

## Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей с врожденными пороками сердца: актуальность проблемы и рекомендации по профилактике

Е.Л. Бокерия, Е.А. Дегтярева, И.А. Ковалев, И.Г. Солдатова

Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова; Детская инфекционная клиническая больница № 6; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии; Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва

### Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart defects: Problem relevance and prevention guidelines

E.L. Bockeria, E.A. Degtyareva, I.A. Kovalev, I.G. Soldatova

L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital Sixty-Seven, Moscow; Children's Infectious Diseases Clinical Hospital Six, Moscow; Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow; N.F. Filatov City Clinical Hospital Thirteen, Moscow

Врожденные пороки сердца у детей являются важнейшей проблемой в неонатологии и педиатрии, обеспечивая существенный вклад в структуру неонатальной/младенческой смертности и детской заболеваемости. Независимо от типа порока, само его наличие влияет на гемодинамику и нарушает нормальную жизнедеятельность организма. Дети с гемодинамически значимыми пороками сердца относятся к группе риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной (РС) вирусной инфекции. Инфицирование таких пациентов увеличивает продолжительность их пребывания в стационаре, изменяет сроки хирургического вмешательства, осложняет течение послеоперационного периода и повышает риск летального исхода. Возможности лечения инфекции ограничены. Поэтому на первый план выходит ее профилактика, для этой цели используют паливизумаб — единственный в мире препарат для пассивной иммунопрофилактики РС-вирусной инфекции у детей из групп риска ее тяжелого течения. Применение паливизумаба позволяет снизить госпитализированную заболеваемость, продолжительность и тяжесть течения заболевания. Существующие в настоящее время в мире протоколы по профилактике РС-вирусной инфекции у детей из групп риска едины с точки зрения отнесения пациентов с врожденными пороками сердца к категории, нуждающейся в защите. Международный и российский опыт по применению препарата паливизумаб позволил разработать и предложить к использованию представленные в настоящей статье и одобренные на Конгрессе «Детская кардиология 2014» рекомендации по профилактике РС-вирусной инфекции у пациентов с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца.

*Ключевые слова:* врожденный порок сердца, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, иммунопрофилактика, паливизумаб, рекомендации.

Congenital heart defects in children are the most important problem in neonatology and pediatrics, by making a significant contribution to the structure of neonatal/infantile mortality and childhood morbidity. Irrespective of the type of a defect, its presence affects hemodynamics and impairs normal vital activity. Children with hemodynamic heart defects belong to a risk group for severe respiratory syncytial (RS) virus infection. Contagion of such patients increases the length of their hospital stay, changes time periods for surgical intervention, complicates a postoperative period, and raises the risk of a fatal outcome. The possibilities of treatment for the infection are limited. Therefore its prevention is put in the forefront; for this purpose, palivizumab, the world's only drug, is used for the passive immunoprevention of RS virus infection in children at risk for its severe form. The drug can reduce in-hospital morbidity and the duration and severity of the disease. The current worldwide protocols for RS virus infection prevention are unified in terms of classifying the patients with congenital heart defects as a category requiring protection. The international and Russian experience with palivizumab could elaborate and propose the guidelines for the prevention of RS viral infection in patients with hemodynamic congenital heart defects, which are given in this paper and have been approved at the congress on Pediatric Cardiology 2014.

*Key words:* congenital heart defect, respiratory syncytial (RS) virus infection, immunoprevention, palivizumab, guidelines.

© Коллектив авторов, 2014

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2014; 5:101–108

Адрес для корреспонденции: Бокерия Екатерина Леонидовна — д.м.н., зам. гл. врача по медицинской части Городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова

123423 Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44

Дегтярева Елена Александровна — д.м.н., проф., гл. врач Детской инфекционной клинической больницы №6, проф. кафедры педиатрии РУДН и РНИМУ 125438 Москва, 3-й Лихачевский пер., д. 2Б

Ковалев Игорь Александрович — д.м.н., проф., зав. отделением аритмологии НИКИ педиатрии

125412 г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

Солдатова Ирина Геннадьевна — д.м.н., проф., зам. главного врача по неонатологии Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова, проф. каф. неонатологии Российского национального исследовательского университета им. Н.Н. Пирогова

123001 Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15

**Р**еспираторно-синцитиальный (РС) вирус является основной причиной острых инфекций дыхательных путей у детей в раннем возрасте. В течение первых двух лет жизни указанным вирусом инфицируются 90% детей, как минимум, у 40% развивается инфекция нижних дыхательных путей, при этом реинфицирование возможно в течение одного сезона [1]. РС-вирусная инфекция является наиболее частой причиной госпитализации детей первого года жизни. Так, по данным D. Shay и соавт., только в США ежегодно регистрируется 75 000—125 000 госпитализаций с инфекцией нижних дыхательных

путей РС-вирусной этиологии [2]. Несмотря на то что смертность от этой инфекции в последние десятилетия значительно снизилась, ежегодно в мире от нее умирают более 250 000 детей [3]. Сезонность вируса варьирует в зависимости от климато-географических особенностей региона, в странах с умеренным климатом, в том числе РФ, сезоном считается период с ноября по апрель.

Основными факторами риска развития тяжелых форм РС-вирусной инфекции являются хронические заболевания легких, недоношенность и гемодинамически значимые врожденные пороки сердца. У пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы указанная инфекция увеличивает продолжительность пребывания в стационаре, изменяет сроки хирургического вмешательства, осложняет течение послеоперационного периода и повышает риск летального исхода. Риск госпитализации пациентов с врожденными пороками сердца на первом году жизни составляет 6–12 случаев на 100 детей, у больных с хроническими заболеваниями легких — 21–56 на 100, у недоношенных детей — 3,5–8,5 на 100 в зависимости от гестационного возраста [4]. Частота летального исхода у пациентов с врожденными пороками сердца, госпитализированных с РС-вирусной инфекцией, выше, чем у других пациентов из группы риска, и составляет не менее 5,2% [5].

Впервые о связи тяжести течения РС-вирусной инфекции и врожденных пороков сердца сообщили N. MacDonald и соавт. в 1982 г. [6]. Сравнительный анализ показал, что пациенты с врожденными пороками сердца, инфицированные РС-вирусной инфекцией, чаще нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких и переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии, летальный исход в данной группе наступил в 37% случаев против 1,5% у больных без пороков сердца. Летальный исход был зафиксирован у 8 из 11 пациентов с врожденными пороками сердца и легочной гипертензией. В аналогичной группе пациентов, согласно сведениям L. Navas и соавт., 83% детей с РС-вирусной инфекцией нуждались в дополнительной оксигенации, 33% — в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии, 19% — находились на искусственной вентиляции легких, у 3,4% — инфекция привела к смерти [7].

Общая распространенность врожденных пороков сердца составляет 8 на 1000 родов (5,6–15,32 в зависимости от страны) и 7,2 на 1000 живорожденных [8]. В США частота пороков колеблется от 4 до 10 на 1000 родов (около 8 случаев на 1000 живых новорожденных), в странах Азии и Европы — 9,3 и 6,9 на 1000 родов соответственно. Общая частота пороков сердца, не обусловленных хромосомными нарушениями, составляет 7 на 1000 родов, из которых 3,6% приходится на перинатальные потери, 20% диагностируются пренатально, 5,6% беременностей

прерываются в связи с выявленной аномалией плода. Сложные нехромосомные пороки сердца (т.е. исключая дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, стеноз легочной артерии) встречаются с частотой 2 на 1000 родов. С хромосомными аномалиями ассоциируется 12% врожденных пороков сердца: 7% приходится на синдром Дауна, 2% — на синдром Эдвардаса (трисомия по 18-й паре хромосом) и 1% — на синдром Патау (трисомия по 13-й паре хромосом); они составляют 0,97 случая на 1000 родов [9].

Наиболее частыми врожденными пороками сердца являются дефект межжелудочковой перегородки (50% всех врожденных пороков сердца), дефект межпредсердной перегородки, клапанный стеноз легочной артерии и открытый артериальный проток. Цианотичные пороки составляют 15% всех врожденных пороков сердца и 33% критических пороков сердца; самым частым цианотичным пороком сердца является тетрада Фалло. Около 25% всех врожденных пороков сердца периода новорожденности представлены критическими пороками. Обструктивные поражения выводного отдела левого желудочка составляют примерно 6% всех врожденных пороков сердца [10]. Среди них наиболее часто встречается клапанный стеноз аорты (у 71–86% пациентов). Транспозиция магистральных артерий составляет приблизительно 3% всех врожденных пороков сердца и 20% среди цианотичных пороков [11].

Врожденные пороки сердца остаются важнейшей причиной неонатальной и младенческой смертности. Перинатальная смертность достигает 0,25 на 1000 родов; 48% всех случаев смерти по причине врожденных пороков сердца приходится на первый год жизни [12]. Доля данной патологии — 5,7% всех случаев детской смертности. В структуре последней ведущее место занимают пороки сердца у новорожденных (57%). Среди тех, кто пережил первый год жизни, 76% смертельных исходов приходится на взрослую жизнь. В настоящее время считается, что 85% детей с врожденными пороками сердца переживают 18-летний возраст [12].

Частота врожденных пороков сердца в России — 12–14 случаев на 1000 родов — соответствует мировым данным. Растет число пациентов, переживших гемодинамическую коррекцию порока, что увеличивает процент больных, нуждающихся в медикаментозной поддержке деятельности сердца. Дети, оперированные на первом году жизни, составляют около 36% всех пациентов, подвергшихся хирургической коррекции по поводу врожденного порока сердца, оперированные в возрасте от 1 года до 3 лет — 22%. Таким образом, всего в раннем детском возрасте в России выполняется около 60% всех операций. Снижается послеоперационная летальность, которая у новорожденных составляет в среднем 14,5%, при операциях с использованием искусственного кровообращения — 25% [13].

Имеется несколько классификаций врожденных пороков сердца, построенных по анатомическому, гемодинамическому или клиническому принципу. Считаем необходимым привести удобную в практической работе «физиологическую» классификацию (табл. 1) и систематизацию врожденных пороков сердца по влиянию на легочный кровоток (табл. 2).

Из приведенных в табл. 1, 2 сведений следует, что независимо от типа врожденного порока сердца само наличие данного вида нарушения влияет на гемодинамику и нарушает нормальную жизнедеятельность организма. Американская педиатрическая академия (American Academy of Pediatrics, ААР) рекомендует считать гемодинамически значимым врожденный порок сердца, отвечающий хотя бы одному из следующих критериев: наличие легочной гипертензии; цианотичный порок; необходимость медикаментозного лечения для контроля сердечной недостаточности [14].

Патологические изменения при врожденных пороках сердца многообразны и обусловлены характером имеющихся анатомических дефектов, степенью нарушения гемодинамики, выраженностью и темпом дистрофических процессов в организме. Ведущими являются два механизма:

- 1) нарушение кардиальной гемодинамики с перегрузкой отделов сердца объемом или сопротивлением, приводящей к истощению компенсаторных механизмов и вызывающей сердечную недостаточность и нарушение системной гемодинамики;
- 2) нарушение системной гемодинамики с обога-

щением/обеднением малого круга кровообращения или обеднением большого круга кровообращения, ведущим к развитию системной гипоксии, в свою очередь запускающей каскад патологических реакций.

Пороки с левосторонним сбросом характеризуются увеличенным венозным возвратом из легких через легочные вены к левому предсердию и левому желудочку. Это создает перегрузку объемом левого желудочка, малого круга кровообращения и приводит к уменьшению сердечного выброса в большой круг кровообращения. Физиологические изменения, связанные с левосторонним сбросом, определяются преимущественно размером дефекта и постнатальными изменениями сосудистого сопротивления в большом и малом круге кровообращения. Постепенное уменьшение легочного сосудистого сопротивления с одновременным нарастанием системного сопротивления, происходящее между 2—6-й неделей постнатальной жизни, вызывает увеличение левостороннего сброса крови и в ряде случаев развитие застойной сердечной недостаточности. Длительное существование левостороннего сброса ведет к изменению стенки легочных сосудов и развитию легочной гипертензии. Обратимость легочной гипертензии в случаях закрытия левостороннего шунта свидетельствует о том, что повышение легочного сосудистого сопротивления является вторичным и связано с увеличенным легочным кровотоком. Сохранение высокого легочного сопротивления после прекращения сброса может быть следствием необратимых изменений сосудов легких. Ключевым механизмом

Таблица 1. «Физиологическая» классификация врожденных пороков сердца

«Простые» пороки с левосторонним шунтом (приводят к обогащению малого круга кровообращения). Уровень сброса определяет его значимость для правого желудочка и легочного кровообращения	ДМПП, ДМЖП, АВК, ОАП, дефект аортолегочной перегородки
«Простые» пороки с правосторонним шунтом (обеднение малого круга кровообращения с развитием цианоза)	ТФ, АЛА, АТК, аномалия Эбштейна
Сложные шунты (смешивание легочного и системного кровотока). Цианоз является следствием сложного взаимодействия между системным и легочным сопротивлением	ТМА, ОАС, ТАДЛВ, ДОС ПЖ, СГЛС
Обструктивные пороки	КоА, перерыв дуги аорты, стеноз аорты, СЛА

*Примечание.* ДМПП — дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; АВК — атриовентрикулярный канал; ОАП — открытый артериальный проток; ТФ — тетрада Фалло; АЛА — атрезия легочной артерии; АТК — атрезия трикуспидального клапана; ТМА — транспозиция магистральных артерий; ОАС — общий артериальный ствол; ТАДЛВ — тотальный аномальный дренаж легочных вен; ДОС ПЖ — двойное отхождение сосудов от правого желудочка; СГЛС — синдром гипоплазии левого сердца; КоА — коарктация аорты; СЛА — стеноз легочной артерии.

Таблица 2. Систематизация врожденных пороков сердца по влиянию на легочный кровоток

I	Пороки с неизменным (или малоизменным) легочным кровотоком
II	Пороки с гиперволемией (аномальное увеличение объема циркулирующей крови) малого круга кровообращения
III	Пороки с гиповолемией (аномальное уменьшение объема циркулирующей крови; обычно под этим более конкретно подразумевается снижение объема плазмы крови) малого круга кровообращения
IV	Комбинированные пороки с нарушением взаимоотношений между различными отделами сердца и крупными сосудами

патогенеза легочной артериальной гипертензии является дисфункция эндотелия.

Правовлевым сброс приводит к уменьшению кровотока в легких и развитию цианоза. Хронический цианоз обуславливает развитие полицитемии и изменение реологических свойств крови. Полицитемия служит адаптивным ответом на гипоксию и позволяет обеспечить нормальную доставку кислорода без изменения функционального состояния сердца. Однако повышение показателя гематокрита вызывает резкое увеличение вязкости крови, что в свою очередь ведет к нарастанию системного и легочного сосудистого сопротивления и вызывает обкрадывание коронарного кровотока.

Пороки с обструкцией кровотоку приводят к гипертрофии желудочка проксимальнее места сужения. Это вызывает повышенное потребление кислорода с последующим развитием фиброза. Конечной фазой данного порока является выраженная дилатация желудочка с развитием сердечной недостаточности.

Клиническая картина врожденных пороков сердца полиморфна и определяется анатомией порока, степенью нарушения гемодинамики, адаптационно-компенсаторных механизмов, характером осложнений. Многие симптомы присущи большинству пороков и на основании их можно заподозрить или диагностировать врожденную аномалию сердца. Ведущими симптомами в клинической картине пороков сердца являются:

1) цианоз (транспозиция магистральных артерий, тетрада Фалло, тотальный аномальный дренаж легочных вен, общий артериальный ствол, врожденный порок с функционально единственным желудочком сердца);

2) кардиогенный шок (критическое состояние), который наиболее часто развивается при пороках, сопровождающихся обструкцией «левого сердца» (стеноз аорты, коарктация аорты), при дуктусзависимых пороках и тотальном аномальном дренаже легочных вен с обструкцией венозного возврата;

3) сердечная недостаточность (дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, атриовентрикулярный канал, тотальный аномальный дренаж легочных вен, дефект аортолегочной перегородки и др.).

Таким образом, следует констатировать, что к гемодинамически значимым порокам могут быть отнесены практически все врожденные пороки сердца за исключением небольших (менее 5 мм) мышечных дефектов межжелудочковой перегородки, дефектов межпредсердной перегородки, стенозов легочной артерии, коарктации аорты, открытого артериального протока, не имеющих показаний к хирургической или эндоваскулярной коррекции.

Рядом исследователей было продемонстрировано, что дети с врожденными пороками сердца относятся

к группе риска тяжелого течения РС-вирусной инфекции [15–20]. В частности, показано, что РС-вирусные пневмонии заканчиваются фатально у 5,2% (2–37%) детей с заболеваниями сердца [5]. Кроме того, были выявлены факторы, обуславливающие высокую вероятность тяжелого течения указанной инфекции на фоне врожденного порока сердца. К ним были отнесены имеющиеся изменения кардиореспираторной системы у пациентов с пороком сердца, измененная «механика» легких, возможный цианоз, легочная гипертензия, несоответствие между объемом вентилиации и перфузии [21].

РС-вирусная инфекция может оказаться отягощающим фактором в случае заражения в дооперационном и раннем послеоперационном периодах у детей с врожденными пороками сердца. Ретроспективное когортное исследование с оценкой карт пациентов с РС-вирусной инфекцией, госпитализированных в две клиники с 1983 по 1990 г., выявило, что у младенцев с гемодинамически значимыми пороками сердца отмечается более длительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, выше продолжительность госпитализации и механической вентилиации легких [19].

В работе В. З. Кривицкой говорится о том, что характерной особенностью РС-вируса является способность вызывать отдаленные патологические последствия. Заболевания нижних дыхательных путей РС-вирусной этиологии приводят к функциональной дыхательной недостаточности, которая регистрируется в течение ряда последующих лет. Данный факт обуславливает развитие хронических респираторных заболеваний (возможно, только у предрасположенных лиц). Кроме того, перенесенная в младенчестве РС-вирусная инфекция ассоциирована с повышенным риском возникновения обструкции при последующих острых респираторных инфекциях [22].

Необходимо отметить несколько принципиальных особенностей РС-вируса, обуславливающих его высокую контагиозность и риск развития иммунопатологических осложнений. Вирус покидает клетку в зрелой форме с уже расщепленным F-белком, поверхностным вирусным гликопротеидом, обеспечивающим слияние мембран вируса и клетки хозяина, что приводит к быстрому развитию инфекции. До 80% всего синтезированного G-белка, второго поверхностного вирусного гликопротеида, обеспечивающего присоединение вируса к клетке хозяина, секретируется в среду, окружающую эпителиальные клетки через 24 ч после инфицирования, выполняя, таким образом, роль антигенной ловушки для вируснейтрализующих антител. Результатом указанных особенностей вируса является возможность его эффективной репродукции даже при наличии определенного титра РС-вируспецифических антител в организме инфицированного [22].

Вплоть до настоящего времени не разработаны эффективные вакцины против РС-вируса, отсутствуют обоснованные способы лечения осложненных форм инфекции. Тем не менее эра иммунопрофилактики РС-вирусной инфекции, начавшаяся в 90-е годы XX столетия, ознаменовала собой снижение частоты госпитализаций и летальных исходов у пациентов из групп риска. С этой целью используется препарат паливизумаб, представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела, специфично связывающиеся с F-белком и блокирующие проникновение вируса в клетку хозяина, обеспечивая таким образом пассивную иммунизацию.

К традиционным группам риска, включенным во все рекомендации по иммунопрофилактике РС-вирусной инфекции, относятся недоношенные дети в возрасте до 6 мес, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2 лет с бронхолегочной дисплазией, которым требовалось лечение по поводу данного диагноза в течение последних 6 мес; дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. Разовая доза паливизумаба составляет 15 мг на 1 кг массы тела. Схема применения обычно состоит из пяти инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 мес в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой РС-вирусом (с ноября — декабря до марта — апреля). Предпочтительно, чтобы первая инъекция была проведена до начала подъема заболеваемости.

Согласно данным Т. Feltes и соавт., применение препарата паливизумаб у детей с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца привело к 45% снижению частоты госпитализации с РС-вирусной инфекцией, а также снижению общей продолжительности госпитализации на 56%, продолжительности курса кислородной поддержки на 73%. Одновременно авторами было показано, что после операции с искусственным кровообращением сред-

няя концентрация препарата в сыворотке снижалась на 58% [18]. Это обуславливает необходимость дополнительного введения паливизумаба детям, перенесшим операцию с искусственным кровообращением, уже получавшим в текущем эпидемическом сезоне данный препарат [23].

Крайне важным выводом ряда работ стал тот факт, что пропущенное и/или отсроченное во времени введение паливизумаба приводит к увеличению частоты повторных госпитализаций [24—26]. Как минимум, половина всех повторных госпитализаций случается в промежутке между первой и второй инъекцией препарата, когда его концентрация в сыворотке крови составляет менее 40 мг/мл (ниже необходимой).

На основании многочисленных исследований во многих странах мира были сформулированы рекомендации по применению паливизумаба у пациентов из группы риска, в частности у детей с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца [14, 27—32]. Существующие в настоящее время в мире протоколы едины с точки зрения оценки основных групп риска; разногласия касаются возраста детей с врожденными пороками сердца и возможности хирургического вмешательства в период сезона РС-вируса (табл. 3). Отличительной особенностью схемы введения паливизумаба у детей с пороками сердца является необходимость повторного введения препарата после операции с искусственным кровообращением сразу после стабилизации состояния больного.

Имеющийся международный и российский опыт по применению препарата паливизумаб позволил разработать и предложить к использованию рекомендации по профилактике РС-вирусной инфекции у пациентов с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. Данный документ был представлен и одобрен на Конгрессе «Детская кардиология 2014», состоявшемся в Москве под эгидой Ассоциации детских кардиологов России.

Таблица 3. Рекомендации по введению паливизумаба в различных странах

Показания	США	Великобритания	Канада	Япония	Франция	Германия	Австрия	Швейцария	Саудовская Аравия
Возраст, мес	<24	<12	<24	<24	<12	<24	<24	<12	<24
ГЗ ВПС	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Цианотичные пороки	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Легочная гипертензия	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Кардиомиопатия и сердечная недостаточность	+	+	—	+	+	—	+	—	+
Хирургическое вмешательство в период сезона	—	—	—	—	+	—	+	—	+
Синдром Дауна	—	—	—	+	—	—	—	—	—

Примечание. ГЗ ВПС — гемодинамически значимый врожденный порок сердца.

**Рекомендации по профилактике РС-вирусной инфекции у детей с врожденными заболеваниями сердца**

**Общие положения**

1. Профилактика РС-вирусной инфекции путем пассивной иммунизации паливизумабом проводится детям в возрасте <24 мес на момент начала эпидемического сезона, имеющим высокий риск развития тяжелых форм заболевания, требующих госпитализации.

2. Перенесенная РС-вирусная инфекция не является основанием для отказа от начала или продолжения пассивной иммунизации, так как постинфекционный иммунитет не является напряженным и продолжительным.

3. Родители пациентов с высоким риском осложненного течения РС-вирусной инфекции должны быть осведомлены о всех возможных мерах профилактики респираторных инфекций, среди которых — минимизация контактов с больными респираторными инфекциями, соблюдение правил личной гигиены и возможность пассивной иммунизации паливизумабом.

**Пациенты, которым показана профилактика РС-вирусной инфекции:**

1. Дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца при наличии:

— сердечной недостаточности функциональных классов (ФК) II—IV, требующей медикаментозного лечения;

— легочной гипертензии средней или тяжелой степени (давление в легочной артерии выше 40% от системного давления);

— легочно-венозного застоя;

— цианоза.

2. Пациенты после хирургической коррекции врожденного порока сердца в условиях искусственного

кровообращения в раннем послеоперационном периоде:

— получавшие в текущем эпидемическом сезоне пассивную иммунизацию от РС-вирусной инфекции до выполнения хирургической коррекции порока сердца;

— при наличии выраженных нарушений гемодинамики, требующих медикаментозной терапии.

3. Дети с кардиомиопатией при наличии признаков сердечной недостаточности ФК II—IV, требующей медикаментозной терапии.

4. Дети с заболеваниями сердца, имеющие другие показания для проведения пассивной иммунизации паливизумабом (недоношенные дети в возрасте до 6 мес, рожденные на 35-й неделе беременности и ранее; дети в возрасте до 2 лет с бронхолегочной дисплазией, которым в течение последних 6 мес требовалось лечение по поводу данного диагноза).

**Пациенты, которым не показана профилактика РС-вирусной инфекции:**

1. Дети с врожденными пороками сердца без нарушений гемодинамики и цианоза, не имеющие показаний к хирургической и эндоваскулярной коррекции порока (небольшие изолированные дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, стеноз легочной артерии, коарктация аорты, открытый артериальный проток).

2. Дети с корригированными врожденными пороками сердца, не нуждающиеся в продолжении медикаментозного лечения сердечной недостаточности в отсутствие других факторов риска развития тяжелой РС-вирусной инфекции, которые могут быть основанием к продолжению профилактики (недоношенность, бронхолегочная дисплазия)

3. Дети с кардиомиопатиями, не нуждающиеся в медикаментозной терапии сердечной недостаточности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Speer M.E., Good A.B.* The Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children: Focus on Palivizumab. *Clinical Medicine Therapeutics* 2009; 1: 459—469.
2. *Shay D.K., Holman R.C., Newman R.D. et al.* Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282: 1440—1446.
3. *Lozano R., Naghavi M., Foreman K.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095—2128.
4. *Boyce T.G., Mellen B.G., Mitchel E.F. et al.* Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000; 137: 6: 865-870.
5. *Szabo S.M., Gooch K.L., Bibby M.M. et al.* The risk of mortality among young children hospitalized for severe respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Respir Rev* 2013; 13: Suppl 2: S1—8.
6. *MacDonald N.E., Hall C.B., Suffin S.C. et al.* Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 397—400.
7. *Navas L., Wang E., de Carvalho V. et al.* Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk population of Canadian children. *J Pediatr* 1992; 121: 348—353.
8. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). <http://www.eurocat-network.eu/homepage>.
9. Heart disease and stroke statistics—2013: a report from the American Heart Association. <http://www.circ.ahajournals.org/content/127/1/e6.full>.
10. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics* 1980; 65: 2: 375—461.
11. *Hoffman J.I., Kaplan S.* The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1890—1900.
12. *Gilboa S.M., Salemi J.L., Nembhard W.N. et al.* Mortality Resulting From Congenital Heart Disease Among Children and Adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation* 2010; 122: 22: 2254—2263.



# Позвольте ребенку расти здоровым, чтобы осуществить мечты

## Синагис® – защита от РСВ инфекции детей из групп высокого риска



### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Синагис®

Синагис® (паливизумаб). Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. В 1 флаконе содержится паливизумаб (активное вещество) 50 мг или 100 мг. Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1K, 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, у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся: дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2-х лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2-х лет с гемодинамически 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.** Препарат 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.** При проведении исследований по применению препарата в профилактических целях побочные реакции у детей в контрольной группе и в группе детей, получавших препарат, были сходными. Побочные реакции были преходящими, степень их тяжести варьировала от легкой до умеренной. Недоношенные дети, дети с бронхолегочной дисплазией и дети с врожденными заболеваниями сердца. Часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ) отмечались: реакции в месте введения. Очень часто ( $\geq 1/10$ ) отмечались: сыпь, повышение температуры тела. Постмаркетинговые наблюдения: апноэ, тромбоцитопения, анафилаксия, анафилактический шок, судороги, крапивница. **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. Как и в случае любой внутримышечной инъекции, препарат Синагис® следует назначать с осторожностью

пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови. Применение паливизумаба может оказывать влияние на результаты иммунохимических диагностических тестов на РСВ, например некоторых тестов, основанных на обнаружении антител. Кроме того, паливизумаб ингибирует репликацию вирусов в культуре клеток, что может оказывать влияние на результаты тестов, основанных на выращивании вирусов в культуре клеток. Подобное взаимодействие может приводить к ложноотрицательным результатам диагностических тестов на РСВ. При применении паливизумаба результаты диагностических тестов должны использоваться в сочетании с клиническими данными для достоверной постановки диагноза. **Условия транспортирования и хранения.** При температуре от 2° до 8°С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛСР-001053/10. **Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** ООО «ЭббВи», Россия.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников (не для пациентов).

За дополнительной информацией Вы можете обращаться в  
ООО «ЭббВи», 141400, Московская обл., г. Химки,  
ул. Ленинградская, влад. 39, стр. 5, «Химки Бизнес-Парк»  
Тел.: +7 495 258 42 77, факс: +7 495 258 42 87

abbvie

13. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2011 (болезни и врожденные аномалии системы кровообращения). М: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2012; (Bokeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular surgery — 2011 (diseases and congenital abnormalities of circulation). Moscow: Publishing by Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences, 2012; )
14. Committee on Infectious Diseases. From the American Academy of Pediatrics: Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics* 2009; 124: 1694—1701.
15. Bonnet D., Schmaltz A.A., Feltes T.F. Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. *Cardiology in the Young* 2005; 15: 3: 256—265.
16. Handforth J., Friedland J.S., Sharland M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. *Paediat Res Rev* 2000; 1: 210—214.
17. Cabalka A.K. Physiologic risk factors for respiratory viral infections and immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus in young children with congenital heart disease. *Pediat Infect Dis J* 2004; 23: Suppl 1: S41—S45.
18. 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 Pediat* 2003; 143: 532—540.
19. Moler F.W., Khan A.S., Meliones J.N. et al. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit Care Med* 1992; 20: 1406—1413.
20. Medrano C., Garcia-Guereta L., Grueso J. et al. Respiratory infection in congenital cardiac disease. Hospitalizations in young children in Spain during 2004 and 2005: the CIVIC Epidemiologic Study. *Cardiology in the Young* 2007; 17: 360—371.
21. Rescha B., Michel-Behnke I. Respiratory syncytial virus infections in infants and children with congenital heart disease: update on the evidence of prevention with palivizumab. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28: 85—91.
22. Кривицкая В.З. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Особенности патогенеза, стратегия профилактики и лечения. *Вопр соврем педиат* 2013; 2: 38—46. (Krivitskaya V.Z. Respiratory syncytial virus infection. Pathogenesis peculiarities, prevention and treatment strategies. *Vopr sovrem pediat* 2013; 2: 38—36.)
23. Fenton C., Scott L.J., Plosker G.L. Palivizumab: A review of use and prophylaxis for serious respiratory syncytial virus infection. *Paediat Drugs* 2004; 6: 177—197.
24. Parnes C., Guillermin J., Habersang R. et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from the palivizumab outcomes registry. *Pediat Pulmonol* 2003; 35: 6: 484—489.
25. Golombek S.G., Berning F., Lagamma E.F. Compliance with prophylaxis for respiratory syncytial virus infection in a home setting. *Pediat Infect Dis J* 2004; 23: 318—322.
26. Stewart D.L., Ryan K.J., Seare J.G. et al. Association of RSV-related hospitalization and non-compliance with Palivizumab among commercially insured infants: a retrospective claims analysis. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 1: 334.
27. Nakazawa M., Saji T., Ichida F. et al. Guidelines for the use of palivizumab in infants and young children with congenital heart disease. *Pediat Int* 2006; 48: 190—193.
28. Chantepie A. Use of palivizumab for the prevention of respiratorsyncytial virus infections in children with congenital heart disease. Recommendations from the French Paediatric Cardiac Society. *Arch Pediat* 2004; 11: 1402—1405.
29. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on the recommended use of monoclonal anti-RSV antibody (palivizumab). *Can Commun Dis Rep* 2003; 29: 1—15.
30. Schmaltz A.A. Statement of the German Society of Paediatric Cardiology regarding RSV prophylaxis with Palivizumab (Synagis). *Monatsschr Kinderheilkd* 2004; 152: 222—223.
31. Pinier M., Geiger R. Recommendations for RSV immune prophylaxis in infants and children with congenital heart disease. *Monatsschr Kinderheilkd* 2005; 153: 878—880.
32. Swiss Society of Paediatrics. *Paediatrica* 2004; 16: 14—16. [www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol15/n6/pdf/14—16.pdf](http://www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol15/n6/pdf/14—16.pdf).

Поступила 25.07.14