

УДК: 616-053.32-085.375

**Г.В. Богданова, Л.А. Юсюк,
Ю.В. Тресницкая**

Сумская областная детская больница
(г. Сумы, Украина)

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА
«СИНАГИС» С ЦЕЛЬЮ
ПАССИВНОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ
У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В СУМСКОЙ
ОБЛАСТИ**

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, респираторные инфекции, бронхолит, профилактика, диагностика, лечение, прогноз, недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, функция легких.

Резюме. Представлены данные об эффективности и безопасности применения препарата Синагис (паливизумаб) с целью пассивной иммунопрофилактики у 15 недоношенных детей (9 мальчиков и 6 девочек), родившихся в сроке гестации 25-31 неделя с массой тела 640–1600 г. в Сумской области. Синагис применялся у детей в возрасте от 2 недель до 11 месяцев. Среди иммунизированных младенцев в сезон заболеваемости РСВ не было зарегистрировано острой инфекции нижних дыхательных путей. Ранних побочных реакций на иммунизацию не выявлено ни у одного ребенка; в течение последующего месяца после введения препарата никто из родителей побочных явлений не отметил. Препарат паливизумаб показал высокую эффективность и безопасность при проведении пассивной иммунопрофилактики РСВ - инфекции у детей группы риска. Использование паливизумаба снижает показатели заболеваемости и смертности детей из группы риска, очевидна необходимость включения паливизумаба в протоколы МОЗ.

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция - острое заболевание, вызываемое респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), проявляющееся преимущественным поражением нижних дыхательных путей у новорождённых и детей раннего возраста с развитием бронхолита и/или пневмонии, а также невыраженной интоксикацией и ОРЗ у взрослых. Человек – единственный источник РСВ-инфекции [1]. Заболевший человек выделяет вирус с 3-го по 8-й день после заражения, у маленьких детей этот период может затягиваться до 3 недель.

Механизм РСВ передачи в основном воздушно-капельный. Входными воротами являются верхние дыхательные пути, а также слизистая оболочка глаз, меньшее значение имеет попадание вируса в полость рта. Вирус может быть занесен в глаза и нос руками, зараженными носовым секретом больного. Описаны случаи заражения через кожу, а также при почечной трансплантации [1].

Заболевание отличается высокой контагиозностью, часто встречаются внутрибольничные вспышки, источниками которых могут быть больные и медицинский персонал. Особенно часто такие эпидемии возникают в отделениях новорожденных, в соматических отделениях для детей младшего возраста [2].

По данным ВОЗ, респираторно-синцитиальная инфекция является причиной острой инфекции нижних дыхательных путей у детей 1-го года жизни более, чем в 80% случаев [2]. При первичном контакте с вирусом заболевают 100% инфицированных младенцев, при повторном — около 80%. Таким образом, на 2-м году жизни практически все дети оказываются инфицированными [3].

Отсутствие стойкого иммунитета после перенесенной РСВ-инфекции обуславливает ежегодные сезонные (ноябрь - март) подъемы заболеваемости с регистрацией наибольшего числа случаев среди детей 1-го года жизни (первичное инфицирование).

Факторы риска тяжелого течения РСВ-инфекции: недоношенность (младенцы со сроком гестации менее 35 недель), хронические заболевания легких (бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз), гемодинамически значимые пороки сердца, иммунодефицит и т.п. [4].

Осложнениями РСВ - инфекции у детей из группы риска являются апное, дыхательная недостаточность, гипоксия. Недоношенные младенцы, заболевшие РСВ-инфекцией, в 3 раза чаще нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких, чем доношенные дети; летальность среди недоношенных, госпитализированных по по-

Таблица 1

Сводные данные исследований и выводов Американской Академии Педиатрии (ААП) и Руководства Межвузовской Сети Шотландии (РМСШ) по вопросам современного лечения бронхопневмонии с позиций доказательной медицины[6]

Современные методы лечения бронхопневмонии с позиций доказательной базы	ААП (эффективность с позиций доказательной базы)	РМСШ (эффективность с позиций доказательной базы)
Ингаляции сальбутамола	нет	нет
Ингаляции адреналина	нет	нет
Ингаляции ипратропия бромид	нет	нет
Системные ГКС	нет	нет
Ингаляции ГКС	нет	нет
Ингаляции рибавирина	нет	нет
Антибиотики	нет	нет
Оксигенотерапия	да, при SaO ₂ <90%	да, при SaO ₂ <90%
Санация верхних дыхательных путей	да	да
Физиотерапия	нет	нет

воду РСВ-инфекции, в 6 раз выше, чем среди доношенных [5].

Лечение РСВ-инфекции, например, бронхопневмонии, носит симптоматический характер. Специфической терапии против РСВ-инфекции на сегодняшний день в мире нет, а большинство используемых симптоматических методик не имеют доказательной базы.

Приведенные в таблице результаты исследований подтверждают неэффективность современной терапии бронхопневмоний.

Таким образом, вопрос о предупреждении за болеваний, вызываемых РСВ, является одним из актуальных в современной медицине, особенно в неонатологии и педиатрии.

Общие методы профилактики РСВ-инфекции включают кормление младенца грудью, мытье рук, ограничение пребывания ребенка из группы риска в многолюдных помещениях в период сезона РСВ-инфекции, защита ребенка от сигаретного дыма[7].

Единственным современным специфическим методом предупреждения развития РСВ-инфекции является пассивная иммунизация с доказанной эффективностью препаратом паливизумаб «Synagis» производства

Abbott Laboratories (Швейцария). Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1K, к антигенной детерминанте (эпитопу) в антигенном локусе А- гибридного белка респираторно-синцитиального вируса. Паливизумаб оказывает выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на белки слияния штаммов РСВ подтипов А и В. В исследованиях по профилактике РСВ-инфекции у недоношенных детей и детей с бронхо-легочной дисплазией средний период полувыведения паливизумаба составлял 20 дней, а ежемесячные внутримышечные дозы 15 мг/1 кг обеспечивают среднюю 30-ти дневную концентрацию активного вещества в сыворотке крови около 40 мкг/мл после первой инъекции, 60 мкг/мл после второй инъекции и, приблизительно, 70 мкг/мл после третьей и четвертой инъекций.[8].

Под наблюдением в Сумской областной детской клинической больнице (СОДКБ) на базе отделения новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) находились 15 детей (9 мальчиков и 6 девочек) в возрасте от 2 недель до 11 месяцев, которые родились в сроке гестации 25-31 неделя с массой тела 640–1600 г. (таб. 2 и 3). Все дети

Таблица 2

Распределение детей по сроку гестации и массе тела при рождении

Группы детей	Срок гестации			Масса тела при рождении		
	25-27недель	28-29недель	30-31 недель	ЭНМТ	ОНМТ	ММТ
Дети без БЛД/ВПС	-	3	1	-	4	-
Дети с БЛД	8	2	-	5	5	-
Дети с ВПС	-	-	1	-	-	-
Всего	8	5	2	5	9	1

представленной группы получили Синагис.

Все дети имели церебральную патологию разной степени тяжести. Респираторную поддержку в виде ИВЛ продолжительностью от 5 дней до 1 месяца получали 100%

младенцев. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) развилась у 10 (66,675%) детей; у 2 (13,5%) детей - ретинопатия недоношенных, не требующая лазерной коагуляции. Исследуемые недоношенные дети (все относятся к группе

Таблица 3

Возраст детей на момент проведения первой иммунизации паливизумабом

Группы	10дней-1 мес	1мес1 день-3мес	3мес1день- 6мес	6мес1день-9мес
1	2	2	-	-
2	3	4	-	3
3	1	-	-	-

Таблица 4

Виды респираторной поддержки на момент проведения первичной

Группы детей	ИВЛ	НСРАР	O ₂ через маску
Дети с БЛД	3	1	3
Дети с ВПС			1
Всего	3	1	4

риска по тяжелому течению РСВ-инфекции) были условно разделены на 3 группы: 1 группа – 4 (27%) недоношенных ребенка со сроком гестации < 32 недель без бронхолегочной дисплазии; 2 группа - пациенты с бронхолегочной дисплазией - 10 (66,6%) детей, 3 группа – 1 (6,66%) ребенок с врожденным пороком сердца (атрезия легочной артерии, III-IV тип), СН IIА.

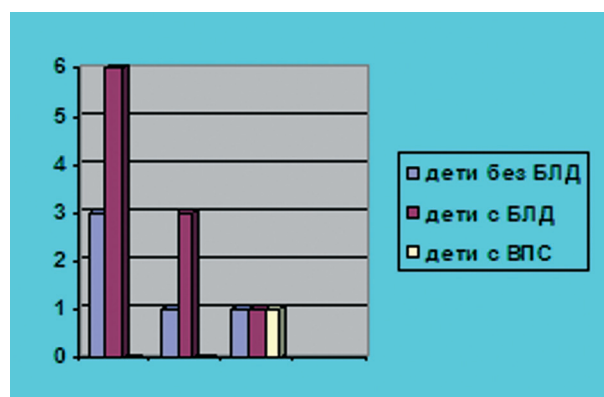


Рис 1. Кратность иммунизаций у групп исследуемых детей

3-им детям из группы 2 на момент проведения иммунизации было 8 месяцев и они имели в анамнезе эпизоды тяжелой ОРВИ с бронхообструкцией. Один ребенок с тяжелой формой бронхолегочной дисплазии перенес внегоспитальную пневмонию – лечение в инфекционном отделении.

Некоторым детям иммунизацию начинали проводить еще в отделении интенсивной тера-

пии, когда дети находились на ИВЛ или НСРАР.

Недоношенные дети из группы без БЛД не получали респираторной поддержки на момент иммунизации.

Иммунизацию начали проводить 9 детям в декабре (было введено 4 инъекции), 4 детям - в феврале (введено 2 инъекции), 2 – в марте (1 инъекция).

При проведении иммунизации предпочтение отдавалось группе детей с бронхолегочной дисплазией, так как эти младенцы наиболее уязвимы в отношении РСВ-инфекции.

Синагис вводился согласно инструкции к применению в период сезонности внутримышечно в наружную боковую треть бедра; разовая доза составляла 15мг/кг, препарат вводился с интервалом от 26-30 дней [8]. Иммунизация проводилась на базе отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, а также в отделении интенсивной терапии новорожденных. Перед манипуляцией родители давали письменное согласие на проведение иммунизации. Для повторных инъекций препарата родители с детьми приглашались в отделение. Ранних побочных реакций на иммунизацию не выявлено ни у одного ребенка; в течение последующего месяца после введения препарата контакт с родителями детей осуществлялся по мобильной связи - никто из родителей побочных явлений не отметил. Для обеспечения явки детей на иммунизацию после выписки нами были разработаны информационные письма для районных педиатров. Матерям выдавались

памятки, содержащие информацию об РСВ-инфекции и препарате Синагис.

Результаты иммунизации – среди иммунизированных младенцев в сезон заболеваемости РСВ не было зарегистрировано острой инфекции нижних дыхательных путей!

Выводы:

1. Инфекционно-гигиенические мероприятия также способствовать профилактике нозо-

комиальных инфекций.

2. Препарат паливизумаб для проведения пассивной иммунопрофилактики РСВ - инфекции у детей группы риска показал высокую эффективность и безопасность.

3. Использование паливизумаба снижает показатели заболеваемости и смертности детей из группы риска, очевидна необходимость включения препарата паливизумаб в протоколы МОЗ.

Литература

1. Медицинская микробиология (под ред. В.И. Покровского и О.К. Поздеева). М.: Гэотар Медицина, 1998.
2. Шунько Є.Є., Лакша О.Т., Жовнір В.А., Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Профілактика респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції у дітей груп високого ризику(№.291-2011).
3. Wright M./Pediatric Pulmonogy, 2011, 46, 324-347
4. Robinson R/ Health-Syst Pharm, 65(1), Suppl 8, S1-S24.
5. Знаменська Т.К., Жданович О.І., Коломійченко Т.В. Респіраторно- синцитіальна вірусна інфекція у новонароджених Неонатологія, хірургія та -а медицина Т. II, № 4(6), 2012
6. Everar M.L. Pediatr Clin N Am, 2009; 56: 119-133.
7. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни. автореферат дис. докт. мед. наук Москва, 2010 с 48.
7. 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: первые результаты реализации Московской программы Педиатрическая фармакология 2012. - N 3. - С. 22-30
8. Інструкція к применению (затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я від 05.03.2010 № 197) .
9. Boyce T. G., Mellen B. G., Mitchel E. F., Jr. et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. J. Pediatr., 2000. P. 137 (6), 865—870.
10. Navas L., Wang E., de Carvalho V., et al. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high- risk population of Canadian children. J. Pediatr., 1992. P. 121, 348—353.
11. Greenough A. Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO // Ped. Resp. Rev. 2009. P. 1 (10), 26—28.
12. Simon A., Ammann R. A., Wilkesmann A. et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalised premature infants: results from a prospective German multicentre database. Eur. J. Pediatr., 2007. P. 166, 1273—1283.

**ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ
СИНАГІС З МЕТОЮ ПАСИВНОЇ
ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ У НЕДОНОШЕНИХ
ДІТЕЙ В СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

Г.В. Богданова, Л.А.Юсюк, Ю.В. Тресницька

**Сумська обласна дитяча лікарня
(м.Суми, Україна)**

Резюме. Представлені дані щодо ефективності й безпеки застосування препарату Синагіс (палівізумаб) з метою пасивної імунопрофілактики у 15 недоношених дітей (9 хлопчиків і 6 дівчаток), що народилися в терміні гестації 25-31 тиждень з масою тіла 640-1600 г. у Сумській області. Синагіс застосовували в дітей у віці від 2-х тижнів до 11 місяців. Серед імунізованих немовлят у сезон захворюваності РСВ не було зареєстровано випадків гострої інфекції нижніх дихальних шляхів. Ранніх побічних явищ на імунізацію не виявлено у жодної дитини; протягом наступного місяця після введення препарату жоден з батьків побічних явищ не відмітив. Препарат палівізумаб показав високу ефективність та безпеку при проведенні пасивної імунопрофілактики РСВ-інфекції у дітей групи ризику. Застосування палівізумабу знижує показники захворюваності та смертності дітей з групи ризику, очевидна необхідність включення палівізумабу в протоколи МОЗ.

Ключові слова: респіраторно-синцитіальний вірус, респіраторні інфекції, бронхіоліт, профілактика, діагностика, лікування, прогноз, недоношені діти, бронхолегенева дисплазія, функція легенів.

**EXPERIENCE OF SYNAGIS USE
FOR PASSIVE IMMUNIZATION
OF PREMATURE INFANTS
IN SUMY REGION**

G.V. Bogdanova, L.A.Yusyuk, Y.V. Tresnytska

**Sumy Oblast Children's Hospital
(Sumy, Ukraine)**

Summary. Data of efficacy and safety of Synagis (palivizumab) used for passive immunization in 15 premature babies (9 boys and 6 girls), who were born in the term of gestation 25-31 week with weight 640–1600 g. in Sumy region are presented. Synagis was injected in infants at age from 2 weeks to 11 months. Among the immunized babies there were no acute infections of lower respiratory tracts in RSV season. Early adverse reactions on immunization were not observed in any child; during a month follow up nobody of parents noticed adverse effects. Palivizumab showed high efficacy and safety for RSV passive immunoprophylaxis in infants with high risk of severe RSV disease. Palivizumab decreases morbidity and mortality in high risk children, it is should be included in the protocols of MoH.

Keywords: respiratory syncytial virus, respiratory infections, bronchiolitis, prevention, diagnosis, treatment, prognosis, preterm infants, bronchopulmonary dysplasia, pulmonary function.