

**На правах рукописи**

**Кршеминская Ирина Владимировна**

**ИММУНОПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ  
ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ГРУПП РИСКА ТЯЖЕЛОГО  
ТЕЧЕНИЯ**

**14.01.08 - Педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2016 г.**

Работа выполнена на кафедре педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Овсянников Дмитрий Юрьевич** - доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

**Официальные оппоненты:**

**Заплатников Андрей Леонидович** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Куличенко Татьяна Владимировна** - доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением неотложной педиатрии с группой анестезиологии-реанимации Федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «17» июня 2016 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.35 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10/2) С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.203.35,  
кандидат медицинских наук, доцент

Пушко Любовь Витальевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Преждевременные роды являются глобальной проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения, 15 миллионов детей ежегодно рождаются раньше срока, причем в развитых странах частота преждевременных родов имеет тенденцию к росту (Goldenberg R.L., Rouse D.J., 1998). Среди недоношенных детей отмечаются высокие показатели смертности, заболеваемости и инвалидности (Martin J.A. et al., 2006; Tyson J. et al., 2008; Liu L. et al., 2012)

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является основным возбудителем тяжелых инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) у детей первых двух лет жизни. По данным разных авторов, от 40 до 74% бронхолитов, от 44 до 63% пневмоний у младенцев связаны в эпидемический сезон с РСВ-инфекцией (Hall C.V., 2001; Weisman L.E., 2008). В странах с умеренным климатом ежегодный эпидемический подъем заболеваемости РСВ-инфекцией наблюдается поздней осенью, зимой и ранней весной (Hall C.V., 2001), в РФ этот период длится с ноября по апрель (Tatochenko V. et al., 2010). К основным группам высокого риска развития тяжелой ИНДП, связанной с РСВ, относятся недоношенные дети, дети с бронхолегочной дисплазией (БЛД) и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (ВПС). Подтверждением тяжелого течения РСВ-бронхиолита у недоношенных детей с/без БЛД служат результаты первого отечественного многоцентрового эпидемиологического исследования (Tatochenko V. et al., 2010). Кроме данных факторов обсуждаются дополнительные факторы риска тяжелого течения РСВ-инфекции: мужской пол, пассивное курение, многоплодная беременность, перенаселенность жилища, рождение за 6 месяцев до начала РСВ-сезона, задержка внутриутробного развития (ЗВУР), грудное вскармливание менее 2 месяцев в анамнезе и др. (Harlap S., 1974; Glezen W.P., 1977; McConnochie K.M. et al., 1986; Elder D.E. et al., 1996; Carbonell-Estrany X. et al., 2001; Simoes E.A. et al., 2003; Nielsen H.E. et al., 2003; Law B.J. et al., 2004; Figueras-Aloy J. et al., 2008; Di Franza J.R., 2012).

Разнородные данные отечественных и зарубежных исследований по изучению особенностей клинической картины РСВ-инфекции не позволяют создать единое представление о течении заболевания в современных условиях у детей групп риска (Кожевникова Е.Н., Горелов А.В., 2007; Бабаченко И.В. и др., 2011; Langley G.F., Anderson L.J., 2011; Georgakopoulou T. et al., 2012). Следует отметить, что в данных работах особенности РСВ-инфекции у детей с БЛД и различными условиями инфицирования не изучались. Установлены предикторы тяжелого течения РСВ-инфекции у недоношенных детей, однако в отношении детей с БЛД такие данные отсутствуют (<http://pages.cs.wisc.edu/~gangluo/bronchiolitis>).

Акцент в ведении младенцев с бронхолитами в настоящее время смещается в сторону профилактики тяжелых форм РСВ-инфекции ввиду того, что число эффективных с позиций доказательной медицины подходов к терапии немногочисленно (Gregson D. et al., 2005; ААР, 2014; [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)). С целью профилактики распространения РСВ-инфекции в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) проводятся различные противоэпидемические мероприятия (Black C.P., 2003). Попытки создать вакцину против РСВ предпринимались с 1960 г., однако эффективной и безопасной вакцины против РСВ в настоящее время нет (Kim H.W. et al., 1969; Graham B.S., 2011). Для пассивной сезонной иммунопрофилактики тяжелых форм РСВ-инфекции у детей групп риска используется препарат гуманизированных моноклональных антител IgG1 паливизумаб (торговое название Синагис), зарегистрированный более чем в 70 странах мира (Кешишян Е.С., 2013; ААР, 2014). В России данный препарат был зарегистрирован в 2010 г. Эффективность паливизумаба продемонстрирована в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях (Cecchia P.A. et al., 2011; Turti T.V. et al., 2011). Общепринятым методом оценки эффективности препаратов моноклональных антител, к которым относится паливизумаб, является сравнительная пролонгированная оценка эффективности до и после

введения (Куличенко Т.В. и др., 2010), однако, в отношении паливизумаба таких работ не проводилось.

Таким образом, представляется актуальным изучение клинических проявлений данной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения в Московской популяции, а также оценка эффективности и безопасности применения у них препарата паливизумаб. Это и определило цель и задачи настоящего исследования.

#### **Цель исследования**

Обоснование и организация иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей групп риска ее тяжелого течения с оценкой эффективности и безопасности препарата паливизумаб.

#### **Задачи исследования**

1. Выявить особенности течения и терапии РСВ-бронхиолита у недоношенных детей с/без БЛД и в зависимости от условий возникновения в реальной клинической практике в г. Москве.
2. Установить предикторы тяжелого течения РСВ-бронхиолита у недоношенных детей.
3. Выявить проблемы организации и внедрить этапную программу сезонной иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей из групп риска ее тяжелого течения.
4. Оценить эффективность иммунопрофилактики у детей групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции препаратом паливизумаб.
5. Оценить безопасность иммунопрофилактики у детей групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции препаратом паливизумаб.

#### **Научная новизна**

В работе впервые в РФ детально описана клинико-лабораторная и рентгенологическая картина РСВ-бронхиолита у недоношенных детей без/с БЛД в Московской популяции, а также особенности течения заболевания в зависимости от условий инфицирования (нозокомиальный/«домашний»). У детей с тяжелым течением РСВ-бронхиолита проанализирована потребность в стационарном лечении, интенсивной терапии, кислородотерапии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Оценен вклад дополнительных факторов риска тяжелого течения РСВ-инфекции (мужской пол, многоплодная беременность, время рождения и др.). Выявлены предикторы тяжелого течения РСВ-бронхиолита как у недоношенных детей, так и у детей с БЛД.

Проанализированы подходы к терапии РСВ-бронхиолита в реальной клинической практике в г. Москве и Московской области и их соответствие рекомендациям, основанным на принципах доказательной медицины. Установлено, что в реальной клинической практике для лечения бронхиолита часто применяются антибактериальные препараты (97,5%), бронхолитики (95%), глюкокортикостероиды (90%), препараты внутривенных иммуноглобулинов (32,5%).

Впервые в РФ проведено проспективное пролонгированное наблюдение за детьми, получавшими препарат моноклональных антител паливизумаб в сезон 2011-2012 гг. На основании данных о частоте заболеваемости и госпитализаций пациентов в течение 3 месяцев до и 3 месяцев после начала иммунизации, установлено, что применение паливизумаба эффективно для снижения кумулятивной частоты ИНДП в 4,7 раза, госпитализаций в связи с ИНДП - в 5 раз.

Проанализированы сложности на этапе внедрения иммунопрофилактики, предложены пути их решения с учетом данных анкетирования родителей пациентов.

Проспективное исследование в течение четырех сезонов (2011-2015 гг.) иммунопрофилактики показало, что значимых побочных эффектов, серьезных нежелательных явлений, тяжелых аллергических реакций при введении препарата паливизумаб зарегистрировано не было.

### **Практическая значимость**

Сезонная иммунопрофилактика РСВ-инфекции является обоснованной у детей групп риска, в том числе у недоношенных детей с/без БЛД, и должна начинаться в отделениях второго этапа выхаживания/патологии новорожденных перед выпиской.

Обосновано обследование детей групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции с ИНДП и дыхательной недостаточностью (ДН) на РСВ, даже при наличии у них маркеров бактериальной инфекции в общем анализе крови.

Показано, что обследование детей на РСВ при развитии у них ИНДП в период после введения препарата паливизумаб необходимо для подтверждения эффективности иммунопрофилактики.

С учетом выявленных трудностей внедрения иммунопрофилактики, данных об эффективности и безопасности предложен алгоритм оптимизации иммунопрофилактики РСВ-инфекции в г. Москве.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхолит у недоношенных детей с/без бронхолегочной дисплазии и у детей с врожденными пороками сердца характеризуется тяжелым течением, развитием дыхательной недостаточности, потребностью в респираторной терапии, искусственной вентиляции легких, лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

2. Препарат моноклональных антител к F-белку респираторно-синцитиального вируса паливизумаб эффективен и безопасен для профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), неонатальных, кардиологического и консультативно-диагностического отделения с дневным стационаром ГБУЗ ДИКБ №6 Департамента здравоохранения г. Москвы, а также включены в учебный процесс кафедры педиатрии медицинского факультета медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ.

### **Апробация работы**

Диссертация апробирована на методическом совещании кафедры педиатрии медицинского факультета медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ, протокол №6 от 08 декабря 2015г.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» (Москва, 2012), VI Российском форуме «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний» (Санкт-Петербург, 2012), 22-м конгрессе Европейского респираторного общества (Вена, 2012); пульмонологической секции Московского общества детских врачей (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2013); XXIII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2013); Межвузовской научно-практической конференции «Проблемы профилактической и восстановительной медицины» (Москва, 2014); XIII конгрессе детских инфекционистов России (Москва, 2014), VI Международной научной конференции SCIENCE4HEALTH 2015 (Москва, 2015), XIII Научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений» (Москва, 2015), Московском городском съезде педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии (Москва, 2015).

### **Личный вклад автора**

Вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования. Автором подготовлен обзор отечественных и зарубежных литературных источников по теме исследования, сформулированы цели и задачи исследования. Автором сформирована база

данных пациентов, проведена статистическая обработка данных. По итогам работы, автором проведена оценка течения РСВ-инфекции, эффективности и безопасности ее иммунопрофилактики препаратом паливизумаб у детей групп риска, сформулированы выводы и даны практические рекомендации. Полученные данные обсуждены автором в научных публикациях и докладах, внедрены в практику.

#### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, в том числе 9 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, одни зарубежные тезисы.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием пациентов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 45 отечественных и 267 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 24 рисунками.

#### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена в период с 2011 по 2015 гг. на кафедре педиатрии (зав. кафедрой – д.м.н. Д.Ю. Овсянников) медицинского факультета Медицинского института РУДН, на базе консультативно-диагностического отделения дневным стационаром ГБУЗ ДИКБ №6 ДЗ г. Москвы (главный врач - д.м.н., профессор Е.А. Дегтярева).

Исследование состояло из четырех этапов (табл. 1).

Таблица 1

Распределение наблюдавшихся больных в связи с этапами исследования

№	Этап исследования	Число детей
1	Изучение особенностей течения РСВ-бронхиолита у недоношенных детей и детей с БЛД (2011-2015 гг.)	40
2	Выявление проблем организации и этапная программа иммунопрофилактики препаратом паливизумаб (2011-2015 гг.)	357
3	Оценка эффективности иммунопрофилактики препаратом паливизумаб в рамках сравнительного пролонгированного исследования (2011-2012 гг.)	140
4	Оценка безопасности иммунопрофилактики препаратом паливизумаб (2012-2015 гг.)	357

**Первый этап исследования.** Был проведен амбиспективный анализ историй болезни 40 недоношенных детей в возрасте 9 суток - 6,5 месяцев, перенесших острый РСВ-бронхиолит, и наблюдавшихся впоследствии в КДО с дневным стационаром ГБУЗ ДИКБ №6 ДЗ г. Москвы.

*Критериями включения* в группу «острый РСВ-бронхиолит» явились следующие: острый бронхиолит у недоношенного (с гестационным возрастом, ГВ  $\leq$  37 недель) ребенка с/без БЛД, РСВ-этиология которого была подтверждена методом РИФ и/или ПЦР. Диагноз БЛД устанавливался на основании анамнестических данных о проведении респираторной терапии на первой неделе жизни (ИВЛ и/или НСРАР) и наличии кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни (Jobe A.H., Bancalary E., 2001).

*Критериями исключения* из данной группы явились следующие: острый РСВ-бронхиолит у ребенка с ГВ при рождении более 37 недель, острый бронхиолит любой другой этиологии кроме РСВ.

В зависимости от наличия БЛД и условий возникновения заболевания дети были разделены на группы. Группу 1А составили 16 детей с БЛД, остальные 24 недоношенных ребенка без БЛД были отнесены к группе 1Б. В 18 случаях РСВ-бронхиолит был расценен как нозокомиальный (группа 2А), 22 ребенка были госпитализированы из дома (группа 2Б).

У всех пациентов были проанализированы следующие данные: анамнез жизни, анамнез и течение заболевания, наличие дополнительных факторов риска тяжелого течения

РСВ-бронхиолита, результаты лабораторно-инструментальных обследований, проводимая терапия. Лабораторное и инструментальное обследование пациентов с острым РСВ-бронхиолитом включало: общий клинический анализ крови с оценкой маркеров бактериальной инфекции, определение С-реактивного белка (СРБ), сатурации кислорода ( $SpO_2$ ), посев мокроты у ряда больных, рентгенографию органов грудной клетки. Степень ДН оценивали в соответствии с классификацией С.Н. Авдеева (2007).

Для оценки тяжести течения бронхиолита использовалась шкала М.Н. Gorelick и S.B. Singh (2001) (табл. 2). Сумму баллов по данной шкале более 3 считали критерием необходимости стационарного лечения.

Таблица 2

Шкала оценки тяжести течения бронхиолита (Gorelick М.Н., Singh S.B., 2006)

Признаки	Число баллов		
	0	1	2
Возраст больного, мес.	Старше 3	Меньше 3	–
Срок гестации к рождению, недели	Более 37	34 - 36	Менее 34
Общее состояние	Удовлетворит.	Тяжелое	Выражена Интоксикация
Частота дыхания, мин.	Менее 60	60 – 69	Более 70
Сатурация кислорода	Более 97	95 – 96	Менее 95
Ателектазы на рентгенограмме органов грудной клетки	Отсутствуют	Имеются	–

**Второй этап исследования.** Перед стартом программы иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей групп риска тяжелого течения ДЗ г. Москвы в эпидемическом сезоне 2011-2012 гг. на основании сведений отделений второго этапа выхаживания и катамнеза ГБУЗ ДИКБ №6, ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова, ГБУЗ ЦПСИР была сформирована группа детей с высоким риском тяжелого течения РСВ-инфекции для последующего их участия в программе.

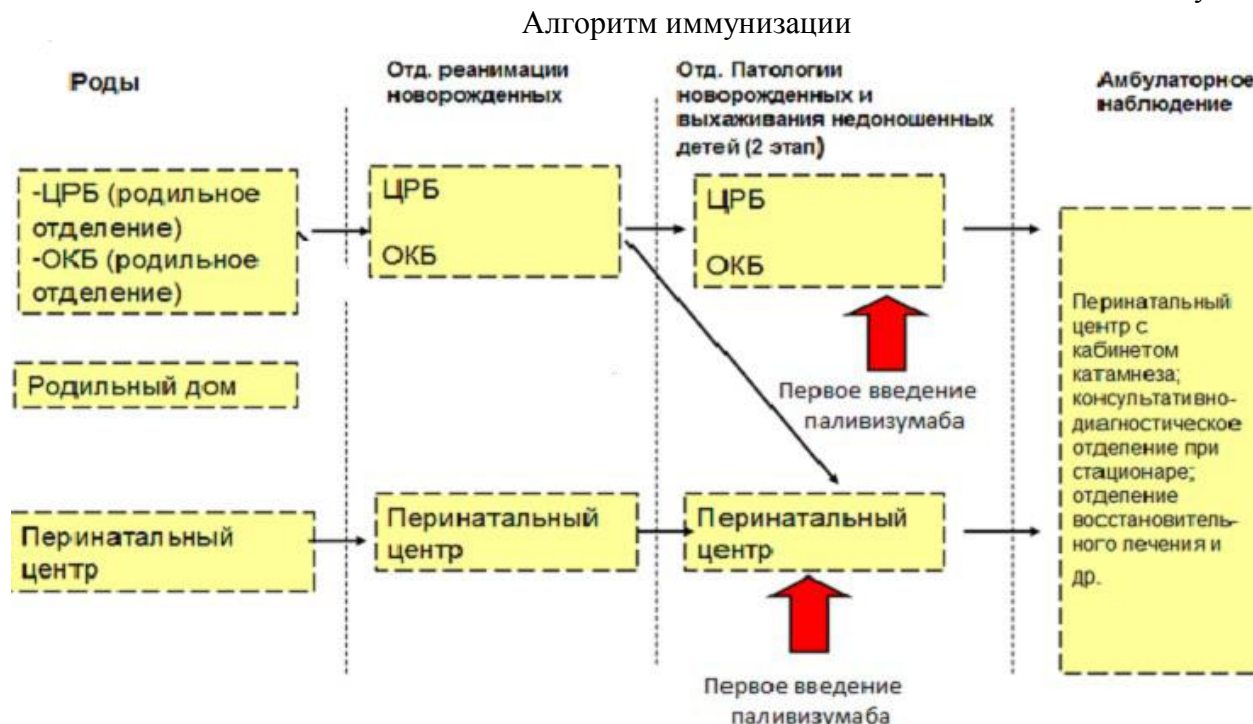
Проведено формализованное интервьюирование родителей 227 пациентов с целью включения ребенка в одну из групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции согласно официальной инструкции к препарату паливизумаб. Предварительное согласие на участие в программе иммунопрофилактики дали 78 человек.

Для установления диагноза БЛД и недоношенности у включенных в исследование детей применялись те же критерии, что и на первом этапе исследования. Гемодинамически значимыми ВПС считались цианотичные пороки; пороки, осложняющиеся легочной гипертензией; пороки, требующие медикаментозной коррекции для контроля сердечной недостаточности (ААР, 2009).

В период с января 2012 по май 2015 гг. иммунопрофилактику РСВ-инфекции получили 357 детей из трех групп риска (недоношенные дети с ГВ менее 35 недель, дети с БЛД и ВПС), которые и явились объектом исследования на данном этапе. В исследовании было проанализировано введение паливизумаба в эпидемическом сезоне 2011-2012 гг. в разных стационарах г. Москвы (ДИКБ №6, ГВ №8, ГКБ №67, ГКБ №7, ГКБ №70, ГКБ №13), в остальные сезоны (2012-2015 гг.) – только в ГБУЗ ДИКБ №6 ДЗ г. Москвы.

Согласно схеме маршрутизации пациентов при проведении иммунопрофилактики паливизумабом первое введение препарата должно проводиться в ОРИТ/отделении патологии новорожденных и выхаживания недоношенных детей (перед выпиской). Иммунизация должна быть продолжена амбулаторно в кабинетах катамнеза при перинатальных центрах/больницах (рис. 1).

Рисунок 1



В течение сезона пациенты получали от 1 до 5 инъекций препарата с интервалом  $30 \pm 5$  дней из расчета 15 мг/кг. Завершенной считалась иммунизация при количестве введений препарата не менее 3.

После окончания иммунизации предложена анкета с вопросами о результатах иммунопрофилактики. С учетом выявленных в первом сезоне проблем алгоритм иммунопрофилактики был модифицирован. Для оценки эффективности проведенных мероприятий учитывались данные о количестве детей, получивших иммунопрофилактику в последующие эпидемические сезоны 2012-2015 гг. в ГБУЗ ДИКБ №6 ДЗ г. Москвы с учетом количества полученных ими инъекций препарата.

**Третий этап исследования.** Анализ эффективности иммунопрофилактики паливизумабом в сезон 2011-2012 гг. проводился на основании данных о 140 пациентах, получивших  $\geq 3$  введений.

Эффективность препарата оценивалась на основании изменения следующих показателей:

1. Кумулятивная частота ИНДП (бронхиолит, обструктивный бронхит, бронхит, пневмония, вирус-индуцированное обострение БЛД) в течение трех месяцев до и трех месяцев после начала иммунопрофилактики паливизумабом;
2. Кумулятивная частота госпитализаций в связи с ИНДП в течение трех месяцев до и трех месяцев после начала иммунопрофилактики паливизумабом;
3. Относительный риск (ОР) ИНДП;
4. ОР в связи с ИНДП;
5. Абсолютная разница рисков ИНДП до и после иммунизации;
6. Абсолютная разница рисков госпитализации в связи с РСВ до и после иммунизации;
7. Частота ИНДП РСВ-этиологии в течение всего периода иммунизации паливизумабом и в течение одного месяца после ее окончания.

Иммунопрофилактику считали эффективной при снижении кумулятивной частоты и абсолютной разницы рисков ИНДП и госпитализаций в связи с ними в течение 3 месяцев после начала иммунизации паливизумабом по сравнению с таковыми до ее начала.



Детям, получающим иммунопрофилактику паливизумабом и госпитализированным с ИНДП в период с момента введения первой дозы препарата и в течение 30 дней после введения последней дозы, с целью исключения РСВ-этиологии заболевания исследовался назофарингеальный смыв на РСВ посредством иммунохроматографического экспресс-теста РСВ Quickstripe ТМ (Savyon Diagnostics Ltd, Израиль). В период, предшествующий началу иммунизации, этиология ИНДП не определялась.

**Четвертый этап исследования.** Для оценки безопасности иммунопрофилактики паливизумабом за весь период проведения иммунопрофилактики с января 2012 по 2015 гг. у 357 пациентов фиксировали любые нежелательные явления, возникающие в период проведения иммунопрофилактики, а также в течение одного месяца после ее окончания. Под нежелательным явлением понимали любое выявленное у пациента после введения паливизумаба неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое могло и не иметь причинно-следственной связи с его применением.

**Статистическая обработка данных.** Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и StatSoft. STATISTICA 10. Статистическую значимость различий между частотными показателями групп с ожидаемыми частотами 5 и более оценивали с использованием критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) с учетом поправки Йетса ввиду малого объема групп. При наличии значений ожидаемых частот 5 и менее применяли точный критерий Фишера. Проверка на нормальность проводилась с использованием теста Шапиро-Уилка. Анализ связи между количественными показателями, распределенными ненормально, качественными бинарными и порядковыми показателями применялся непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Сравнения кумулятивных частот госпитализации и ИНДП до и после иммунизации в группах и во всей выборке проводились с использованием F-критерия Кокса. Критическое значение уровня статистической значимости нулевой гипотезы во всех случаях принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Первый этап исследования.

**РСВ-бронхиолит у недоношенных детей.** ГВ большинства детей (35) составил 29-35 (медиана 31,0, интерквартильный размах 29,0-34,5) недель. 36 детей родились с малой массой тела при рождении (< 2500 гр.), причем 16 имели низкую массу тела (НМТ, 1500-2499 гр.), 15 - очень низкую массу тела (ОНМТ, 1000-1499 гр.) и 5 - экстремально низкую массу тела (ЭНМТ, <1000гр.) (медиана 1630,0, интерквартильный размах 1160,0-2300,0).

Наблюдавшиеся пациенты кроме недоношенности и БЛД имели и дополнительные факторы риска тяжелого течения РСВ-инфекции: 1 ребенок родился с синдромом Дауна, 10 детей - от многоплодной беременности, 11 - за 6 месяцев до начала РСВ-сезона, 15 - с ЗВУР, 17 - с внутриутробной пневмонией, 26 находились на грудном вскармливании менее 2 месяцев.

Наибольшая заболеваемость РСВ-бронхиолитом отмечалась в марте (25%), апреле (30%) и октябре (25%) в целом за период с 2011 по 2015 гг.

Клиническая картина заболевания (табл. 3) характеризовалась постепенным началом, появлением катаральных явлений, одышки (у 38 детей), цианоза. Апноэ в дебюте заболевания отмечалось у 16 детей. У 25 детей температура тела не повышалась, у 11 - заболевание сопровождалось субфебрилитетом, фебрильная лихорадка была зарегистрирована у 4 детей. Аускультативная картина заболевания характеризовалась симптомами бронхиальной обструкции, крепитацией (17 больных). Тяжесть состояния больных определялась развитием ДН: I степени у 6 детей, II степени - у 12, III степени - у 19. В связи с этим 32 детям потребовалась кислородотерапия, в том числе 10 детей находились на ИВЛ (5 детей без БЛД, 5 с БЛД).

При лабораторном обследовании лейкоцитоз  $>15 \times 10^9/\text{л}$  был зарегистрирован у 14 пациентов, нейтрофилез  $>10 \times 10^9/\text{л}$  - у 7, повышение нейтрофильного индекса более 0,2 - у одного. Уровень СРБ выше 5 мг/л был зафиксирован у 11 детей.

Таблица 3

## Характеристика РСВ-бронхиолита у недоношенных детей (n=40)

Признак	Число детей, абс.	%	
Респираторные симптомы	Одышка	38	95,0
	Крепитация	17	42,5
	Апноэ	16	40,0
ДН	Нет	3	7,5
	I ст. (SpO <sub>2</sub> 94-90%)	6	15,0
	II ст. (SpO <sub>2</sub> 75-89%)	12	30,0
	III ст. (SpO <sub>2</sub> <75%)	19	47,5
Температура тела	Нормальная	25	62,5
	Субфебрилитет	11	27,5
	Фебрильная лихорадка	4	10,0
Данные лабораторного обследования	Лейкоцитоз >15x10 <sup>9</sup> /л	14	35,0
	Нейтрофилез >10x10 <sup>9</sup> /л	7	17,5
	Нейтрофильный индекс >0,2	1	2,5
	Повышение СРБ >5 мг/л	11	27,5
Кислородотерапия	Не требовалась	8	20,0
	Требовалась	32	80,0
Госпитализация в ОРИТ	Не требовалась	20	50,0
	Требовалась	20	50,0
ИВЛ	Не требовалась	30	75,0
	Требовалась	10	25,0
Возраст на момент начала заболевания, сут.	Диапазон	9-194	
	M±m, сут.	79,1±9,1	
	Медиана	65	
Количество баллов по шкале M.H. Gorelick, S.B. Singh (2001)	Диапазон	4-9	
	M±m	6,5±0,3	
	Медиана	7	
Длительность заболевания, сут.	Диапазон	5-36	
	M±m, сут.	16,8±1,4	
	Медиана	14,5	

Бактериальная инфекция была диагностирована у 12 наблюдавшихся детей и проявлялась пневмонией (10 детей) и инфекцией мочевыводящих путей/пиелонефритом (2 ребенка).

Рентгенологическая картина РСВ-бронхиолита характеризовалась перибронхиальными изменениями и усилением легочного рисунка у 26 детей, эмфизематозным вздутием легких - у 24 детей, гиповентиляцией - у 15, проявлениями интерстициального отека у 4 детей. Сегментарная инфильтрация и/или ателектаз были обнаружены у 18 детей. У 4 детей рентгенограмма органов грудной клетки соответствовала норме.

При оценке данных наблюдавшихся пациентов по шкале M.H. Gorelick, S.B. Singh (2001) средний балл в выборке составил 6,5±0,3. Число баллов распределилось следующим образом: по 4 и 5 баллов имели 7 детей, 6 баллов - 5 детей, 7 баллов - 7 пациентов, 8 баллов - 8 детей, 9 баллов - 6 пациентов.

Все наблюдавшиеся дети требовали лечения в условиях стационара, причем 20 детей нуждались в лечении в условиях ОРИТ.

Оценка проводившейся пациентам терапии показала, что 39 детей получали антибактериальную терапию, а большинству из них (32) проводилась комбинированная антибактериальная терапия 2 и более препаратами одновременно. Чаще других

использовались препараты цефалоспоринового ряда (100%), макролиды (41%), карбапенемы (38,5%), фторхинолоны (15,4%). В связи с бронхообструктивным синдромом у 38 детей использовался комбинированный препарат фенотерол + ипратропия бромид (беродуал), у некоторых пациентов также эуфиллин. Гормональная терапия назначалась 36 пациентам, причем только ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) получали 15 детей, остальные 21 - системные стероиды (дексаметазон/преднизолон) совместно или без ИГКС. Кроме данных препаратов 13 пациентов получили препараты внутривенных иммуноглобулинов.

Общая продолжительность болезни колебалась от 5 до 36 ( $16,8 \pm 1,4$ ) дней. Летального исхода не было зарегистрировано ни в одном случае.

Сравнение результатов нашего исследования с данными, полученными другими авторами, о клинических (Корженкова М.П., 1969; Wilkesmann A., 2006; Hall C.V. et al., 2009; Langley G.F. et al., 2011; Georgakopoulou T. et al., 2012; Цыбалова М.В. и др., 2015), лабораторных (Патрушева Ю.С. и др., 2009) и рентгенологических (Simpson W. et al., 1974; Wagner T., 2009) проявлениях РСВ-бронхиолита у детей, в том числе недоношенных с/без БЛД, потребности в терапии показывает их сопоставимость. Вместе с тем у наших пациентов отмечена более высокая частота апноэ (40% vs 25%) (Kneyber M.C., 1998) и госпитализаций в ОРИТ (50% vs 40%) (Greenough A., 2001).

**РСВ-бронхиолит у детей с БЛД.** Проведен сравнительный анализ особенностей течения и проводимой терапии РСВ-бронхиолита у детей с БЛД (группа 1А) и недоношенных детей без БЛД (группа 1Б).

Большинство детей с БЛД составляли дети с ГВ менее 32 недель (15 детей), а в группе недоношенных детей без БЛД дети с ГВ 33-35 недель (16 детей). Проведенный статистический анализ подтвердил статистическую значимость различия в группах по данному показателю ( $p=0,0006$  и  $0,0002$  соответственно).

Все дети из группы 1А родились с малой массой тела, причем 5 детей с ЭНМТ, 11 - с ОНМТ. Изучение сопряженности массы тела при рождении с наличием БЛД выявило достоверно большую долю детей с ЭНМТ (31,3% vs 0%,  $p=0,007$ ) и ОНМТ (68,8% vs 16,7%,  $p=0,002$ ) при рождении в группе детей с БЛД и НМТ (16% vs 0%,  $p=0,00001$ ) при рождении в группе недоношенных детей без БЛД.

Установлено, что у детей с БЛД бронхиолит достоверно чаще (87,5% vs 45,8%,  $p=0,01$ ) протекал без повышения температуры, а у детей без БЛД с субфебрильной лихорадкой (45,8% vs 0%,  $p=0,001$ ). Также детям с БЛД достоверно чаще требовалась кислородотерапия (100% vs 58,3%,  $p=0,003$ ).

Продолжительность бронхиолита и число баллов по шкале прогноза тяжести заболевания не зависела от наличия/отсутствия БЛД.

**Нозокомиальный и «домашний» РСВ-бронхиолит.** Проведен сравнительный анализ особенностей течения и проводимой терапии нозокомиального РСВ-бронхиолита (группа 2А) и при инфицировании в домашних условиях (группа 2Б).

В группе 2А отмечались достоверно более низкие средние показатели ГВ ( $30,5 \pm 0,6$  vs  $32,5 \pm 0,6$  недель,  $p=0,0356$ ) и массы тела при рождении ( $1459,6 \pm 143,2$  vs  $1906,7 \pm 146,2$  гр.,  $p=0,0416$ ) по сравнению с группой 2Б.

«Домашний» РСВ-бронхиолит достоверно чаще (77,2% vs 50%,  $p=0,013$ ) регистрировался у детей с ранним началом искусственного вскармливания (менее 2 месяцев), а при нозокомиальном распространении инфекции достоверно чаще (44,4% vs 13,6%,  $p=0,04$ ) встречались дети, рожденные за 6 месяцев (апрель-сентябрь) до начала РСВ-сезона.

Нозокомиальный РСВ-бронхиолит характеризовался достоверно более частым возникновением апноэ (61,1% vs 22,7%,  $p=0,023$ ) ввиду более низкого ГВ в этой группе; большей потребностью в кислородотерапии (100% vs 54,4%,  $p=0,001$ ).

Продолжительность бронхоолита и число баллов по шкале прогноза тяжести заболевания были достоверно выше в случае нозокомиального инфицирования, что также можно связать с достоверно более низким ГВ в этой группе.

**Предикторы тяжелого течения РСВ-бронхоолита у недоношенных детей.** Как было установлено РСВ-бронхоолит у наблюдавшихся недоношенных детей протекает тяжело, о чем свидетельствовали высокая частота развития тяжелой ДН (у 47,5%), 50 % пациентов требовали госпитализации в ОРИТ, 25% - проведения ИВЛ.

В табл. 4 представлено влияние дополнительных факторов риска на тяжесть течения РСВ-бронхоолита у недоношенных детей. При анализе связи между количественными показателями, распределенными ненормально, качественными бинарными и порядковыми показателями применялся непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости нулевой гипотезы во всех случаях принимали равным 0,05.

Таблица 4

Предикторы тяжелого течения заболевания (n = 40)

	Степень ДН	Необходимость кислородотерапии	Необходимость госпитализации в ОРИТ	Необходимость ИВЛ во время болезни	Длительность болезни, сут.
ГВ, нед.	-0,349*	-0,249	- 0,357*	-0,248	- 0,191
Масса тела при рождении, гр.	-0,344*	-0,293	-0,457*	-0,285	- 0,312
Рождение в апреле сентябре	0,360*	0,308	0,280	- 0,226	- 0,039
Многоплодная беременность	0,315*	0,289	0,346*	0,467*	0,364*
Грудное вскармливание менее 2 месяцев	0,379*	0,439*	0,240	0,175	0,258
Внутриутробная пневмония	0,550*	0,430*	0,354*	0,204	0,152
Мужской пол	-0,035*	-0,025	0,050	- 0,202	-0,015
Возраст на момент заболевания, сут.	-0,142*	-0,339*	-0,150	- 0,080	- 0,327*
ЗВУР	0,321*	0,258	- 0,052	- 0,209	0,213

\* p<0,05

Таким образом, предикторами развития тяжелой ДН у недоношенных детей с РСВ-бронхоолитом являются малый ГВ, низкая масса тела при рождении, многоплодная беременность, рождение за 6 месяцев до начала РСВ-сезона, наличие ЗВУР, внутриутробной пневмонии в анамнезе, прекращение грудного вскармливания в течение первых 2 месяцев жизни.

Наличие внутриутробной пневмонии в анамнезе коррелировало не только со степенью ДН во время болезни, но и с необходимостью проведения кислородотерапии. В качестве фактора риска тяжелого течения РСВ-бронхоолита рассматривается возраст пациента менее 12 недель (3 месяцев) на момент начала заболевания (Кожевникова Е.Н., 2007). При анализе имеющихся данных выявлена отрицательная достоверная корреляция

между возрастом на момент начала заболевания и необходимостью проведения кислородотерапии - чем меньше был возраст ребенка на начало заболевания, тем чаще дети нуждались в дополнительном кислороде. Анализ характера вскармливания болеющих РСВ-бронхиолитом недоношенных детей выявил достоверную положительную корреляционную связь между ранним прекращением грудного вскармливания (до 2 месяцев) и потребностью в кислородотерапии. Следовательно, в качестве предикторов, определяющих потребность недоношенного ребенка с РСВ-бронхиолитом в дополнительной кислородотерапии можно выделить наличие внутриутробной пневмонии в анамнезе, раннее прекращение грудного вскармливания и возраст на момент заболевания.

Табл. 4 демонстрирует достоверную отрицательную корреляцию таких признаков как ГВ при рождении, масса тела при рождении с необходимостью госпитализации в ОРИТ. Также выявлена положительная корреляционная связь между рождением от многоплодной беременности и потребностью в лечении в условиях ОРИТ.

Единственным признаком, для которого была установлена достоверная корреляционная связь с необходимостью проведения ИВЛ, явилось рождение от многоплодной беременности.

В качестве предикторов, определяющих длительность болезни, на основании установленной статистически значимой связи, можно рассматривать рождение от многоплодной беременности и возраст на момент начала заболевания.

**Второй этап исследования.** На подготовительном этапе перед началом иммунизации в эпидемическом сезоне 2011- 2012 гг. были анкетированы 227 родителей детей, причем при уточнении анамнестических оказалось, что 34 ребенка не могли быть отнесены к группам риска тяжелого течения РСВ-инфекции. Из родителей 193 кандидатов предварительное согласие на введение препарата паливизумаб дали 78 (40,4%). Большинство из родителей (115/59,6%) от участия в программе отказались. Без объяснения причин отказались 88 (76,5%). Среди причин отказов чаще других назывались следующие: совет отказаться участкового врача-педиатра, офтальмолога, иммунолога – 8 (6,9%); не смогли получить консультацию участкового педиатра до начала иммунизации – 7 (6,1%); по причине болезни – 6 (5,2%); удаленность стационара («некому отвезти ребенка, дети плохо переносят дорогу») – 3 (2,6%); «вообще никуда не вывозят ребенка» – 2 (1,7%); родители против всех прививок – 1 (0,9%).

В эпидемический сезон 2011-2012 гг. первое введение препарата осуществлялось в период с 31.01.12 г. по 01.03.12 г. в шести ЛПУ г. Москвы (ДИКБ №6, ГКБ №67, ГКБ №13, ГКБ №7, ГБ №8, ГКБ №70), причем 55 (35,2%) пациентам первая инъекция препарата была выполнена в отделениях второго этапа выхаживания. Последующие инъекции данные пациенты, а также другие пациенты, наблюдавшиеся амбулаторно, получали в ДИКБ №6, ГКБ №67, ГКБ №13. Второе введение препарата осуществлялось с 27.02.12 г. по 04.04.12 г., третье - с 26.03.12 г. по 04.05.12 г. Всего в течение первого сезона иммунопрофилактики было иммунизировано 156 детей из трех групп риска: 19 (12,2%) детей с ВПС, 54 (34,6%) недоношенных ребенка и 83 (53,2%) ребенка с БЛД.

Опыт первого сезона иммунопрофилактики 2011-2012 гг. выявил низкую осведомленность медицинского персонала и родителей о показаниях и противопоказаниях к проведению иммунопрофилактики, высокий процент отказов от иммунизации (из 193 кандидатов отказались от проведения 115, что составило 59,6%). До начала проведения программы информацией о РСВ-инфекции владело 47 (40,5%) из 116 опрошенных родителей. Источниками информации служили: врач ОРИТ – 19 (40,4%); неонатолог отделения 2 этапа выхаживания – 19 (40,4%); врач педиатр/неонатолог отделения катамнеза – 11 (23,4%); участковый педиатр – 1 (2,1%); пульмонолог, невролог, другой специалист – 14 (29,8%); интернет – 6 (12,8%); научно-популярные издания и СМИ – 2 (4,3%).

В связи с этим очевидно необходимым стало проведение мероприятий по повышению комплаенса родителей пациентов групп риска в отношении иммунизации. Осуществлялось информирование родителей пациентов (в отделениях патологии новорожденных, на

амбулаторном приеме педиатра, пульмонолога, кардиолога) в доступной форме о тяжелом течении РСВ-инфекции у детей групп риска, необходимости и характере профилактики, возможных побочных явлениях, учреждениях, осуществляющих иммунизацию, с помощью специально разработанных буклетов-памяток, плакатов.

Анкетирование родителей по поводу организации процесса иммунизации в сезон 2011-2012 гг. показало, что большинство опрошенных были вполне удовлетворены организацией иммунопрофилактики в целом (70,7%), представлением информации о РСВ-инфекции (74,1%), организацией приема (68,9%).

Ввиду отсутствия единого электронного регистра учета пациентов групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции, после окончания первого сезона Московской программы иммунопрофилактики (2011-2012 гг.) было принято решение вести учет детей групп риска в ОРИТ и отделениях второго этапа выхаживания, профильных отделениях. До начала очередного сезона иммунопрофилактики были сформированы предварительные списки детей, нуждающихся в ней. С целью мониторингования маршрутизации пациентов учет введений в сезоны 2012-2015 гг. осуществлялся при помощи индивидуальных карточек, куда вносилась информация о дате, месте введения, количестве препарата, дате следующего визита.

Всего в течение четырех сезонов иммунопрофилактики (2011-2015 гг.) в ДИКБ№6, а в первом сезоне и в других стационарах г. Москвы (ГКБ №67, ГКБ №13, ГКБ №7, ГБ №8, ГКБ №70) было иммунизировано 357 детей из трех групп риска. Данные об иммунопрофилактике в сезон 2011-2012гг. в ГБУЗ ДИКБ №6 и в других учреждениях, а также последующих сезонах (2012-2015 гг.) в КДО с дневным стационаром ГБУЗ ДИКБ №6 представлены в табл. 5.

Таблица 5

Данные об иммунопрофилактике препаратом паливизумаб в сезоны 2011- 2015 гг.

Сезон		2011- 2012 гг.	2012- 2013 гг.	2013- 2014 гг.	2014- 2015 гг.
Количество иммунизированных детей, абс.		156	74	59	68
Структура пациентов	Недоношенные дети без БЛД и ВПС, абс. (%)	54 (34,6)	17 (22,9)	18 (30,5)	18 (26,5)
	Дети с БЛД, абс. (%)	83 (53,2)	54 (72,9)	38 (64,4)	49 (72,1)
	Дети с ВПС, абс. (%)	19 (12,2)	3 (4,2)	3 (5,1)	1 (1,4)
Число введений, абс. (%)	1	156 (100)	74 (100)	59 (100)	68 (100)
	2	149 (95,5)	69 (93,2)	48 (81,4)	65 (95,6)
	3	144 (92,3)	57 (77,0)	43 (72,9)	62 (91,2)
	4	1 (0,6)	50 (67,6)	42 (71,2)	54 (79,4)
	5	0	20 (27,0)	33 (55,9)	45 (66,2)
Среднее число введений препарата на пациента		2,9	3,7	3,8	4,3
Число введений первой дозы препарата в отделении патологии новорожденных и выхаживания недоношенных детей, абс. (%)		55 (35,5)	46 (62,2)	13 (22,0)	23 (33,8)

Таким образом, благодаря выше описанным организационным мероприятиям, проведенным после первого сезона иммунопрофилактики, удалось увеличить количество пациентов, получивших первое введение паливизумаба в отделениях патологии новорожденных и выхаживания недоношенных детей на 11,8% в сезон 2014-2015 гг., по сравнению с сезоном 2013-2014 гг.; увеличить количество детей, получивших 3 и более введений препарата, на 14,2% в сезон 2014-2015 гг., по сравнению с сезоном 2012-2013 гг.;

увеличить среднее число введений препарата на пациента с 3,7 до 4,3 в сезон 2014-2015 гг., по сравнению с сезоном 2012-2013 гг.

**Третий этап исследования.** В 2011-2012 гг. в иммунопрофилактику РСВ-инфекции препаратом паливизумаб получили 156 детей, в том числе 83 ребенка с БЛД, 54 недоношенных ребенка, 19 детей с гемодинамически значимыми ВПС. Эффективность иммунопрофилактики оценивалась в сезон 2011-2012 гг. у 140 детей, получивших 3 и более введения препарата.

На основании полученных в ходе исследования данных для всей выборки и для отдельных групп пациентов был рассчитан ОР ИНДП и ОР госпитализации с доверительным интервалом (ДИ) и абсолютная разница рисков до иммунизации и после иммунизации. Также для каждой группы и для всей выборки было определено число детей, которых необходимо иммунизировать для предупреждения одной госпитализации или одного случая ИНДП. Кроме того, был проведен анализ кумулятивных частот госпитализации и ИНДП до и после иммунизации в группах и во всей выборке: были построены кривые Каплана-Мейера, сравнения проводились с использованием F-критерия Кокса. Критическое значение уровня статистической значимости нулевой гипотезы во всех случаях принимали равным 0,05. В табл. 6 представлены данные об эффективности паливизумаба на основании выше описанных показателей.

В группе детей с БЛД (n=75) риск ИНДП до и после иммунизации составил 24% и 4%, соответственно. Таким образом, после иммунизации отмечалось статистически значимое снижение риска ИНДП, ОР составил 6 (95% ДИ [1,8-19,5],  $p < 0,05$ ). Абсолютная разница рисков госпитализации до и после иммунизации в группе детей с БЛД была равна 20%, а число детей, которых необходимо иммунизировать для предотвращения одного случая ИНДП в данной группе, составило 5. В группе недоношенных детей без БЛД случаев ИНДП после иммунизации зарегистрировано не было. В группе детей с ВПС отмечалось повышение риска ИНДП после иммунизации. Данный результат мог быть случайным ввиду малого объема выборки и не был статистически значимым ( $p > 0,05$ ).

В группе детей с БЛД (n=75) риск госпитализации до и после иммунизации составил 18,7% и 4%, соответственно. После иммунизации отмечалось статистически значимое снижение риска госпитализации, ОР составил 4,7 (95% ДИ [1,4-15,6],  $p < 0,05$ ). Абсолютная разница рисков госпитализации до и после иммунизации в группе детей с БЛД была равна 14,7%, а число детей, которых необходимо иммунизировать для предотвращения одной госпитализации в данной группе, составило 7. В группе детей с ВПС после иммунизации случаев госпитализации в связи с ИНДП не было. В группе недоношенных детей без БЛД статистически значимого снижения риска госпитализации в связи с ИНДП до и после иммунизации отмечено не было.

Во всей совокупности пациентов групп риска (n=140) отмечалось достоверное снижение риска ИНДП и госпитализации после иммунизации, ОР составил 4,7 и 5 соответственно (95% ДИ [2,0-10,9],  $p < 0,05$  и 95% ДИ [1,8-14,3],  $p < 0,05$ ).

Проведен анализ кумулятивных частот госпитализации и ИНДП до и после иммунизации в группах и во всей выборке с использованием F-критерия Кокса. Было выявлено, что после иммунизации кумулятивная частота ИНДП была достоверно ниже, чем до иммунизации, во всей выборке пациентов (F-критерий Кокса 5,170,  $p = 0,00001$ ) и в группе детей с БЛД (F-критерий Кокса 6,680,  $p = 0,00008$ ); в группе недоношенных детей после иммунизации эпизодов ИНДП не было, в группе детей с ВПС статистически значимого снижения количества ИНДП после иммунизации не выявлено.

Кумулятивная частота госпитализаций после иммунизации была также достоверно ниже, чем до иммунизации во всей выборке пациентов (F-критерий Кокса 5,372,  $p = 0,00013$ ) и в группе детей с БЛД (F-критерий Кокса 5,017,  $p = 0,00133$ ). В группе детей с ВПС сравнение кумулятивных частот госпитализаций было невозможным ввиду отсутствия случаев госпитализаций у этих пациентов после иммунизации. В группе недоношенных детей снижение кумулятивной частоты госпитализаций не было статистически значимым (F-

критерий Кокса 4,165,  $p=0,058$ ). Полученные данные подтверждают эффективность паливизумаба, которая была продемонстрирована в мета-анализах рандомизированных многоцентровых исследований (Impact RSV Study Group, 1998; Feltes T.F., 2003; Checchia P.A. et al., 2011).

Таблица 6

## Эффективность применения паливизумаба

	Недоношенные дети без БЛД	Дети с БЛД	Дети с ВПС	Всего
Число детей	47	75	18	140
<b>ИНДП</b>				
Количество ИНДП до иммунизации	8	18	2	28
Количество ИНДП после иммунизации	0	3	3	6
Риск ИНДП до иммунизации, %	17,021	24,000	11,111	20,000
Риск ИНДП после иммунизации, %	0	4,000	16,667	4,286
ОР		6,000	0,667	4,667
95% ДИ		1,844-19,519	0,126-3,526	1,995-10,919
p		<0,05	>0,05	<0,05
Абсолютная разница рисков (до/после)	17,0	20,0	-5,6	15,7
Число больных, которых необходимо иммунизировать	6	5	-18	7
<b>Госпитализации в связи с ИНДП</b>				
Количество госпитализаций до иммунизации	4	14	2	20
Количество госпитализаций после иммунизации	1	3	0	4
Риск госпитализации до иммунизации, %	8,511	18,667	11,111	14,286
Риск госпитализации после иммунизации, %	2,128	4,000	0	2,857
ОР	4,000	4,667		5,000
95% ДИ	0,464-34,468	1,398-15,575		1,754-14,255
p	>0,05	<0,05		<0,05
Абсолютная разница рисков (до/после)	6,4	14,7	11,1	11,4
Число больных, которых необходимо иммунизировать	16	7	9	9

Таким образом, иммунопрофилактика РСВ-инфекции паливизумабом у детей групп риска эффективна и безопасна, так как приводит к достоверному снижению риска ИНДП в 4,7 раза и госпитализаций в связи с ними в 5 раз.

**Четвертый этап исследования.** Безопасность и переносимость паливизумаба оценивалась на основании мониторинга нежелательных явлений, развивавшихся с момента введения первой дозы препарата и до 30-го дня с момента введения последней дозы.

На основании полученных сведений за весь период проведения иммунопрофилактики с января 2012 по май 2015 г. составлена таблица о частоте нежелательных явлений (табл. 7).



Таблица 7

Частота нежелательных явлений 2012-2015 гг. у пациентов, получавших иммунопрофилактику

Нежелательные явления	Сезон 2011- 2012гг., n=156	Сезон 2012- 2013гг., n =74	Сезон 2013 - 2014гг., n=59	Сезон 2014- 2015гг., n=68	Всего, n=357
	Частота нежелательного явления, абс.(%)				
Повышение температуры тела	25 (16)	0	3 (5,1)	6(8,8)	34 (9,5)
Реакции на месте введения	0	2 (2,7)	1 (1,7)	1 (1,5)	4 (1,1)
Нервозность	6 (3,8)	1 (1,4)	0	3 (4,4%)	10 (2,8)
Инфекции верхних дыхательных путей	16 (10,3)	0	4 (6,8)	1(1,5)	21 (5,9)
Сыпь	0	0	0	0	0
Диарея, рвота	4 (2,6)	3 (4,1)	2 (3,4)	0	9 (2,5)
Сонливость	0	1 (1,4)	0	0	1 (0,3)
Конъюнктивит	4 (2,6)	0	0	0	4 (1,1)
Острый средний отит	2 (1,3)	0	0	0	2(0,6)
Ларингит	1 (0,6)	0	0	0	1 (0,3)
Инфекция мочевыводящих путей	2 (1,3)	0	0	0	2(0,6)
Всего	60 (38,5)	7 (9,5)	10 (16,9)	11 (16,2)	88 (24,6)

Таким образом, по результатам нашего наблюдения за 357 детьми в период с 2012 по 2015 гг. к часто встречающимся нежелательным явлениям ( $\geq 1$ , но  $< 10\%$ ) можно отнести повышение температуры тела, реакции на месте введения, нервозность, инфекции верхних дыхательных путей, насморк, диарею, конъюнктивит, а к не часто встречающимся ( $\geq 0,1$ , но  $< 1\%$ ) – сонливость, средний отит, ларингит, инфекцию мочевыводящих путей, что соответствует сведениям, приведенным в инструкции к препарату.

Все нежелательные явления, возникавшие в период иммунизации, носили нетяжелый преходящий характер, однако в 6,1% случаев послужили поводом для отказа от продолжения иммунизации. Другие причины (невозможность связаться с родителями пациентов, отсутствие возможности приехать в стационар, плановая госпитализация для неврологической реабилитации, отказ без объяснения причин, течение ОРВИ, посещение врача в другой клинике и др.) вели к досрочному окончанию иммунизации (количество инъекций препарата менее 3) в 2,7 раз чаще. Серьезных нежелательных явлений во время проведения иммунопрофилактики зарегистрировано не было. Все нежелательные явления имели легкий, среднетяжелый характер, ни в одном случае их нельзя было связать с использованием паливизумаба.

### Выводы

1. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхолит у недоношенных детей протекает тяжело за счет развития дыхательной недостаточности, требуя лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (50%), проведения кислородотерапии (80%) и искусственной вентиляции легких (25%). Бактериальная инфекция осложняет течение респираторно-синцитиального вирусного бронхолита в 30% случаев.

2. У детей с бронхолегочной дисплазией респираторно-синцитиальный вирусный бронхолит чаще протекает с нормальной температурой тела, кислородотерапия им требуется чаще. Нозокомиальный респираторно-синцитиальный вирусный бронхолит

отличается более частым возникновением апноэ, высокой потребностью в кислородотерапии/искусственной вентиляции легких.

3. В реальной клинической практике в лечении респираторно-синцитиального вирусного бронхолита у детей групп риска тяжелого течения часто используются антибактериальные препараты (97,5%), бронхолитики (95%), системные и ингаляционные глюкокортикостероиды (90%), препараты внутривенных иммуноглобулинов (32,5%).

4. Предикторами тяжелого течения респираторно-синцитиального вирусного бронхолита (необходимость проведения кислородотерапии, искусственной вентиляции легких, госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии) являются малый гестационный возраст, масса тела при рождении менее 2500 гр., рождение от многоплодной беременности, возраст на момент начала заболевания, внутриутробная пневмония в анамнезе.

5. Устранение проблем в организации иммунопрофилактики позволило модифицировать ее алгоритм и повысить эффективность, что выразилось в виде увеличения среднего количества инъекций препарата на человека с 2,9 до 4,3 инъекций на человека.

6. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции паливизумабом у детей групп риска эффективна, так как приводит к статистически значимому снижению риска инфекций нижних дыхательных путей в 4,7 раз ( $p < 0,05$ ) и госпитализаций в связи с ними в 5 раз ( $p < 0,05$ ).

7. Частота нетяжелых преходящих нежелательных явлений у 357 пациентов, получивших иммунопрофилактику респираторно-синцитиальной вирусной инфекции паливизумабом в период с 2011 г. по 2015 г. составила 24,6%.

#### **Практические рекомендации**

1. Необходимо широкое информирование врачей, оказывающих медицинскую помощь недоношенным детям, детям с бронхолегочной дисплазией, гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, о респираторно-синцитиальном вирусе и инфекциях нижних дыхательных путей респираторно-синцитиальной вирусной этиологии, риске тяжелого течения данной инфекции у данных групп пациентов с целью проведения своевременной профилактики и назначения адекватной терапии.

2. У больных острыми респираторными заболеваниями недоношенных детей грудного возраста появление апноэ, дыхательной недостаточности, симптомов бронхиальной обструкции требует исключения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции при помощи экспресс-тестов.

3. При назначении терапии по поводу инфекций нижних дыхательных путей респираторно-синцитиальной вирусной этиологии следует опираться на принципы доказательной медицины с целью исключения полипрагмазии.

4. Дети из групп риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции нуждаются в сезонной пассивной иммунопрофилактике. Целесообразно выполнять первую инъекцию паливизумаба в отделении второго этапа выхаживания перед выпиской.

5. При внедрении программ иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска для подтверждения их эффективности целесообразно обследование детей на респираторно-синцитиальный вирус при развитии инфекции нижних дыхательных путей в период после введения препарата паливизумаб.

6. В связи с возможностью развития побочных реакций на применение паливизумаба, введение препарата необходимо осуществлять в условиях ЛПУ с возможностью последующего наблюдения в течение 30 минут после инъекции. Также необходимо обеспечить родителям пациентов возможность сообщать о нежелательных явлениях в течение месяца до следующего введения препарата.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Овсянников Д.Ю., Кршенинская И.В., Дегтярев Д.Н. Течение и терапия респираторно-синцитиального вирусного бронхоолита у недоношенных детей и детей с бронхолегочной дисплазией.// **Вопросы диагностики в педиатрии.** – 2012. – Т.4. - №2. – С. 32-38.
2. Овсянников Д.Ю., Кршенинская И.В., Бойцова Е.В. Бронхоолит: только ли острое заболевание?// Сборник аннотированных докладов V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей».– М., 2012. – С. 62-66.
3. Овсянников Д.Ю., Кршенинская И.В., Дегтярев Д.Н. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхоолит у недоношенных детей и детей с бронхолегочной дисплазией.// Сборник аннотированных докладов V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей».– М., 2012. – С. 66-69.
4. Овсянников Д.Ю., Павлова Е.С., Дегтярева Е.А., Кршенинская И.В. Иммунопрофилактика РСВ-инфекции у младенцев групп риска тяжелого течения в г. Москве: первые результаты.// Материалы VI Российского форума «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний».- СПб., 2012.- С. 122-123.
5. Кочанова Д.А., Коршунова А.Ю.,Шемятовский К.А.,Кршенинская И.В., Халед М. Внутрибольничный респираторно-синцитиально-вирусный бронхоолит у недоношенных детей и у детей с бронхолегочной дисплазией.// Материалы IV международной научной конференции Scienceforhealth 2012 «Клинические и теоретические аспекты современной медицины». – М., 2012.- С.83.
6. Корсунский А.А., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Яковлева И.Н., Дегтярева Е.А., Бокерия Е.Л., Кешишян Е.С., Шамшева О.В., Павлова Е.С., Кршенинская И.В., Игитян З.С., Мархулия Х.М., Балашова Е.Д., Алямовская Г.А., Миронюк О.В., Потапова О.В. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения: предварительные результаты реализации Московской программы. // **Педиатрическая фармакология.**-2012.-Т.9.-№3.-С. 22-30.
7. Овсянников Д.Ю., Шамшева О.В., Корсунский А.А., Дегтярев Д.Н., Дегтярева Е.А., Бокерия Е.Л., Кешишян Е.С., Кршенинская И.В., Кантемирова М.Г., Петрук Н.И. Эффективность иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска. // **Детские инфекции.**-2012.- Т.11. - №2. – С. 18-22.
8. Dmitriy Ovsyannikov, Irina Krsheminskaya, Elena Degtyareva. Prevention of RSV infection in Infants from the high-risk groups in Moscow: The first season's results.// Abstracts22-nd Annual Congress.- Vienna, 2012.-Vol. 40. – Suppl. 56.- P. 2740.
9. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е. А., Бокерия Е.Л., Кешишян Е.С., Кршенинская И.В., Миронюк О.В., Таищева Н.Б. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения: первый опыт в России.// **Вопросы практической педиатрии.** – 2012. – Т.7. – прил. №1. – С. 30.
10. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А., Кршенинская И.В., Дегтярев Д.Н. Специфическая иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения.// Сборник трудов конгресса. XXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Под ред. акад. А.Г.Чучалина. – М.: Дизайн Пресс, 2012. – С. 413.
11. Овсянников Д.Ю., Кршенинская И.В., Дегтярев Д.Н. Эффективность и безопасность иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции детей групп риска тяжелого течения.// Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя».- М.,2012. -С.425-426.
12. Яковлева И.Н., Солдатова И.Г., Корсунский А.А., Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Бокерия Е.Л., Дегтярева М.В., Кешишян Е.С., Кршенинская И.В. Московский опыт реализации программы профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенных детей, детей с бронхолегочной дисплазией и врожденными пороками сердца. // Тезисы докладов XI Московской Ассамблеи «Здоровье столицы». – М., 2012. - С. 131.

13. Овсянников Д.Ю., Кршенинская И.В., Болибок А.М., Дегтярева Е.А. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией.// Сборник аннотированных докладов VI Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». – М., 2013. – С. 73-76.

14. Кршенинская И.В., Болибок А.М. Иммунопрофилактика РСВ-инфекции у младенцев групп риска тяжелого течения в эпидемический сезон 2012/2013гг.// Scienceforhealth 2013. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы V Международной научной конференции. - М., 2013.-С. 182-183.

15. Кршенинская И.В., Овсянников Д.Ю., Баранов Г.В. РСВ-бронхиолит у детей групп риска// Сборник трудов конгресса. XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Под ред. акад. А.Г.Чучалина. – М.: Дизайн Пресс, 2013. – С. 108.

16. Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Рюмина И.И., Кршенинская И.В., Орловская И.В. Нозокомиальный респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит у недоношенных детей: особенности течения, лечение и профилактика в реальной клинической практике.// **Вестник Российской Академии Медицинских Наук.**-2013.- Т. №11.- С. 54- 59.

17. Кршенинская И.В., Свиридова А.А. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска: результаты Московской программы за 2 эпидемических сезона.// Материалы Межвузовской научно-практической конференции «Проблемы профилактической и восстановительной медицины». -М.,2014.-С. 43-44.

18. Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Корсунский А.А., Кршенинская И.В., Рюмина И.И., Петрук Н.И., Турина И.Е., Латышева М.А. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит у недоношенных детей в клинической практике.// **Педиатрия.** – 2014.- Т.93. - №3. - С. 34 -38.

19. Баранов А.А., Иванов Д.О., Алямовская Г.А., Амирова В.Р., Антонюк И.В., Асмолова Г.А., Беляева И.А., Бокерия Е.Л., Брюханова О.А., Виноградова И.В., Власова Е.В., Галустян А.Н., Гафарова Г.В., Горев В.В., Давыдова И.В., Дегтярёв Д.Н., Дегтярёва Е.А., Долгих В.В., Донин И.М., Захарова Н.И., Зернова Л.Ю., Зимина Е.П., Зуев В.В., Кешишян Е.С., Ковалев И.А., Колтунов И.Е., Корсунский А.А., Кривощёков Е.В., Кршенинская И.В. и др. Паливизумаб: четыре сезона в России.// **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2014. –Т.7-8.- С. 54-69.

20. Овсянников Д.Ю., Кршенинская И.В., Дегтярев Д.Н. Диагностика и терапия респираторно-синцитиального вирусного бронхиолита у недоношенных детей и детей, страдающих бронхолегочной дисплазией в условиях стационара.// **Кремлевская медицина. Клинический вестник.**- 2014. - №3. - С.39-44.

21. Овсянников Д.Ю., Кршенинская И.В. Нозокомиальный РСВ-бронхиолит у недоношенных детей.// Материалы XIII Научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений». -М.,2015- С. 32-33.

22. Кршенинская И.В. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит у недоношенных детей: клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика и терапия в реальной клинической практике. Scienceforhealth 2015. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы VI Международной научной конференции. -М.:РУДН, 2012.- С.111.

23. Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Кршенинская И.В., Макарова Л.М., Овсянникова М.А., Цилинская О.В., Турина И.Е., Малюткина Л.В., Пугачева Т.А., Черкасова С.В., Петрук Н.И., Болибок А.А., Корсунский А.А. Инфекции нижних дыхательных путей респираторно-синцитиальной вирусной этиологии у недоношенных детей и детей с бронхолегочной дисплазией.//**Детские инфекции,** 2015.– Т. 14. - №3. - С.5-10.

24. Кршенинская И.В., Брагина Е.М., Павлова Е.С., Болибок А.М., Овсянников Д.Ю., Солдатова И.Г., Асмолова Г.А., Дегтярева Е.А. Организация иммунопрофилактики РСВ-инфекции препаратом паливизумаб (Синагис) в эпидемические сезоны 2012-2013 гг., 2013-

2014 г., 2014-2015 гг.//Сборник тезисов Московского городского съезда педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии. Специализированная помощь в работе врача-педиатра. -М., 2015. - С. 76-77.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БЛД - бронхолегочная дисплазия

ВПС - врожденный порок сердца

ГВ- гестационный возраст

ДИ - доверительный интервал

ДН - дыхательная недостаточность

ЗВУР- задержка внутриутробного развития плода

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды

ИНДП - инфекция нижних дыхательных путей

КДО - консультативно-диагностическое отделение

НМТ - низкая масса тела

ОНМТ - очень низкая масса тела

ОР - относительный риск

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РСВ - респираторно-синцитиальный вирус

РИФ - реакция иммунофлюоресценции

СМИ - средства массовой информации

СРБ- С-реактивный белок

ЭНМТ - экстремально низкая масса тела

НСРАР-постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры

SpO<sub>2</sub> - сатурация кислорода

**Ирина Владимировна Кршеминская (Российская Федерация)**  
**«Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей**  
**групп риска тяжелого течения»**

На первом этапе в исследование включено 40 недоношенных детей с респираторно-синцитиальным вирусным (РСВ) бронхолитом. Проанализированы особенности клинической картины, данные лабораторно-инструментальных методов обследования, выявлены предикторы тяжелого течения РСВ-бронхолита у данных пациентов, в том числе в отдельных группах больных (недоношенные дети, дети с бронхолегочной дисплазией) и в зависимости от условий инфицирования (нозокомиальный, «домашний»). Проведена оценка терапии РСВ-бронхолита в реальной клинической практике с позиций доказательной медицины. Второй-четвертый этапы исследования посвящены проблемам организации и оценке эффективности и безопасности иммунопрофилактики РСВ-инфекции препаратом паливизумаб в г. Москве. Усовершенствована программа этапной иммунопрофилактики РСВ-инфекции. В ходе первого в РФ сравнительного пролонгированного исследования за 140 детьми, получившими иммунопрофилактику паливизумабом в сезон 2011-2012гг., установлено, что риск инфекции нижних дыхательных путей и риск госпитализации в связи с ними снизился в 4,7 и 5 раз соответственно. Серьезных нежелательных явлений, аллергических реакций во время проведения иммунопрофилактики 357 детям групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции в период с 2011 по 2015 гг. зарегистрировано не было.

**Irina Vladimirovna Krsheminskaya (the Russian Federation)**  
**«Immunoprophylaxis of respiratory syncytial viral infection in children from the high-risk**  
**groups of severe course of the disease»**

At the first stage, the study included 40 premature babies with respiratory syncytial viral (RSV) bronchiolitis. Specific aspects of the clinical presentation, findings of laboratory and instrumental study methods were analyzed, predictors of the severe course of RSV bronchiolitis in those patients were determined including in individual groups of patients (premature babies, children with bronchopulmonary dysplasia) and depending on infection conditions (nosocomial, "domestic"). RSV bronchiolitis therapy was assessed in real clinical practice from the view of evidence-based medicine. The study stages from two through four address problems of organization and assessment of efficiency and safety of immunoprophylaxis of RSV infection with palivizumab in Moscow. The program of the step-by-step RSV infection immunoprophylaxis was improved. The first Russian comparative prolonged study on 140 children who received immunoprophylaxis with palivizumab during 2011/2012 season, shows that risk of lower respiratory airway infection and associated risk of hospitalization decreased by 4.5 and 5 times, respectively. No serious adverse affects, allergic reactions during immunoprophylaxis of 357 children at risk of severe course of RSV infection between 2011 and 2015 were reported.

Подписано в печать: 15.04.2016  
Объем: 1,3 п.л.  
Тираж 100 экз. Заказ № 858  
Отпечатано в типографии «Реглет»  
119526, г.Москва, пр-т Вернадского, д.39  
(495) 363-78-90; [www.reglet.ru](http://www.reglet.ru)