

ДИСКУСІЙНИЙ КЛУБ: ОБГОВОРЕННЯ КЛІНІЧНИХ ПРОТОКОЛІВ

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Міністра охорони
здоров'я України
№ _____

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

«Профілактика респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції у новонароджених та дітей
раннього віку»

Робоча група Асоціації неонатологів України (Т.К. Знаменська, Є.Є. Шунько, Т.В. Куріліна,
О.О. Піра, І.І. Редько, В.І. Похилько, Л.І. Шевченко, А.О. Писарев)

Вступ

Даний протокол базується на міжнародних керівництвах з профілактики респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції у новонароджених та дітей раннього віку через пасивну імунізацію, аналізу інформації з літературних джерел, висновках систематичних оглядів, а також результатах окремих контрольованих рандомізованих й інших надійних клінічних й експериментальних досліджень ефективності і безпечності відповідного втручання.

Інформацію отримували з електронних баз даних і світової періодичної літератури. У разі відсутності обґрунтованих рекомендацій використовували клінічний досвід розробників відповідних протоколів у провідних клініках світу.

Під час розробки рекомендацій та прийнятті рішень використовували формальні методи узгодження оцінок (метод голосування).

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ В ПРОТОКОЛІ

БЛД	Бронхолегенева дисплазія
ВВС	Вроджені вади серця
ВІТ	Відділення інтенсивної терапії
ДН	Дихальна недостатність
ЛПМД	Локальний протокол медичної допомоги
РС	Респіраторно-синцитіальний
РС	Респіраторно-синцитіальний вірус
УКПМД	Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ХЗЛ	Хронічні захворювання легень
ГРВІ	Гостра респіраторна вірусна інфекція
ГВ	Гестаційний вік
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція

І. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

1.1 Діагноз

Даний протокол описує особливості профілактики респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції у новонароджених та дітей молодшого віку з груп високого ризику по захворюваності і/або тяжкому перебігу хвороби.

1.2 Шифр за МКХ-10

J12.1 Пневмонія, викликана респіраторно-синцитіальним вірусом

J20.5 Гострий бронхіт, викликаний респіраторно-синцитіальним вірусом

J21.0 Гострий бронхіоліт, викликаний респіраторно-синцитіальним вірусом

1.3 Для кого призначений протокол (потенційні користувачі)

Медичні працівники (лікарі та середній медичний персонал), які надають допомогу новонародженим, дільничні педіатри, сімейні лікарі, а також організатори охорони здоров'я.

1.4 Мета протоколу – покращання надання якості медичної допомоги новонародженим та дітям раннього віку через створення алгоритму профілактики респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції шляхом проведення пасивної імунізації моноклональними антитілами до РСВ.

Метою проведення профілактики РСВ-інфекції у дітей з груп високого ризику тяжкого перебігу захворювання є зниження частоти захворюваності, тяжкого перебігу, госпіталізації та смертності немовлят раннього віку не тільки у медичних закладах, але й після виписки додому.

1.5 Дата складання протоколу: 2014 рік.

1.6 Дата перегляду протоколу: 2017 рік.

1.7 Список та контактна інформація осіб, які брали участь в розробці протоколу

1.8. Коротка епідеміологічна інформація. Респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція (РСВ-інфекція) є великою медико-соціальною проблемою через високу захворюваність, потребу у тривалій госпіталізації та летальність, особливо у групах немовлят високого ризику [1, 8, 36].

Тільки у США кожен рік на РСВ хворіє 2,1 млн. дітей до 5 років, серед яких 3% госпіталізуються, 25% отримують лікування у відділеннях невідкладної допомоги, а 73% потребують спостереження педіатрами. РСВ-інфекція діагностується у одного з 334 госпіталізованих, 1 з 38 госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) та у 1 з 13 відвідувань лікарів загальної практики [2, 10, 18].

Глобально РСВ є чинником 34 млн. епізодів гострих інфекцій нижніх респіраторних шляхів у дітей до 5 років, 3,4 млн. госпіталізацій на рік [14].

За даними Центру превенції і контролю хвороб Centers for Disease Control and Prevention (CDC), РСВ є найбільш вагомим чинником смерті дітей першого

року життя серед всіх вірусних інфекцій [19, 37].

На першому році життя 50% дітей інфікуються РС-вірусом, причому у 40% розвивається інфекція нижніх дихальних шляхів. Протягом перших двох років кож-

на дитина хоча б один раз переносить РСВ-інфекцію. Біля 20% захворілих потребують госпіталізації. Діти старшого віку хворіють на РСВ-інфекцію рідше та у вигляді звичайного назофарингіту [7, 24, 26].

Особа	Посада	Тел./факс
Робоча група		
Знаменська Т.К., д-р мед.н., проф.	Керівник відділення неонатології ДУ «І ПАГ НАМН України», президент Асоціації неонатологів України	067-4038120
Шулько Є.Є., д-р мед.наук, проф.	Завідувач кафедри неонатології НМАПО ім. П.Л.Шупика	
Куріліна Т.В. д-р мед.наук	Провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ «ІПАГ НАМН України	067-5000964
Ріга О.О., д-р мед.наук	Доцент кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ	066-2884409
Редько І.І., д-р мед.наук	Доцент кафедри сімейної медицини і гастроентерології ДУ «ЗМАПО МОЗ України»	050-5614125
Похилько В.І., д-р мед.наук, проф.	Завідувач кафедри педіатрії №1 ДВНЗ України "Українська медична стоматологічна академія"	067-5307770
Шевченко Л.І., д-р мед.наук	Головний науковий співробітник відділення неонатології ДУ «ІПАГ НАМН України»	
Писарев А.О., канд. мед. наук	Старший науковий співробітник відділення неонатології ДУ «ІПАГ НАМН України»	067-5055928
Рецензенти		
Особа	Посада	Тел./факс

Протокол схвалено...

Неадекватне антитілоутворення у дітей раннього віку визначає можливість повторного захворювання навіть протягом одного епідемічного сезону.

РСВ у 90% є причиною бронхіолітів у дітей раннього віку. Більше третини госпіталізацій серед усіх захворілих на ГРВІ немовлят припадає на РСВ-інфекцію [10, 12, 14, 36, 40]. Доведено, що передчасно народжені діти, діти з бронхолегеневою дисплазією (БЛД) та вродженими вадами серця відносяться до групи високого ризику тяжкого перебігу захворювання і/або несприятливого наслідку (табл.1) [3, 6, 20]. Для новонароджених та дітей молодшого віку при першому контакті з РСВ притаманна тяжка форма інфекції.

Респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція характеризується тяжким клінічним перебігом та різноманітністю проявів у дітей раннього віку. Звичайні засоби профілактики РСВ-інфекції недостатньо ефективні, тому особлива увага надається новому класу лікарських засобів, які забезпечують належний захист від тяжких форм інфекції [2, 4, 30, 34].

1.9. Коротка епідемічна інформація

Респіраторно-синцитіальний вірус відноситься до роду *metapneumovirus*, сімейству *paramyxoviridae*, з розмірами 90–120 нм. Генوم представлений однією РНК, що кодує 10 білків. У склад ліпопротеїдної оболонки входять два поверхневі глікопротеїни – прикріпний G (зв'язується з рецепторами клітин) та глікопротеїн злиття F. На підставі варіабельності G протеїну відрізняють A та B підтипи РСВ. Вірус має високу антигенну стабільність, тропний до епіте-

лію дихальних шляхів і здійснює особливий цитопатичний ефект – утворення багатоядерного синцитію з уражених клітин, яке забезпечує білок F. Саме ця особливість визначає високу частоту ураження нижніх дихальних шляхів та розвиток бронхо-обструктивного синдрому при першому контакті з інфекцією у ранньому віці, особливо у сполученні із захворюваннями, що визначають бронхолегеневу патологію [16].

При температурі 37°C вірус інактивується протягом 7 годин, при 55°C гине вміть. У крапельках слизу зберігається від 20 хвилин до 6 годин. Добре переносить низькі температури. Нестійкий до дезінфікуючих розчинів, тому дотримання санітарно-гігієнічних правил є профілактикою захворюваності.

Джерелом інфекції є хвора людина або вірусоносій. Шлях передачі – повітряно-крапельний. Захворювання розповсюджено скрізь. В холодні сезони реєструються епідемічні спалахи, особливо серед дітей до двох років. Характерна висока контагіозність серед дитячого населення. Імунітет після РСВ-інфекції нестійкий.

Нозокоміальна РСВ-інфекція має більш тяжкий перебіг. Ускладнення та летальні наслідки виникають частіше, ніж при РСВ-інфекції, що виникла поза стаціонаром [15, 27]. Тривалість госпіталізації більше у два рази, летальність – в 10 разів. Джерелом інфекції є медичний персонал. Протягом епідемічного сезону 50% медичного персоналу інфікується РС-вірусом, у більшості випадків інфекція має неспецифічні клінічні прояви або перебігає безсимптомно.

У новонароджених та дітей молодшого віку вірус

розповсюджується бронхогенно або гематогенно у нижні відділи респіраторного тракту. Елімінація вірусу та одужання відбувається завдяки утворенню вірусоспе-

цифічних секреторних та сироваткових антитіл. При імунodefіцитному стані РСВ-інфекція набуває персис-тутючого характеру. Здатність РСВ специфічно індуку-

Таблиця 1

Потреба у госпіталізації до ВІТ та в штучній вентиляції легень у дітей з високим ризиком тяжкого перебігу РСВ-інфекції, %

Група дітей в залежності від ступеня ризику	Госпіталізація у ВІТ	Потреба у штучній вентиляції легень
Діти без факторів ризику	4-15	1-5
≤36 тижнів гестації	10-40	8-27
32-35 тижнів гестації	20	7
БЛД, ≤32 тижня гестації	27	100
Вроджені вади серця	33	19

вати продукцію цитокінів Т2 підвищує ризик алергічної сенсibiliзації та формування бронхіальної астми [9, 11, 12, 38, 39].

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Респіраторно-синцитiальна вірусна інфекція – гостре респіраторне захворювання, що характеризується ураженням переважно нижніх відділів дихальних шляхів.

Класифікація РСВ-інфекції.

За типом:

1. Типові: риніт, ринофарингіт, ларингіт, бронхіт, бронхіоліт, пневмонія, сегментарний набряк легені, отит.

2. Атипові: стерта, безсимптомна.

За тяжкістю:

- легка
- середньої тяжкості
- тяжка

Критерії тяжкості:

- виразність синдрому інтоксикації
- синдром дихальної недостатності
- виразність локальних змін

За перебігом:

- гладке
- негладке (з бактеріальними ускладненнями – пневмонії, гнійні отити, синусити).

Клінічна картина. Інкубаційний період від 2 до 7 діб.

Типові форми РСВ-інфекції – з переважним ушкодженням бронхів та бронхіол [2, 4, 20, 24, 30].

Початковий період – температура тіла нормальна або субфебрильна, катаральний синдром виражений слабо, риніт з утрудненням носового дихання та незначним серозним вмістом, слабка гіперемія задньої стінки глотки, зрідка сухий кашель.

Період розпалу починається через 2–3 доби від початку захворювання. Розвиваються симптоми дихальної недостатності через втягнення у патологічний процес нижніх відділів респіраторного тракту з ураженням дрібних бронхів і бронхіол. Найбільш характерною формою РСВ-інфекції у дітей першого року є бронхіоліт.

Анатомо-фізіологічними особливостями, що обумовлюють схильність новонароджених і дітей раннього віку до бронхо-обструктивного синдрому, є гіперплазія залозистої тканини, секретія переважно в'язкого мокротиння, відносна вузькість дихальних

шляхів, менший об'єм гладеньких м'язів, низька колатеральна вентиляція, недостатність місцевого імунітету, особливості будови діафрагми.

Характерним є невідповідність тяжкості ураження нижніх дихальних шляхів з вираженою дихальною недостатністю (ДН) до тяжкості інтоксикації. У немовлят інтоксикація виражена слабо, в основному відмічаються млявість, зниження апетиту та порушення сну. Кашель посилюється та набуває характер спастичного, непродуктивного.

Дихальна недостатність обумовлює прогресування тяжкості стану. Відмічається експіраторна задишка до 60–80 за хвилину з втягненням допоміжної мускулатури та роздуванням крил носу. Інші ознаки – блідість, «мармуровий» рисунок шкіри, періоральний або загальний ціаноз, збудження або адинамія, тахікардія.

При бронхіоліті спостерігається емфізематозне здуття грудної клітки, коробковий відтінок перкуторного звуку. Печінка та селезінка пальпуються нижче реберної дуги через опущення діафрагми. Аускультативно вислуховуються численні розсіяні дрібнопухирчасті та крепітуючі хрипи, іноді – свистячі сухі на фоні подовженого вдиху. Швидко розвивається гіпоксемія та гіперкапіія. Рентгенологічно виявляється емфізема легеневої тканини без вогнищевих запальних тіней.

Діагностика

РСВ-інфекції здебільше заснована на типових клінічних ознаках, дані лабораторних і інструментальних досліджень не є основними для визначення діагнозу та не впливають на тактику лікування.

Визначення етіологічного фактору не змінює тактику лікування та прогноз захворювання, але є необхідним для проведення відповідних ізоляційних заходів та профілактичної роботи з оточенням дитини.

Визначення етіології проводять вірусологічними, серологічними та експресними методами. На заміну стандартним методам діагностики (імуноферментний аналіз або імунофлуоресценція в носоглоткових аспіратах) у широку практику впроваджено ПЛР з неінвазивними методами забору матеріалу у вигляді мазків (змивів, аспіратів) з носу та глотки. Впровадження мультиплексної ПЛР (PCR), а особливо кількісної ПЛР (qPCR), забезпечує можливість діагностики всіх ГРВІ, що викликають розвиток бронхіолітів у немовлят [27, 39]. Кількість вірусу, «вірусне навантаження», при кількісній ПЛР понад 104

копій в 1 мл назофарінгеальному аспіраті асоціюється з віремією та серопозитивністю. Тяжкий перебіг РСВ-інфекції виявляється при вірусному навантаженні понад 105 копій у мл [1, 2, 4, 16].

Експрес-діагностика РСВ-інфекції здійснюється за допомогою специфічних імунохроматичних тестів і дозволяє підтвердити діагноз протягом 30–60 хвилин. Чутливість імунохроматографії становить 80%, специфічність – 90%. Чутливість прямої імунофлюоресценції становить 94%, специфічність – 97%, але час на проведення дослідження – не менше двох годин [30].

Швидкі вірусологічні тести можуть бути корисними через своєчасне проведення ізоляції хворих та розподілення у групи в стаціонарі. Швидкі тести, наявні у місті догляду за дитиною, мають перевагу над тими, що виконуються у спеціальних лабораторіях, не дивлячись на знижену діагностичну чутливість [19]. Якщо неможливі негайні ізоляційні міри, швидкі тести на РСВ рекомендовано при госпіталізації дітей з гострим бронхіолітом для проведення відповідних когортних заходів зі своєчасною ізоляцією та зменшенням внутрішньолікарняного поширення інфекції [19].

Диференціальний діагноз обструктивного синдрому і бронхіоліту у дітей перших років життя слід проводити з синдромом шумного дихання, що не пов'язаний з обструкцією бронхів: вроджений стридор, стенозуючий ларинготрахеїт, гіпертрофія мигдалин та аденоїдів, кисти та гемангіоми гортані, позаглотковий абсцес та ін. [8, 10].

Прогноз у здорових новонароджених та дітей раннього віку сприятливий. У немовлят груп ризику – серйозний та несприятливий. Доказано участь РСВ-інфекції у виникненні бронхіальної астми, міокардиту, ревматоїдного артрити, системного червоного вовчка.

Лікування

Патогенетичне та симптоматичне [1, 2, 8, 10, 12, 13, 24, 42].

IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Загальні заходи профілактики РСВ-інфекції включають: миття рук, особливо якщо члени родини, що проживають разом з дитиною, хворіють на респіраторну інфекцію [A]; обмеження перебування дитини високого ризику серед великих груп дітей у період епідемічного сезону РСВ; годування груддю з відповідним трансфером материнських імуноглобулінів [A]; захист дитини від сигаретного диму [A].

Миття рук є особливо важливим для профілактики нозокоміального інфікування РСВ. Використання рукавичок та зміна одягу також обмежує трансмісію вірусу. Рекомендована суорова ізоляція захворілих на ГРВІ.

Медичні працівники повинні бути адекватно навчені з питань епідеміології та контролю РСВ. Доцільним вважається нагляд штатом за контролем інфекції через моніторинг дотримання протиепідемічних заходів [D].

Не існує вакцини для щеплення проти РСВ.

Медичні працівники повинні мати настороженість відносно потреби у госпіталізації у дітей, народжених у термін менше 35 тижнів гестації, та тих, що мають вроджену ваду серця або хронічне захво-

рування легень, пов'язане з недоношеністю, та які захворіли на ГРВІ [C]. Немає доказів відносно ризику госпіталізації захворілих на бронхіоліт на фоні хронічних захворювань легень, які не пов'язані з недоношеністю.

Грудне вигодовування зменшує ризик РСВ-залежної госпіталізації, через що медичні працівники повинні максимально підтримувати прагнення матері вигодовувати грудьми та заохочувати до цього [A].

Медичні працівники повинні інформувати батьків, що куріння у родині асоціюється із збільшенням ризику РСВ-залежної госпіталізації [A].

Для пасивної імунопрофілактики РСВ-інфекції у дітей з груп високого ризику тяжкого перебігу захворювання рекомендований препарат палівізумаб.

Палівізумаб схвалений для сезонної пасивної імунізації FDA (Food and Drug Administration) у США у 1998 році, у 1999 році – EMEA (European Medicines Agency) для застосування у країнах ЄС, у 2002 році – у Японії та Канаді.

Палівізумаб представляє гуманізовані моноклональні антитіла IgG1, що взаємодіють з епітопом А антигена білка злиття F. Молекула палівізумаба складається з людських (95%) та мишачих (5%) послідовностей і відноситься до III покоління препаратів моноклональних антитіл за класифікацією FDA.

Палівізумаб не показаний для лікування РСВ-інфекції та зазвичай не використовується за її наявності [B]. Не рекомендоване рутинне використання палівізумабу. Застосовується лише за показаннями.

Палівізумаб добре переноситься. Побічні реакції, про які повідомлялося за результатами досліджень з клінічної ефективності та безпечності препарату для профілактики РСВ-інфекції у передчасно народжених дітей та у дітей з бронхолегеневою дисплазією, були аналогічними у групі плацебо та у групі палівізумабу. Більшість реакцій є транзиторними і легкими або помірно вираженими за ступенем тяжкості. Тяжка гіперчутливість у вигляді анафілаксії спостерігається у 1 на 100 000 пацієнтів. Протипоказанням до введення палівізумабу є підвищена чутливість до активної субстанції, будь-якої допоміжної речовини або до інших гуманізованих моноклональних антитіл.

Палівізумаб призначається у дозі 15 мг/кг маси тіла 1 раз на місяць протягом епідемічного сезону РСВ-інфекції внутрішньом'язово у передню ділянку стегна. Пасивну імунізацію палівізумабом розпочинають як у стаціонарі (починаючи з перших 72 годин життя, якщо дитина народжена у епідемічний сезон), так і на інших етапах виходжування і після виписки додому. Після виписки із стаціонару пасивну імунізацію проводять дітям з груп ризику за місцем мешкання відповідно до критеріїв відбору (Додаток А та Б).

Критерії відбору пацієнтів [A]:

- діти з хронічними захворюваннями легень (БЛД), які потребують лікування з приводу основного захворювання протягом 6 місяців до початку сезону РСВ-інфекції у віці ≤ 24 місяців на момент початку сезону РСВ-інфекції

- діти з гемодинамічно значущими вродженими захворюваннями серця у віці ≤ 24 місяців на момент

початку сезону РСВ-інфекції (при шунтуванні зліва на-право з медикаментозною підтримкою, при очікуванні хірургічної корекції, з персистуючим ціанозом, явищами застійної серцевої недостатності):

■ рішення щодо необхідності застосування паліві-зумабу має прийматися на основі визначення ступеня порушення функції серцево-судинної системи;

■ найбільш ефективне застосування палівізумабу у дітей, що отримують медикаментозне лікування з при-воду застійної серцевої недостатності, з помірною або

тяжкою легеневою гіпертензією та з «синіми» вадами серця;

■ діти, що народилися у термін гестації ≤ 28 тиж-нів, у віці ≤ 12 місяців на момент початку сезону РСВ-інфекції.

■ діти, що народилися у термін гестації 28-31 тиж-ні, у віці ≤ 6 місяців на момент початку сезону РСВ-інфекції

■ діти, що народилися у термін гестації 32–34 тиж-ні, у віці ≤ 6 місяців на момент початку сезону РСВ-

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1. Загальні принципи профілак-тики РСВ-інфекції в стаціонарі та поза його межами	<p>Шлях поширення РС-вірусу – по-вітряно-крапельний через хворих людей або через оточуючі поверх-ні із зараженими біологічними се-редовищами. Зберігається від 6 до 12 годин на поверхнях [A] ^{1,2,4, 27, 29, 42}.</p> <p>Нозокоміальна РСВ-інфекція має більш тяжкий перебіг. Джерелом ін-фекції є медичний персонал, у яких в більшості випадків інфекція має неспецифічні клінічні прояви або перебігає безсимптомно [A] ^{15, 19, 31}.</p> <p>В холодні сезони реєструються епідемічні спалахи, особливо се-ред дітей до двох років. Імунітет після РСВ-інфекції нестійкий. У імуноскомпроментованих дітей може персистувати до 3 місяців та довше [A] ^{3, 26, 39, 42}.</p>	<p>У стаціонарі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - дотримання персоналом та роди-ною санітарно-гігієнічних правил (миття рук, використання рукавичок, зміна одягу (Наказ МОЗ України від 21.09.10р. № 798 "Про затвердження медичних рекомендацій "Хірургічна та гігієнічна обробка рук медичного персоналу", Наказ МОЗ України від 10.05.2007р. № 234 "Про організацію профілактики внутрішньо - лікарня-них інфекцій в акушерських стаціо-нарах"). - зональне розділення простору від-ділення - сурова ізоляція захворілих, локаль-ні правила суворого обмеження від-відувань персонами з ознаками ГРВІ - годування грудним молоком - обізнаність штату відділень про за-грозу РСВ-інфекції для дітей груп ри-зику <p>Поза стаціонаром:</p> <ul style="list-style-type: none"> - обмеження відвідування місць скуп-чення людей - уникання сигаретного диму - обмеження контактів дітей з членами родини менше 18 років
2. Визначення дітей з груп ри-зику тяжкого перебігу РСВ-інфекції	<p>РС-віруси мають високу троп-ність до епітелію дихальних шляхів [A] ^{16, 30}.</p> <p>Передчасно народжені діти, не-мовлята з хронічними захворю-ваннями легень, бронхолегене-вою дисплазією та вродженими вадами серця відносяться до групи високого ризику тяжкого перебігу захворювання і/або не-сприятливого наслідку [A] ^{2, 3, 4, 13, 25, 28, 29, 35, 37, 41, 42} (Додаток А та Б).</p>	<p>Критерії відбору дітей для прове-дення пасивної імунізації:</p> <ul style="list-style-type: none"> - діти з ХЗЛ/БЛД у віці ≤ 24 місяців на момент початку сезону РСВ-інфекції; - діти з гемодинамічно значущими ВВС у віці ≤ 24 місяців на момент по-чатку сезону РСВ-інфекції; - діти, що народилися у термін геста-ції ≤ 28 тижнів, у віці ≤ 12 місяців на момент початку сезону РСВ-інфекції; - діти, що народилися у термін гес-тації 28-31 тижні, у віці ≤ 6 місяців на момент початку сезону РСВ-інфекції; - діти, що народилися у термін гес-тації 32–34 тижні, у віці ≤ 6 місяців на момент початку сезону РСВ-інфекції при наявності 2 або більше основних факторів ризику або 1 основного та 2 додаткових факторів ризику; - діти з вродженими аномаліями ди-хальних шляхів ≤ 12 міс.; - діти з нервово-м'язовими порушен-нями ≤ 12 міс..

	Визначення основних та додаткових факторів ризику тяжкого перебігу РСВ-інфекції дозволяє окреслити групи для проведення пасивної імунізації та забезпечити належний медичний супровід дітей з високим ризиком тяжкого перебігу РСВ-інфекції [A] ^{3, 4, 6, 28, 29, 31, 32, 33, 42} (Додаток А та Б).	Основні фактори ризику: вік менше 10 тижнів на момент початку сезону РСВ-інфекції або народження в сезон РСВ-інфекції, відвідування центрів по догляду за дітьми або проживання разом з дітьми молодше 18 років. Додаткові фактори ризику: куріння матері під час вагітності, чоловіча стать дитини.
3. Проведення пасивної імунізації РСВ-інфекції	Не існує вакцини для щеплення проти РСВ. [A] Для пасивної імунізації РСВ-інфекції у дітей з груп високого ризику тяжкого перебігу захворювання рекомендований палівізумаб [A] ^{5, 6, 9, 13, 17, 19, 21, 22, 23, 37, 28, 34, 41, 42} . На сьогоднішній день не виявлено достатніх даних в підтримку використання палівізумабу для лікування РСВ-інфекції у дітей [B] ⁹ .	Палівізумаб призначається 1 раз на місяць (30-добовий інтервал) протягом епідемічного сезону РСВ-інфекції внутрішньом'язово у дозі 15 мг/кг маси тіла . Імунізацію дітей груп ризику в умовах відділень інтенсивної терапії або неонатального стаціонару можна розпочинати протягом перших 72 годин життя. Планова вакцинація та скринінгові обстеження проводяться у відповідності до клінічних протоколів медичного догляду за новонародженими дітьми (№584 від 29.08.06, №149 від 20.03.2008).
4. Визначення плану подальшого проведення пасивної імунізації РСВ-інфекції	Ефективність пасивної імунізації РСВ-інфекції палівізумабом залежить від дотримання повного курсу імунізації [A] ^{17, 21, 22, 34, 41} (Додаток С).	Діти, які отримали перші дози палівізумабу до радикальної корекції ВВС, повинні закінчити імунізацію повним курсом (5 доз) [A]. Якщо дитина переохворіла на РСВ-інфекцію, профілактика повинна продовжуватися протягом епідемічного сезону через можливість реінфікування серотипами РСВ [B]. Якщо новонароджена дитина зазначених груп ризику виписується додому у епідемічний сезон, введення палівізумабу слід розпочати до виписки із стаціонару. Якщо дитина, що отримує курс профілактики палівізумабом, буде госпіталізована, наступну ін'єкцію слід вводити згідно розкладу, навіть якщо дитина залишається у стаціонарі
5. Моніторинг ефективності проведеної імунізації дітей груп ризику	Забезпечення виконання технологій УКПМД та ЛПМД, проведення клінічного аудиту (Додаток Д).	Визначення показників: Частота РСВ-асоційованої госпіталізації Частота летальності при РСВ-інфекції Тривалість госпіталізації Частота тяжкого перебігу РСВ-інфекції Тривалість кисневої терапії

інфекції, за наявності 2 або більше основних факторів ризику або 1 основного та 2 додаткових факторів ризику (основні фактори ризику: вік менше ніж 10 тижнів на момент початку сезону РСВ-інфекції або народження в сезон РСВ-інфекції, відвідування центрів по догляду за дітьми або проживання разом з дітьми молодше 18 років, додаткові фактори ризику: куріння матері під час вагітності, чоловіча стать дитини).

- діти з вродженими аномаліями дихальних шляхів менше однорічного віку

- діти з нервово-м'язовими порушеннями молодше одного року.

Препарат не рекомендований дітям з мінімальними або гемодинамічно незначущими ВВС (незначна відкрита артеріальна протока, невеликий дефект міжпередсердної або міжшлуночкової перетинки без УЗ-ознак дилатації лівого шлуночка).

При передчасному народженні дитини з ГВ понад 35 тижнів пасивна імунізація рекомендована за наявності одного основного або 2 додаткових факторів ризику

тяжкого перебігу РСВ-інфекції. Визначено 19 факторів ризику, які розподілені за критерієм зв'язку з розвитком тяжкого перебігу РСВ-інфекції [A]. Виділяють 7 точних факторів (низька маса при народженні у доношених дітей та при пізній недоношеності; затримка внутрішньоутробного росту або гіпотрофія (маса тіла менше 2 стандартних відхилень (SD), зріст менше 2 SD, маса тіла до зросту менше 2 SD); забруднення повітря у помешканні; неадекватність грудного вигодовування (відсутність або недостатність грудного молока, годування ексклюзивно грудьми менше 4 місяців); скучення людей у помешканні (більше 7 персон у домі, більше 2 людей у спальні дитини, більше 2 людей у кімнаті), де перебуває дитина; імунооскомпроментованість (у т.ч. наявність ВІЧ у дитини); незакінчена імунізація (відсутність щеплення до кору у дітей старше 12 міс.). Також означено 7 вірогідних факторів ризику (куріння батьків; недостатня освіта батьків; недостатність вітаміну Д (ознаки рахіту); чоловіча стать; анемія (гемоглобін менше 110 г/л); недостатність цинку; недоношеність (гестаційний вік менше 37 тижнів). Останні фактори ризику відносять до категорії можливих (денний догляд сторонніми або у дитячих закладах; проміжок між вагітностями менше 24 місяців; паритет вагітностей (більше 3 попередніх вагітностей); попередній анамнез захворювань нижніх дихальних шляхів; недостатність вітаміну А (сироватковий ретинол $\leq 0,7$ ммоль/л)).

Діти, які отримали перші дози палівізамабу до радикальної корекції ВВС, повинні закінчити імунізацію повним курсом (5 доз) [A].

Якщо дитина перехворіла на РСВ-інфекцію, профілактика повинна продовжуватися протягом епідемічного сезону через можливість реінфікування серотипами РСВ [A] (Додаток С).

Якщо новонароджена дитина зазначених груп ризику виписується додому з родопомічного закладу (перинатального центру, обласного центру охорони здоров'я матері та дитини) або відділення виходжу-

вання новонароджених дитячої лікарні у сезон розповсюдження РСВ-інфекції, введення палівізамабу слід розпочати до виписки із стаціонару.

Якщо дитина, що отримує курс профілактики палівізамабом, буде госпіталізована, наступну ін'єкцію слід вводити згідно розкладу, навіть якщо дитина залишається у стаціонарі [A].

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

Введення палівізамабу здійснюється медичною сестрою (медичною сестрою маніпуляційного кабінету або кабінету щеплення) після огляду лікарем (неонатологом, педіатром) у неонатологічному відділенні, відділенні виходжування, у поліклініці або вдома.

Палівізамаб випускається у флаконах по 100 та 50 мг, що мають бути використані протягом 6 годин після відкриття. Палівізамаб зареєстрований у Державному формулярі лікарських засобів (5 випуск, розділ 14.1.3. Противірусні препарати, J06BB16 – імуноглобуліни, с.757) і дозволений до використання у новонароджених і дітей раннього віку.

Необхідна наявність холодильників з можливістю контролю максимальної та мінімальної температури (від +20С до +80С). Відповідальний персонал реєструє температуру зберігання принаймні один раз на добу.

Введення палівізамабу проводиться відповідно до критеріїв відбору пацієнтів.

Після введення палівізамабу медична сестра вносить запис до карти історії розвитку новонародженого (форма № 097/о) або до карти стаціонарного хворого (форма № 003/о). За умов введення амбулаторно або на дому, дані записуються у карту профілактичних щеплень (форма № 063/о).

Лікарем, що здійснює профілактику, вносяться дані у амбулаторну карту дитини та надається інформація для батьків про терміни наступного введення.

VI. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

№ п/п	Індикатор	Порогові значення	Методика вимірювання
1.	Обсяг проведення профілактики РСВ-інфекції у дітей раннього віку	100 %	Кількість дітей до двох років, яким була проведена пасивна імунізація палівізамабом $\times 100 /$ загальна кількість дітей, які потребували пасивної імунізації
2	Своєчасність початку профілактики РСВ-інфекції у дітей на етапі перинатального центру/дитячої обласної лікарні	100%	Кількість дітей, яким розпочато пасивну імунізацію палівізамабом в перинатальному центрі/дитячій обласній лікарні $\times 100 /$ до загальної кількості дітей, які потребували такої імунізації
3	Повнота охопту пасивною імунізацією дітей до 1 року життя	100%	Кількість дітей до 12 місяців життя, яким проведено повний курс пасивної імунізації палівізамабом $\times 100 /$ до загальної кількості дітей зазначеного віку, які потребували пасивної імунізації
4	Повнота охопту пасивною імунізацією дітей від 12 місяців до 24 місяців життя	100%	Кількість дітей від 12 до 24 місяців життя, яким проведено повний курс пасивної імунізації палівізамабом $\times 100 /$ до загальної кількості дітей зазначеного віку, які потребували пасивної імунізації

VII. Літературні джерела:

1. Шунько С.С. Респираторно-синцитіальна вірусна інфекція у новонароджених і дітей груп високого ризику: метод. реком. / С.С.Шунько, О.Т. Лакша. – К., 2012. – 25 с.
2. American Academy of Pediatric's: RSV prophylaxis guidelines // Adv. Stud. Pharm. – 2010. – Vol.7(4). – P. 101–104.
3. Aujard Y. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in infants // Y. Aujard, B. Fauroux // Respir. Med. – 2002. – Vol.96. – P. 9–14.
4. Canadian Pediatric Society Position Statement. Use of palivizumab in children with congenital heart disease // Paediatrics & Child Health. – 2011. – Vol.16, № 8. – P. 488–490.
5. Cardenas S. Palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection / S. Cardenas, A. Auais, G. Piedimonte // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. – 2005. – Vol.3. – P. 719–726.
6. Chang R.K. Impact of palivizumab on RSV hospitalizations for children with hemodynamically significant congenital heart disease / R.K. Chang, A.Y. Chen Impact // Pediatr. Cardiol. – 2010. – Vol.31(1). – P. 90–95.
7. Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries / I.Rudan, K.L.O'Brien, H.Nair [et al.] // J. Glob. Health. – 2013. – Vol.3(1). – P.10401.
8. Cunningham S. Bronchiolitis in children: A national clinical guideline / S. Cunningham // Scottish Intercollegiate Guidelines Network. – 2006. – 46 p.
9. Datar M. Palavizumab (Synagis) use and outcomes among medicaid beneficiaries / M. Datar, B.F. Banahan // Value in Health. – 2012. – Vol.15(4). – P. 58–59.
10. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Clinical practice guidelines. American Academy of Pediatrics // Pediatrics. – 2006. – Vol.118. – P. 1774–1793.
11. Everard M.L. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children / M.L. Everard // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol.6(1). – P. 56–61.
12. Evidence based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants 1 year of age or less presenting with a first time episode / Bronchiolitis Guideline Team. – Cincinnati: Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2005.
13. Fitzgerald D.A. Preventing RSV bronchiolitis in vulnerable infants: The role of palivizumab / D.A. Fitzgerald // Paediatric Respiratory Reviews. – 2009. – Vol.10. – P. 143–147.
14. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis / H. Nair, W.A. Brooks, M. Katz [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol.378(9807). – P. 1917–1930.
15. Hall C.B. Nosocomial respiratory syncytial viral infections. Should gowns and masks be used? / C.B.Hall, R.G.Douglas // Am. J. Dis. Child. – 1981. – Vol.135. – P. 512–515.
16. Hoffman S.J. Mechanisms of illness during respiratory syncytial virus infection: the lungs, the virus and the immune response / S.J. Hoffman, F.R. Laham, F.P. Polack // Microbes Infect. – 2004. – Vol. 6. – P. 767–772.
17. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation / D.Wang, C.Cummins, S.Bayliss [et al.] // Health Technol. Assess. – 2008. – Vol.12(36). – P. 1–86.
18. IMPACT-RSV. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants / The IMPACT-RSV Study Group // Pediatrics. – 1998. – Vol.102. – P. 531–537.
19. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care // WHO Interim. Guidelines. – 2007.
20. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants / T. Lacaze-Masmonteil, P. Truffert, D. Pinquier [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2004. – Vol.89(6). – P. 562–567.
21. Mayen-Herrera E. Economic evaluation of the use of palivizumab as prophylactic treatment for the reduction of complications associated with respiratory syncytial virus in pre-term patients / E.Mayen-Herrera, K.Buesch, D.Cortina // Value in Health. – 2011. – Vol.14(7). – P. 565–566.
22. Meads C. Immunoprophylaxis Against Respiratory Syncytial Virus (RSV) with Palivizumab in Children – A Systematic Review and Economic Evaluation / C.Meads // Agency NETSCC, HTA, NIHR Evaluation and Trials Coordinating Centre, NAHTA Briefs. – 2010. – № 099.
23. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children (Review) / T. Andabaka, J.W. Nickerson, M.X. Rojas-Reyes [et al.] // The Cochrane Library. – 2013. – №4. – P. 131.
24. Nair H. An evaluation of the emerging interventions against Respiratory Syncytial Virus (RSV)-associated acute lower respiratory infections in children / H. Nair, V. R.Verma, E.Theodoratou // BMC Public Health. – 2011. – Vol.11 (Suppl. 3). – P. 30.
25. Perrin K. M. Use of Palivizumab in Primary Practice / K.M.Perrin, R.E. Bigui // Pediatrics. – 2012. – Vol.129, №1. – P. 55–61.
26. Pickering L.K. Respiratory syncytial virus [Pickering L.K., Baker C.J., Kimberlin D.W., Long S.S.] // Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. – [28th ed.]. – Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009. – P. 560–569.
27. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department / J.M. Mansbach, A.J. McAdam, S. Clark [et al.] // Acad. Emerg. Med. – 2008. – Vol.15. – P. 111–118.
28. Recommendations for the use of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infection in late preterm infants (32(1) to 35(0) weeks of gestation) // Anales de pediatria. – 2010. – Vol.73(2). – P.98,e1–4.
29. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention. National Perinatal Association (USA) // Neonatal Intensive Care. – 2010. – Vol.23, № 4. – P. 41–44.
30. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants / F.Midulla, C.Scagnolari, E.Bonci [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2010. – Vol.95. – PP. 35–41.
31. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children – a systematic review and meta-analysis / S. Jackson, K.H. Mathews, D. Pulanic [et al.] // Croat. Med. J. – 2013. – Vol.54(2). – P. 110–121.
32. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy / J.P. Bradley, L.B. Bacharier, J. Bonfiglio [et al.] // Pediatrics. – 2005. – Vol.115(1). – P. 7–14.
33. Simies E.A. Maternal smoking, asthma, and bronchiolitis: clear-cut association or equivocal evidence? / E.A.Simies // Pediatrics. – 2007. – Vol.119. – P. 1210–1212.
34. Simpson S. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis) in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants at high risk of infection / S. Simpson, A. Burls. – Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology, 2001.
35. Statement of the recommended use of monoclonal anti-RSV antibody // Canadian Communicable Disease Report. – 2003. – Vol.29. – P. 7–8.
36. Tatochenko V. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children ≤2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study / V.Tatochenko, V.Uchaikin, A.Gorelov // Clin. Epidemiol. – 2010. – Vol.2. – P. 221–227.
37. The 2009 COID Recommendations for RSV Prophylaxis: Issues of Efficacy, Cost, and Evidence-Based Medicine / L.R.Krilov, L.B.Weiner, R.Yogev [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol.124. – P. 1682.
38. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children / E.A.Simies, X.Carbonell-Estrany, C.H.Rieger [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol.126. – P. 256–262.
39. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis / J.P.Legg, I.R.Hussain, J.A.Warner [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol.168. – P. 633–639.
40. Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age – a systematic review and meta-analysis/ I. Lukšić, P.K. Kearns, F. Scott, [et al.] // Croat. Med. J. – 2013. – 54(2). – P. 122–134.
41. Wang D. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: systematic review and additional economic modeling of subgroup analyses / D.Wang, S.Bayliss, C.Meads // Health Technol. Assess. – 2011. – Vol.15(5). – P. 1–124.
42. Wright M. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: Past, present, and future / M.Wright, G. Piedimonte // Pediatric Pulmonology. – 2011. – Vol.46. – P. 324–347.

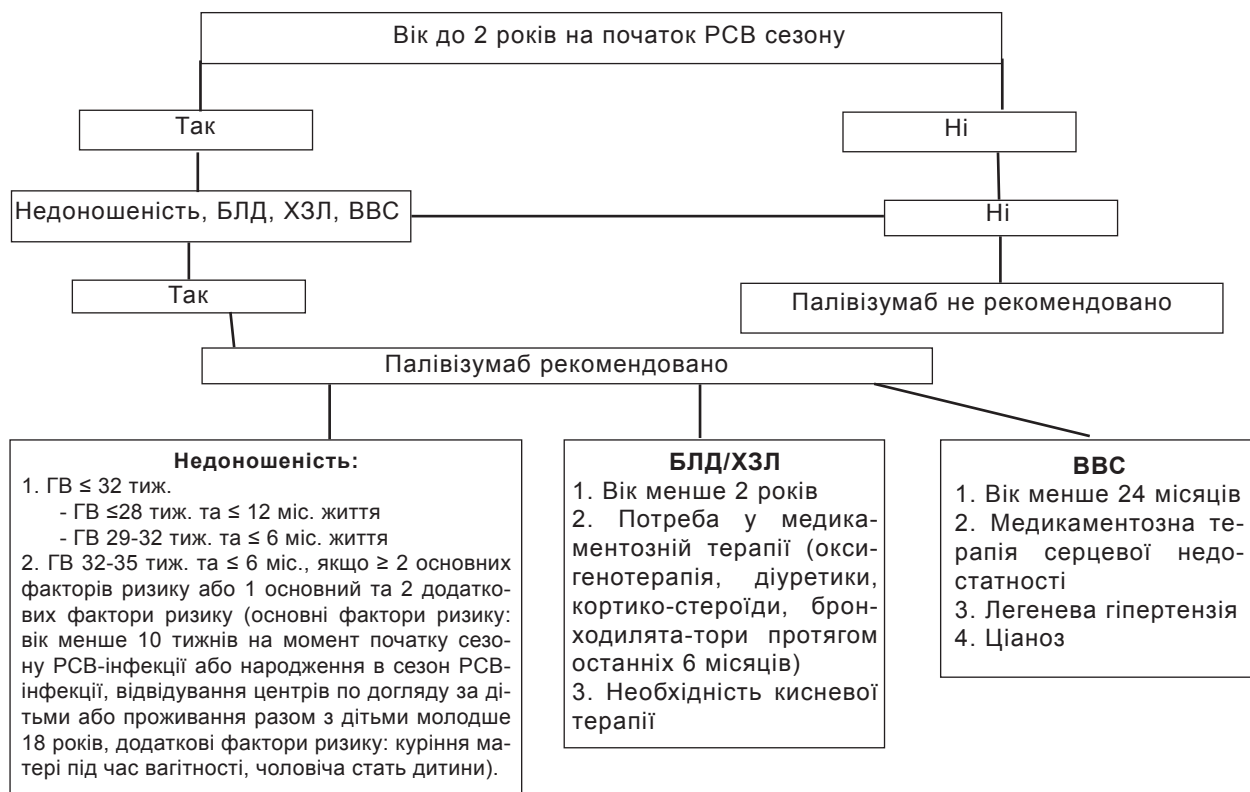
III. ДОДАТКИ

Додаток А. Алгоритм призначення палівіумабу.

Додаток Б. Визначення ризику тяжкого перебігу РСВ-інфекції та необхідності призначення палівіумабу.

Додаток С. Рекомендації відносно кількості доз палівіумабу в залежності від місяця епідемічного сезону

Додаток А. Алгоритм призначення палівіумабу.



Додаток Б. Визначення ризику тяжкого перебігу РСВ-інфекції та необхідності призначення палівіумабу.

Фактори ризику		Так	Оцінка	Ні	Оцінка	Сума
Маленькі для ГВ (менше 10 перцентилей)			12		0	
Чоловіча стать			11		0	
Народження у листопаді-січні			25		0	
Прямі родичі не мають в анамнезі екзему (без екземи – так)			12		0	
Діти, що доглядаються нянями, або наявність сестер/братів			17		0	
Більше 5 персон у домі, включаючи дітей			13		0	
Два або більше курців у домі			10		0	
Ризик РСВ-госпіталізації	Оцінка	Дії	Загальна сума			
Низький ризик	0-48	Не рекомендовано	Середній ризик госпіталізації при РСВ-інфекції в перші 24 місяці життя при ГВ 32-35 тиж. – 3,6%, ≤32 тиж. – 4,8%, ≥36 тиж. – 1%. [2+].			
Середній ризик	49-64	Індивідуально				
Високий ризик	65-100	Призначається				

Додаток С. Рекомендації відносно кількості доз палівіумабу в залежності від місяця епідемічного сезону

Місяць епідемічного сезону	Кількість доз (доза 15 мг/кг)
Грудень	5
Січень	4
Лютий	3
Березень	2
Квітень	1