Хельсинкской декларации (2013) и одобрено локальным этическим комитетом при ГАУЗ СО «ОДКБ» № 72 от 18.02.2022. Информированное согласие было получено от законных представителей (родителей) пациентов в возрасте 1–3 лет в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан».

У пациентов основной группы ($n=201$) проводилась оценка здоровья в период новорожденности: анализировали антропометрические показатели, оценку по шкале Апгар при рождении. Затем в возрасте с 1 до 3 лет оценивали физическое развитие (рост, масса тела в соответствии с Методическими рекомендациями НМИЦ эндокринологии, Москва, 2017 г.), а также проводили оценку частоты и структуры перенесенных острых респираторных заболеваний.

В возрасте 1–3 лет определяли уровни ММР-2, ММР-9, TIMMP-2 у 77 детей основной группы (44 из них входили в подгруппу 1 и 33 — в подгруппу 2). Определение VEGF-D осуществляли у 77 детей раннего возраста основной группы (44 из подгруппы 1 и 33 из подгруппы 2) и у 15 детей контрольной группы. Лабораторные исследования проводили с использованием диагностических наборов фирмы Cloud-Clone Corp. методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для получения сыворотки кровь центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин и разливали на аликвоты. Считывание оптической плотности проводилось на планшетном фотометре Multiskan (Labsystems, Финляндия).

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием программного обеспечения Statistica Professional 10. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для данных с нормальным распределением рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение — $M \pm SD$; в целях сравнения двух независимых выборок использовали парный t -критерий Стьюдента. Для данных, отличных от нормального распределения, рассчитывали медиану и интерквартильный размах — $Me [Q1; Q3]$. В целях их сравнения в двух независимых группах использовали критерий Манна–Уитни. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, их сравнение проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ осуществляли с использованием критериев Пирсона и Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Рассчитывали показатели атрибутивного риска (АР, %), отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), атрибутивной пропорции (АП%) по формуле $АП = (ОШ - 1) / ОШ \times 100\%$, применимой для исследований случай–контроль [16].

Результаты и обсуждение

Средний гестационный возраст детей основной группы составил $27,91 \pm 2,40$ нед. В подгруппе 1 этот показатель был статистически значимо меньше, чем в подгруппе 2: 26,0 [24,0; 30,0] и 28,0 [24,0; 33,0] нед соответственно ($p < 0,001$).

У детей основной группы медиана массы при рождении составляла 915 [490; 1190] г, длины — 34,0 [23,0; 40,0] см. Экстремально низкую массу тела имели 82% ($n=165$) детей, 18% ($n=36$) — очень низкую массу тела. По шкале Апгар средняя оценка на 1-й минуте составила $4,0 \pm 1,37$ балла, на 5-й минуте — $6,0 \pm 0,88$ балла. Перевод на искусственную вентиляцию легких потребовался 75% ($n=150$) детей, 68% ($n=137$) — перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с развитием синдрома дыхательных расстройств. Дети подгруппы 1 (84%, $n=87$) переводились на искусственную вентиляцию легких статистически значимо чаще, чем дети подгруппы 2 (65%, $n=63$), $p(\chi^2)=0,003$.

В раннем и позднем неонатальном периодах среди детей основной группы превалировали синдром дыхательных расстройств у 97% ($n=195$), бронхолегочная дисплазия — у 67,2 % ($n=135$). После 28-го дня жизни был выставлен диагноз бронхолегочной дисплазии у 67,2% ($n=135$) детей: в подгруппе 1 — у 66,3% ($n=69$), в подгруппе 2 — у 68% ($n=66$), $p(\chi^2)=0,799$.

Таким образом, дети основной группы статистически значимо чаще имели низкий гестационный возраст при рождении ($p < 0,001$), более высокую частоту экстремально низкой массы тела ($p=0,013$), им статистически значимо чаще оказывалась интенсивная респираторная поддержка (искусственная вентиляция легких; $p=0,003$) и проводилась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии/отделение патологии новорожденных ($p < 0,001$).

В возрасте 1–3 лет физическое развитие детей основной группы, независимо от проведения иммунизации, характеризовалось высокой частотой сниженных показателей роста (51,3%; $n=103$) и недостаточностью питания (58,7%; $n=118$). Была выявлена тенденция к преобладанию детей со средними показателями роста в подгруппе 1 при сравнении с детьми подгруппы 2 (55 и 42,3% соответственно; $p=0,076$). Показателей по росту выше среднего и повышенного питания ни в одном случае не зафиксировано.

Анализ структуры заболеваний в раннем возрасте выявил высокую частоту диагнозов: интерстициальные заболевания легких как исход бронхолегочной дисплазии (80,6%), рецидивирующие бронхиты с синдромом бронхиальной обструкции (57,2%). У детей в подгруппе 1 среднее число случаев в год острых респираторных заболеваний составило $1,4 \pm 0,4$, что значительно меньше, чем в подгруппе 2 — $2,5 \pm 0,5$ ($p < 0,001$). Показано, что острые респираторные заболевания в подгруппе 1 встречаются реже, чем в подгруппе 2.

раторные заболевания и рецидивирующие бронхиты с синдромом бронхиальной обструкции на 1–3-м году жизни у детей подгруппы 2 встречались достоверно чаще, чем у детей подгруппы 1: для острых респираторных заболеваний 90 и 78% соответственно ($p=0,024$), для рецидивирующих бронхитов — 65 и 50% соответственно ($p=0,033$). Отмечена тенденция к более частому развитию пневмоний (21%) у детей подгруппы 2, чем в подгруппе 1 (11,5%; $p=0,079$). Анализ установил, что отсутствие пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса на первом году жизни увеличивала риск развития рецидивирующих бронхитов с синдромом бронхиальной обструкции в 1–3 года в 1,85 раза (ОШ 1,85; 95% ДИ 1,05–3,26; АП 46%). Выявлена также тенденция к увеличению риска развития пневмонии в раннем возрасте почти в 2 раза (ОШ 1,99; 95% ДИ 90,91–4,30; АП 49,7%) у подгруппы детей 2.

У детей подгруппы 1 анализ частоты развития острых респираторных заболеваний в зависимости от количества полученных иммунодозов моноклональных антител к РСВ на первом году жизни продемонстрировал статистически значимое сокращение числа случаев острых респираторных заболеваний с увеличением количества полученных иммунодозов (табл. 1).

При корреляционном анализе подтверждена положительная связь между средним числом случаев острых респираторных заболеваний за год в периоде раннего возраста и количеством полученных

инъекций моноклональных антител против респираторно-синцитиального вируса на первом году жизни ($r=0,333$; $p=0,04$).

Средние уровни MMP-2, MMP-9 и TIMMP-2 у детей раннего возраста не различались в подгруппах 1 и 2 (табл. 2).

Сравнительный анализ содержания матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови у детей с рецидивирующими бронхитами с синдромом бронхиальной обструкции продемонстрировал статистически значимое увеличение содержания MMP-9 и снижение TIMMP-2 у детей, не получивших пассивную иммунизацию против РСВ на первом году жизни (табл. 3). Корреляционный анализ между частотой рецидивирующих бронхитов с синдромом бронхиальной обструкции и уровнями MMP-9, TIMMP-2 в сыворотке крови в периоде раннего возраста позволил выявить прямую статистически значимую связь (соответственно $r=0,283$; $p=0,000$ и $r=0,172$; $p=0,000$).

В связи с отсутствием в доступной литературе данных о референсных значениях уровня VEGF-D у детей возрастной группы 1–3 года нами была предпринята попытка установления референсных значений у детей контрольной группы. Средний уровень VEGF-D у здоровых детей составил $50,2 \pm 25,8$ пг/мл, min–max — от 20,0 до 110,0 пг/мл.

С использованием перцентильного метода были определены интервалы уровней VEGF-D для здоровых детей в раннем возрасте: средние (25–75%),

Таблица 1. Средняя частота случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) за год в зависимости от количества иммунодозов при пассивной иммунизации, $n=44$

Table 1. Average incidence of acute respiratory diseases per year depending on the number of injections in passive immunization, $n=44$

Показатель	Число иммунодозов (ИД)					p
	1 ИД, ($n=44$)	2 ИД, ($n=29$)	3 ИД, ($n=17$)	4 ИД, ($n=8$)	5 ИД, ($n=3$)	
Среднее число случаев ОРЗ за год, $M \pm SD$	$1,7 \pm 0,5$	$1,64 \pm 0,4$	$1,25 \pm 0,5$	$1,11 \pm 0,3$	0	1–2: 0,032; 1–3: <0,001; 1–4: 0,000; 1–5: 0,000

Таблица 2. Содержание матриксных металлопротеиназ и их ингибитора в сыворотке крови у детей групп сравнения

Table 2. Content of matrix metalloproteinases and their inhibitor in serum in children of comparison groups

Показатель, нг/мл ($M \pm SD$)	Всего ($n=77$)	Подгруппа 1 ($n=44$)	Подгруппа 2 ($n=33$)	p
MMP-2	$267,3 \pm 66,8$	$276,0 \pm 68,7$	$256,0 \pm 63,5$	0,198
MMP-9	$1030,7 \pm 690,1$	$1090,2 \pm 682,5$	$970,3 \pm 550,2$	0,421
TIMMP-2	$452,1 \pm 60,3$	$450,2 \pm 57,3$	$428,5 \pm 50,7$	0,207

Таблица 3. Содержание матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови у детей с рецидивирующими бронхитами с синдромом бронхиальной обструкции (J40)

Table 3. Serum matrix metalloproteinases content in children with recurrent bronchitis with bronchial obstruction syndrome (J40)

Показатель, нг/мл ($M \pm SD$)	Всего ($n=35$)	I группа ($n=17$)	II группа ($n=18$)	p
MMP-2	$261,1 \pm 55,9$	$275,2 \pm 56,7$	$247,1 \pm 53,3$	0,151
MMP-9	$652,1 \pm 461,5$	$341,4 \pm 204,0$	$945,3 \pm 421,5$	0,000
TIMMP-2	$455,2 \pm 52,8$	$483,9 \pm 49,5$	$428,0 \pm 40,8$	0,000

ниже среднего ($\geq 10-25\%$), выше среднего ($\geq 75-90\%$), низкие ($\geq 3-10\%$), высокие ($\geq 90-97\%$), очень низкие ($\leq 3\%$) и очень высокие ($\geq 97\%$). Значения в интервалах $10-90\%$ условно относятся к норме и составляет от 25,0 до 80,0 пг/мл. Таким образом, условно нормативные значения имели 73,3% детей I и II групп здоровья (см. рисунок).

В основной группе в возрасте 1–3 лет средний уровень VEGF-D составил $342,11 \pm 127,4$ пг/мл (min–max от 70,0 до 1400,0 пг/мл). Было установлено значительно более высокое содержание VEGF-D в подгруппах 1 и 2 основной группы в сравнении с детьми контрольной группы: соответственно в подгруппе 1 — $223,25 \pm 107,3$ пг/мл и в контрольной группе — $50,2 \pm 25,8$ пг/мл ($p=0,000$); в подгруппе 2 — $495,94 \pm 209,1$ пг/мл и в контрольной группе — $50,2 \pm 25,8$ пг/мл ($p=0,000$). При этом средние уровни VEGF-D у детей без курса пассивной иммунизации были статистически значимо выше, чем в подгруппе 1: $495,94 \pm 209,1$ и $223,25 \pm 107,3$ пг/мл соответственно ($p=0,000$).

Сопоставление уровней VEGF-D у детей основной группы и здоровых детей выявило статистически

значимое преобладание уровня фактора ангиогенеза в интервалах высоких — $\geq 90-97\%$ и очень высоких $\geq 97\%$ значений. Уровни VEGF-D ниже 25% у детей основной группы не встречались.

Таким образом, установлено, что отсутствие пассивной иммунизации против РСВ на первом году жизни увеличивало вероятность повышения уровня VEGF-D до очень высоких значений ($\geq 97\%$) в 10,66 раза (ОШ 10,66; 95% ДИ 1,30–87,46). Значение атрибутивной пропорции (АП 90,6%) означает, что приблизительно у 90,6% детей раннего возраста, имевших очень высокие уровни VEGF-D и не получивших пассивную иммунизацию против РСВ, эти показатели были бы более низкими, если бы дети получили иммунопрофилактику против РСВ в первый год жизни (табл. 4).

Анализ взаимосвязей высокого уровня VEGF-D ($\geq 90\%$) и факта наличия иммунизации против РСВ у детей раннего возраста имел статистически значимо отрицательный характер ($r^s=-0,406$; $p=0,000$). Взаимосвязь уровня VEGF-D и MMP-9 у детей основной группы имела положительный статистически значимый характер ($r^s=0,273$; $p=0,000$).

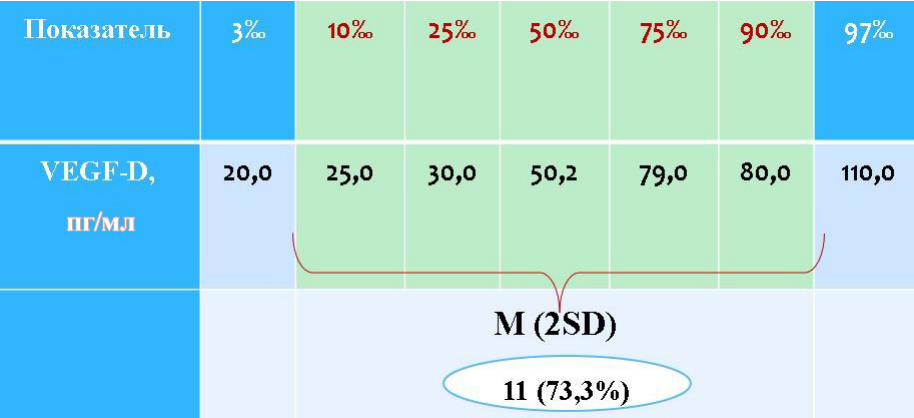


Рисунок. Оценочная таблица VEGF-D в сыворотке крови у здоровых детей раннего возраста (1–3 года, $n=15$). Составлено авторами.
Figure. VEGF-D Serum Score Table in Healthy Young Children (1–3 Years, $n=15$)

Таблица 4. Связь между пассивной иммунизацией и очень высокими уровнями VEGF-D
Table 4. Association between passive immunization and very high VEGF-D values

Показатель	Признак/Всего (%), $n=77$		$p(\chi^2)$	АП, % (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	АП, %
	иммунизация «+» ($n=44$)	Иммунизация «-» ($n=33$)				
VEGF-D $\geq 97\%$ (очень высокий), $n=65$	33/44 (75%)	32/33 (97%)	0,033	22 (5,69–43,71)	10,66 (1,30–87,46)	90,6

Таблица 5. Сравнительный анализ уровня VEGF-D у детей основной группы ($n=44$) в зависимости от количества инъекций (И)
Table 5. Comparative analysis of VEGF-D levels in children of the main group ($n=44$) depending on the number of injections

Показатель, пг/мл (M $\pm$ SD)	1 И ($n=44$)	2 И ($n=29$)	3 И ($n=17$)	4 И ($n=8$)	5 И ($n=3$)	p
VEGF-D	418,3 $\pm$ 214,7	257,5 $\pm$ 103,1	242,3 $\pm$ 57,1	152,8 $\pm$ 48,5	113,3 $\pm$ 37,1	1–2: 0,018; 1–3: 0,001; 1–4: 0,001; 1–5: 0,021

Таблица 6. Связь между высокими значениями VEGF-D ($\geq 90\%$) и частотой развития рецидивирующих бронхитов с синдромом бронхиальной обструкции (БОС)Table 6. Association between high VEGF-D values ($\geq 90\%$) and incidence of recurrent bronchitis with bronchial obstruction syndrome

Признак	Признак/Всего (%), n=92		p(χ²)	AP, % (95% ДИ)
	VEGF-D, пг/мл			
	≥90co, n=78	<90co, n=14		
Рецидивирующий бронхит с БОС, n=35	35/78/ (44,87%)	0	0,002	44,8 (33,59—56,56)

Анализ уровня VEGF-D, в зависимости от числа полученных иммунодоз моноклональных антител против РСВ в эпидемические сезоны, продемонстрировал статистически значимое снижение уровня VEGF-D с увеличением числа иммунодоз. Показано, что только после получения полного курса (5 иммунодоз) уровень VEGF-D приближался к таковому у здоровых детей (табл. 5).

Содержание VEGF-D у детей с рецидивирующими бронхитами с синдромом бронхиальной обструкции составило $415,2 \pm 327,8$ пг/мл. При этом в подгруппе 2 продемонстрирован статистически значимо более высокий уровень VEGF-D по сравнению с таковым в подгруппе 1: $687,1 \pm 425,3$ и $158,5 \pm 71,1$ пг/мл соответственно ($p=0,000$). Показано, что дети с рецидивирующими бронхитами с синдромом бронхиальной обструкции имели высокий ($\geq 90\%$) уровень VEGF-D существенно чаще, чем дети без острых бронхолегочных заболеваний. Установлено, что атрибутивный риск развития рецидивирующих бронхитов с синдромом бронхиальной обструкции увеличился на 44,8% (95% ДИ 33,59–56,56), если уровень VEGF-D находился в интервале высоких значений ($\geq 90\%$) (табл. 6). При корреляционном анализе выявлена прямая статистически значимая связь между высоким уровнем VEGF-D ($\geq 90\%$) и частотой рецидивирующих бронхитов с синдромом бронхиальной обструкции у детей раннего возраста ($r=0,358$; $p=0,000$).

Выводы

1. В группе риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей в раннем возрасте отмечена высокая частота интерстициальных заболеваний легких как исхода бронхолегочной дисплазии (80,6%).

2. Пассивная иммунизация против респираторно-синцитиального вируса у детей групп риска тяже-

лого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции ассоциируется со снижением частоты респираторных заболеваний, рецидивирующих бронхитов с обструкцией (ОШ 1,85; 95% ДИ 1,05–3,26) и пневмоний у детей 1–3 лет (ОШ 1,99; 95% ДИ 0,91–4,30).

3. Не установлено различий уровней MMP-2, MMP-9 и TIMMP-2 в зависимости от иммунизации у детей раннего возраста. В то же время выявлена прямая связь между частотой развития рецидивирующих бронхитов с синдромом бронхиальной обструкции и уровнями MMP-9, TIMMP-2 в сыворотке крови в возрасте 1–3 лет.

4. Перцентильное распределение уровней фактора VEGF-D у здоровых детей позволило оценить уровни данного фактора у детей групп риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в раннем возрасте, которое характеризовалось значительно более высоким средним уровнем VEGF-D и большей частотой высоких ($\geq 90\%$) и очень высоких ($\geq 97\%$) значений по сравнению с таковыми у здоровых детей; при этом уровень данного фактора у неиммунизированных значительно превышал таковой у детей с иммунизацией.

5. Установлено, высокий уровень VEGF-D ассоциировался с отсутствием пассивной иммунопрофилактики (ОШ 10,66; 95% ДИ 1,30–87,46) и развитием рецидивирующих бронхитов с синдромом бронхиальной обструкции (AP 44,8%; 33,59–56,56) у детей раннего возраста.

6. Полученные данные свидетельствуют о необходимости обязательной иммунизации у детей групп риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и позволяют рекомендовать осуществление круглогодичного режима пассивной иммунопрофилактики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., Бокерия Е.Л., Вишнёва Е.А., Федосеев М.В., Селимзянова Л.Р. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей. Педиатрическая фармакология 2015; 12(5): 543–549. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Davydova I.V., Bokeriya E.L., Vishnyova E.A., Fedoseyenko M.V., Selimzyanova L.R. Immunoprophylaxis of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 12(5): 543–549. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v12i5.1456
2. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Кеишиян Е.С., Давыдова И.В., Галустян А.В., Harris B. и др. Безопасность

- и эффективность применения паливизумаба у детей с высоким риском тяжелой респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в Российской Федерации. Фарматека 2016; 1: 43–50. [Namazova-Baranova L.S., Turti T.V., Keshishyan E.S., Davydova I.V., Galustyan A.V., Harris B. et al. Safety and Efficacy of Palivizumab in Children at High Risk of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in the Russian Federation. Farmateka 2016; 1: 43–50. (in Russ.)]
3. Karampatsas K., Kong J. Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis. Br J Hospital Med 2019; 80(5): 278–284. DOI: 10.12968/hmed.2019.80.5.278
 4. Tavares V.B., E Souza J.S., Affonso M.V.G. Factors associated with 5-min APGAR score, death and survival in neonatal intensive care: a case-control study. BMC Pediatr 2022; 22(1): 560. DOI: 10.1186/s12887-022-03592-9
 5. Wang X.-Y., Wang B., Wen Y.-M. From therapeutic antibodies to immune complex vaccines. npj Vaccines 2019; 4: 2. DOI: 10.1038/s41541-018-0095-z
 6. Soto J.A., Gálvez N.M.S., Pacheco G.A., Bueno S.M., Kalerigis A.M. Antibody development for preventing the human respiratory syncytial virus pathology. Molr Med 2020; 26(1): 35. DOI:10.1186/s10020-020-00162-6
 7. Кришминская И. В., Овсянников Д. Ю., Дегтярев Д. Н., Дегтярева Е. А. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхит у недоношенных детей и предикторы его тяжелого течения. Неонатология: новости, мнения, обучение 2016; 2(12): 67–80. [Krsheminskaya I.V., Ovsyanikov D.Yu., Degtyarev D.N., Degtyareva E.A. Respiratory syncytial viral bronchiolitis in nedonoshennykh children and predictors of its severe course. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie 2016; 2(12): 67–80. (in Russ.)]
 8. Simões M.C.R.D.S., Inoue Y., Matsunaga N.Y., Carvalho M.R.V., Ribeiro G.L.T., Morais E.O. et al. Recurrent wheezing in preterm infants: Prevalence and risk factors. J Pediatr (RioJ) 2019; 95(6): 720–727. DOI: 10.1016/j.jped.2018.06.007
 9. Kuryanova Sh.M., Khudainazarova S.R., Ilkhomova Kh.A. Features of the spread of respiratory diseases in children and some immunological indicators. V International Scientific Conference «Medicine and Health Care» 2020; 45–47. DOI:10.26787/nydha-2618-8783-2021-6-4-45-51
 10. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. Progress Mol Biol Translat Scie 2017; 147: 1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005
 11. Bronchopulmonary dysplasia. In: Avery's Neonatology. 6th. Ed. Editors M.G. MacDonald, M.M. Seshia, M.D. N.-Y. Mullert: Lippincott Williams & Wilkins, 2015; 578–599.
 12. Yeoh D.K., Foley D.A., Minney-Smith C.A., Martin A.C., Mace A.O., Sikazwe C.T. et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children During the 2020 Australian Winter. Clin Infect Dis 2021; 72(12): 2199–2202. DOI: 10.1093/cid/ciaa1475
 13. Zhang S., Akmar L.Z., Bailey F., Rath B.A., Alchikh M., Schweiger B. et al. Cost of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection management in young children at the regional and global level: a systematic review and meta-analysis. J Infect Dis 2020; 222: 680–687. DOI: 10.1093/infdis/jiz683
 14. Hirono J., Sanaki H. Excretion of tissue inhibitor of metalloproteinases and matrix metalloproteinases in the ischemic brain of photothrombosis model mice. NeuroReport 2018; 29: 174–180. DOI: 10.1097/wnr.0000000000000946
 15. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. Progress Mol Biol Translat Scie 2017; 147: 1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005
 16. Кельмансон И. А. Принципы доказательной педиатрии. Санкт-Петербург: Фолиант, 2004; 240. [Kelmanson I.A. Principles of evidence-based pediatrics. St. Petersburg: Foliant, 2004; 240. (in Russ.)]

Поступила: 05.09.24

Received on: 2024.09.05

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.