

ДИСКУСІЙНИЙ КЛУБ**РОБОЧА ГРУПА АССОЦІАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ**

(керівник групи – Президент Асоціації, д.м.н., професор Знаменська Т.К., члени робочої групи Шунько Є.Є., Куріліна Т.В., Редько І.І., Похилько В.І., Ріга О.О., Безкаравайний Б.О., Сенаторова Г.С., Шевченко Л.І., Агафонова Л.В.)

**ПРОЕКТ КЛІНІЧНОГО ПРОТОКОЛУ З НЕОНАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ
«ПРОФІЛАКТИКА РЕСПІРАТОРНО-СИНЦИТІАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ»**

Вступ

Даний протокол базується на міжнародних керівництвах щодо профілактики респіраторно-синцитіальної інфекції у новонароджених та дітей раннього віку через пасивну імунізацію, аналізу інформації з літературних джерел, висновках систематичних оглядів, а також результатах окремих контрольованих рандомізованих та інших надійних клінічних і експериментальних досліджень ефективності й 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 прийняті рішень використовували формальні методи узгодження оцінок (метод голосування).

Шкала рівнів доказовості досліджень, що склали основу клінічних рекомендацій:

A (I) – систематичний огляд або мета-ана-

ліз РКД, окреме масштабне і високоякісне РКД. Рекомендації, що ґрунтуються на цьому рівні доказовості, мають найбільшу силу і є обов'язковими до виконання.

B (II-III) – систематичний огляд когортних досліджень або досліджень «випадок-контроль», високоякісне когортне дослідження або дослідження «випадок-контроль». Рекомендації, що ґрунтуються на цьому рівні доказовості, мають порівняно меншу силу, однак можуть бути підґрунтям для клінічних вирішень.

C (IV) – дослідження серії випадків. Рекомендації, що ґрунтуються на цьому рівні доказовості, можуть використовуватись для обґрунтування певних клінічних вирішень за відсутності доказів рівня A (I) і B (II-III).

D (V) – експериментальні дослідження або думка експертів. Рекомендації, що ґрунтуються на цьому рівні доказовості, використовують для обґрунтування клінічних вирішень, якщо дослідження рівнів A (I), B (II-III), C (IV) не виконувалися з етичних або інших причин.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ В ПРОТОКОЛІ

РКД	Рандомізовані клінічні дослідження
РС	Респіраторно-синцитіальний
ДН	Дихальна недостатність
РСВ	Респіраторно-синцитіальний вірус
БЛД	Бронхолегенева дисплазія
ВВС	Вроджені вади серця
ХЗЛ	Хронічні захворювання легень
УКПМД	Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ЛПМД	Локальний протокол медичної допомоги

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА**1.1 Діагноз**

Даний протокол описує особливості профілактики респіраторно-синцитіальної 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 та оптимізація надання якості медичної допомоги новонародженим та дітям раннього віку через створення алгоритму профілактики респіраторно-синцитіальної інфекції шляхом проведення пасивної імунізації моноклональними антитілами до РСВ.

Метою проведення профілактики РСВ-

інфекції у дітей з груп високого ризику важкого перебігу захворювання є зниження частоти захворюваності, важкого перебігу та смертності немовлят раннього віку не тільки у медичних закладах, але й після виписки додому.

1.5 Дата складання протоколу: 2013 рік.

1.6 Дата перегляду протоколу: 2017 рік.

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

Особа	Посада	Тел./факс
Робоча група		
Рецензенти		
Особа	Посада	Тел./факс

Протокол схвалено...

I Етіологія та епідеміологія захворювання

Респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція (РСВ-інфекція) характеризується тяжким клінічним перебігом та різноманітністю проявів у дітей раннього віку. РСВ-інфекція залишається значною медико-соціальною проблемою через високу захворюваність, потребу у тривалій госпіталізації та летальністю, особливо у групах немовлят високого ризику. Звичайні засоби профілактики РСВ-інфекції недостатньо ефективні, тому особлива увага приділяється новому класу лікарських засобів, які забезпечують належний захист від тяжких форм інфекції [3, 4, 10, 20].

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

Респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ) вперше був виділений у 1956 році Дж.Моррісом від шимпанзе та названий ССА - Chimpanzee coryza agent – збудник нежиті шимпанзе. У 1957 році Р Ченок із співавторами виділили аналогічний вірус від хворих дітей та встановили його роль у розвитку бронхіоліту та пневмонії у дітей раннього віку [21].

Респіраторно-синцитіальний вірус відноситься до роду metapneumovirus, сімейству paramyxoviridae, з розмірами 90–120 нм. Віріони відрізняються великою поліморфністю, частіше мають круглу або ниткоподібну форму. Геном представлений однопіктовою РНК, що кодує 10 білків. У склад ліпопротеїдної оболонки входять два поверхневих глікопротеїда – прикріпний G (зв'язується із рецепторами клітин) та глікопротеїн злиття F. На підставі варіабельності G протеїну відрізняють А та В підтипи РСВ. Білок F обумовлює злиття та

утворення синцитію.

РСВ мають високу антигенну стабільність, тропні до епітелію дихальних шляхів. Через особливий цитопатичний ефект – утворення багатоядерного синцитію з уражених клітин, отримав свою назву. Саме ця особливість визначає високу частоту ураження нижніх дихальних шляхів та розвиток бронхообструктивного синдрому при першому контакті з інфекцією у дітей раннього віку, особливо при поєднанні із бронхолегеневими захворюваннями [14].

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

Джерелом інфекції є хвора людина або вірусоносії. Шлях передачі вірусу – повітряно-крапельний. Захворювання розповсюджено скрізь. У холодні сезони реєструються епідемічні спалахи, особливо серед дітей віком до 2 років. Характерна висока контагіозність серед дитячого населення. Імунітет після РСВ-інфекції нестійкий.

На першому році життя 50% дітей інфікуються РС-вірусом, причому у 40% випадків розвивається інфекція нижніх дихальних шляхів. Протягом перших двох років життя кожна дитина хоча б один раз переносить РСВ-інфекцію. Діти старшого віку хворіють на РС-інфекцію рідше та у вигляді звичайного назофарингіту [11].

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

Пролонгованими популяційними дослідженнями виявлено, що біля 20% захворілих потребують госпіталізації.

РСВ є причиною 90% бронхіолітів. Найчастіше бронхіоліт розвивається у віці 2-6 місяців. У другому півріччі частота РСВ-інфекції знижується, але більше третини госпіталізацій серед усіх захворілих на ГРВІ припадає на РСВ-інфекцію [10, 20, 21].

Нозокоміальна РСВ-інфекція має більш тяжкий перебіг. Ускладнення та летальні наслідки виникають частіше, ніж при РСВ-інфекції, що виникла поза стаціонаром [13], тривалість госпіталізації більше у два рази, летальність – у 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.

Доведено, що передчасно народжені діти, діти із бронхолегеневою дисплазією (БЛД) та вродженими вадами серця відносяться до групи високого ризику тяжкого перебігу захворювання і/або несприятливих наслідків [4].

Групи ризику тяжкого перебігу РСВ-інфекції визначені у багатьох епідеміологічних дослідженнях по всьому світу, сформульовані національні стандарти з профілактики тяжкої РСВ-інфекції, існують спеціальні програми профілактики.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Патогенез

Вхідними воротами є слизова оболонка верхніх дихальних шляхів, де РС-вірус розмножується у цитоплазмі епітеліальних клітин. З локусів первинного розмноження вірус проникає у кров. Стадія віремії продовжується не більше 10 діб.

У новонароджених та дітей молодшого віку вірус розповсюджується бронхогенно або гематогенно у нижні відділи респіраторного тракту. Найбільша вираженість процесу спостерігається в епітелії бронхів середнього та дрібно-го калібру, бронхіолах, альвеолах. Через проліферативні процеси з'являються багатоклітинні сосковоподібні розростання епітелію, який злущується та заповнює просвіт бронхів, альвеол та призводить до порушення їх прохідності. Розвиваються типові для РСВ-інфекції бронхіти та бронхіоліти з обструкцією дихальних шляхів. Відзначається нашарування вторинної бактеріальної мікрофлори. Елімінація вірусу та одужання відбувається завдяки утворенню вірусспецифічних секреторних та сироваткових антитіл. При імунодефіцитному стані РСВ-інфекція набуває персистуючого характеру. Здатність РСВ-вірусу специфічно індукувати

продукцію цитокинів T2 підвищує ризик алергічної сенсibiliзації та формування бронхіальної астми [5, 14, 16, 18].

Патоморфологічні зміни визначаються дифузною гіперемією слизової оболонки трахеї та великих бронхів із скупченням серозного ексудату. Гістологічним дослідженням визначаються зміни мілких бронхів та бронхіол, заповнення просвіту злущеним епітелієм, макрофагами і слизом. Епітелій розростається у багатоядерні скупчення, що виступають на зразок сосочків. У просвіті бронхів спостерігаються гігантські багатоядерні клітини. Альвеоли містять густий ексудат [14, 16].

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 [5, 6, 10].

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 в патологічний процес нижніх відділів респіраторного тракту з ураженням дрібних бронхів, бронхіол. Найбільш характерною формою РСВ-інфекції у дітей першого року є бронхіоліт.

Анатомо-фізіологічними особливостями, що обумовлюють схильність новонароджених і дітей раннього віку до бронхообструктивного

синдрому, є гіперплазія залозистої тканини, секреція 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 із тяжкою дихальною недостатністю (ДН) тяжкості інтоксикації. У немовлят інтоксикація виражена слабо, переважно відмічаються млявість, зниження апетиту та порушення сну. Кашель посилюється та набуває спастичного, непродуктивного характеру.

Дихальна недостатність обумовлює прогресування тяжкості стану. Відмічається експираторна задуха до 60-80 за хвилину із 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 гіперкапнія. Рентгенологічно виявляється емфізема легеневої тканини без вогнищевих запальних тіней (фото 1).

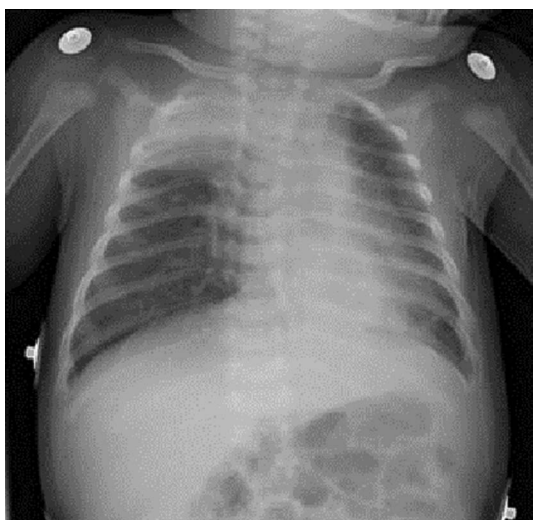


Фото 1. Клінічна маніфестація РСВ-інфекції. Рентгенографія грудної клітки у дитини з бронхіолітом: білатеральна гіперінфляція (перероздуття) легень, вогнищеві (плямисті) ателектази, перибронхіальна та інтерстиціальна інфільтрація

Для новонароджених та дітей молодшого віку при першому контакті з РСВ притаманна тяжка форма інфекції.

Діагностика РСВ-інфекції заснована на клінічних ознаках та даних лабораторних досліджень.

Лабораторні дослідження проводять вірусологічними, серологічними та експресними методами. На заміну стандартним методам діагностики – імуноферментного аналізу або імунофлюоресценції в носоглоткових аспіратах – в широку практику впроваджено ПЛР з неінвазивними методами забору матеріалу у вигляді мазків з носу та глотки. Впровадження мультиплексної ПЛР (PCR), а особливо кількісної ПЛР (qPCR), забезпечує можливість діагностики всіх ГРВІ, що викликають розвиток бронхіолітів у немовлят. Кількість вірусу, «вірусне навантаження», при кількісній ПЛР більше 104 копій в 1 мл назофарінгеальному аспіраті асоціюється з віремією та серопозитивністю. Тяжкий перебіг РСВ-інфекції виявляється при вірусному навантаженні більше 105 копій у мл [24].

Експрес-діагностика РС-інфекції за допомогою специфічних імунохроматичних тестів 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 складає не менше двох годин.

Удосконалення швидких діагностичних тестів та широке впровадження їх в практику є подальшим напрямом досліджень.

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, дискинезія гортані, гіпертрофія мигдалин та аденоїдів, кисти та гемангіоми гортані, позаглотковий абсцес та ін. [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 артриту, системного червоного вовчка.

Лікування

Патогенетичне та симптоматичне [10, 12, 20, 22, 28].

Таблиця 1

Потреба в штучній вентиляції легень у дітей з тяжким перебігом РСВ-бронхіоліту

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

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1. Загальні принципи профілактики РСВ-інфекції в стаціонарі та поза його межами	<p>Шлях поширення РС-вірусу – повітряно-крапельний через хворих людей або через оточуючі поверхні із зараженими біологічними середовищами. Зберігається від 6 до 12 годин на поверхнях [A] 1,2,6, 20,24.</p> <p>Нозокоміальна РСВ-інфекція має більш тяжкий перебіг. Джерелом інфекції є медичний персонал, у якого у більшості випадків інфекція має неспецифічні клінічні прояви або перебігає безсимптомно [A] 5, 13.</p> <p>У холодні сезони реєструються епідемічні спалахи, особливо серед дітей до двох років. Імунітет після РСВ-інфекції нестійкий. У імуноскомпроментованих дітей вірус може персистувати до 3 місяців та довше [A] 3,4,18,26.</p>	<p>У стаціонарі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - дотримання персоналом та родиною санітарно-гігієнічних правил (миття рук, використання рукавичок, зміна одягу та ін.) відповідно до Наказу МОЗ України від 10.05.2007р. № 234 "Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах" та від 10.02.2003 № 59 "Про удосконалення заходів щодо профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в пологових будинках" - зональне розділення простору відділення; - суворе ізоляція захворілих, локальні правила сурового обмеження відвідувань персонами з ознаками ГРВІ; - годування грудним молоком; - обізнаність штату відділень про загрозу РСВ для дітей груп ризику. <p>Поза стаціонаром:</p> <ul style="list-style-type: none"> - обмеження відвідування місць скупчення людей; - уникання сигаретного диму, - обмеження контактів дітей з членами родини менше 18 років.
2. Визначення дітей з груп ризику тяжкого перебігу РСВ-інфекції	<p>РС-віруси мають високу тропність до епітелію дихальних шляхів [A] 14, 16.</p> <p>Передчасно народжені діти, немовлята із хронічними захворюваннями легень, бронхолегеневої дисплазією та вродженими вадами серця відносяться до групи високого ризику тяжкого перебігу захворювання і/або несприятливого наслідку [A] 4, 11, 17,19,26,30 (Додаток А та Б).</p> <p>Визначення основних та додаткових факторів ризику тяжкого перебігу РСВ-інфекції [A] 3,5,15,21 (Додаток А та Б).</p>	<p>Критерії відбору дітей для проведення 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 початку сезону РСВ-інфекції; - діти, що народилися у термін гестації ≤ 28 тижнів, у віці ≤12 місяців на момент початку сезону РСВ-інфекції; - діти, що народилися у термін гестації 28-31 тижні, у віці ≤6 місяців на момент початку сезону РСВ-інфекції; - діти, що народилися у термін гестації 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 дихальних шляхів ≤12 міс.; - діти з нервово-м'язовими порушеннями ≤12 міс.. <p>Основні фактори ризику: вік менш 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.</p> <p>Додаткові фактори ризику: куріння матері під час вагітності, чоловіча стать дитини).</p>
3. Проведення пасивної імунізації РСВ-інфекції	<p>Не існує вакцини для щеплення проти РСВ. [A]</p> <p>Для пасивної імунопрофілактики РСВ-інфекції у дітей з груп високого ризику тяжкого перебігу захворювання рекомендований препарат палівізумаб (торгова назва SYNAGIS®/Синагіс, Аббот Лабораторіз) [A] 7,8,9,17,24,25,29,30.</p> <p>На сьогоднішній день не виявлено достатніх даних на підтримку використання палівізумабу для лікування РСВ-інфекції у дітей [B] 7.</p>	<p>Палівізумаб призначається 1 раз на місяць (30-добовий інтервал) протягом епідемічного сезону РСВ внутрішньорізно у дозі 15 мг/кг маси тіла.</p> <p>Імунізацію дітей груп ризику в умовах відділень інтенсивної терапії або неонатального стаціонару можна розпочинати протягом перших 72 годин життя.</p> <p>Вакцинація та скринінгові обстеження проводяться у відповідності до клінічного протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні (№152 від 04.04.05 та №584 від 29.08.06).</p>
4. Визначення плану подальшого проведення пасивної імунізації РСВ-інфекції	<p>Ефективність пасивної імунізації РСВ-інфекції палівізумабом залежить від дотримання повного курсу імунізації [A] 5,15,23,24,29 (Додаток С).</p>	<p>Діти, які отримали перші дози палівізумабу до радикальної корекції ВВС, повинні закінчити імунізацію повним курсом (5 доз) [A].</p> <p>Якщо дитина перехворіла на РСВ-інфекцію, профілактика повинна продовжуватися протягом епідемічного сезону через можливість реінфікування серотипами РСВ [B].</p> <p>Якщо новонароджена дитина зазначених груп ризику виписується додому в епідемічний сезон, введення палівізумабу слід розпочати до виписки із стаціонару.</p> <p>Якщо дитина, що отримує курс профілактики палівізумабом, буде госпіталізована, наступну ін'єкцію слід вводити згідно розкладу, навіть якщо дитина залишається у стаціонарі.</p>
5. Моніторинг якості проведеної імунізації дітей груп ризику	<p>Ефективність пасивної імунізації РСВ-інфекції палівізумабом залежить від дотримання повного курсу імунізації [A] 5,15,23,24,29 (Додаток С).</p> <p>Забезпечення виконання технологій УКПМД та ЛПМД, проведення клінічного аудиту</p>	<p>Визначення показників:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота РСВ-асоційованої госпіталізації. • Частота летальності при РСВ-інфекції. • Тривалість госпіталізації. • Частота тяжкого перебігу РСВ-інфекції. • Частота проведення ШВЛ у дітей груп ризику. • Тривалість кисневої терапії.

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 [А]; обмеження перебування дитини високого ризику серед великих груп дітей у період епідемічного сезону РСВ; годування груддю з відповідним трансфером материнських імуноглобулінів [А]; захист дитини від сигаретного диму [А]. Миття рук є особливо важливим для профілактики нозокоміального інфікування РСВ. Використання рукавичок та зміна одягу також обмежує трансмісію вірусу. Потрібна сурава ізоляція захворілих на ГРВІ.

Не існує вакцини для щеплення проти РСВ.

Для пасивної імунопрофілактики РСВ-інфекції у дітей з груп високого ризику тяжкого перебігу захворювання рекомендований препарат палівізумаб (торгова назва SYNAGIS®/Синагіс, Аббот Лабораторіз) [27].

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

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

Палівізумаб не показаний для лікування РСВ-інфекції та зазвичай не використовується за її наявності [В].

Палівізумаб добре переноситься. Побічні реакції, про які повідомлялося протягом досліджень з профілактики РСВ-інфекції у передчасно народжених дітей та у дітей з бронхолегеневою дисплазією, були аналогічними в групі плацебо та в групі палівізумабу. Більшість реакцій були транзиторними та легкими або помірно вираженими за ступенем тяжкості. Найбільш загальними побічними ефектами є інфекції нижніх дихальних шляхів, середній отит, риніт, висипка, зригування, задуха. Тяжка гіперчутливість у вигляді анафілаксії спостерігається 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 внутрішньом'язово у передню ділянку стегна. Пасивну імунізацію палівізумабом розпочинають як у стаціонарі (починаючи з перших 72 годин життя, якщо дитина народжена в 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 [А]:

- діти з хронічними захворюваннями легенів (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 направо з медикаментозною підтримкою, при очікуванні хірургічної корекції, з персистуючим ціанозом):

- рішення щодо необхідності застосування палівізумабу має прийматися на основі ступеню порушення функції серцево-судинної системи;

- найбільш ефективно застосування палівізумабу у дітей, що отримують медикаментозне лікування з приводу застійної серцевої недостатності, з помірно або тяжкою легеневою гіпертензією та з «синіми» вадами серця;

- діти, що народилися у термін гестації ≤ 28 тижнів, у віці ≤ 12 місяців на момент початку сезону РСВ-інфекції;

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

- діти, що народилися у термін гестації 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 (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 шлуночку).

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

Якщо дитина перехворіла на РСВ-інфекцію, профілактика повинна продовжуватися протягом епідемічного сезону через можливість реінфікування серотипами РСВ [А] (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 виходжування новонароджених дитячої лікарні у сезон розповсюдження РСВ-інфекції, 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 [А].

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

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

Палівізумаб випускається у флаконах по 100 та 50 мг, що мають бути використані протягом 6 годин після відкриття.

Необхідна наявність холодильників з можливістю контролю максимальної та мінімальної температури (від +2°C до +8°C). Відповідальний персонал реєструє температуру зберігання принаймні один раз на добу.

Введення палівізумабу проводиться відповідно до критеріїв відбору пацієнтів.

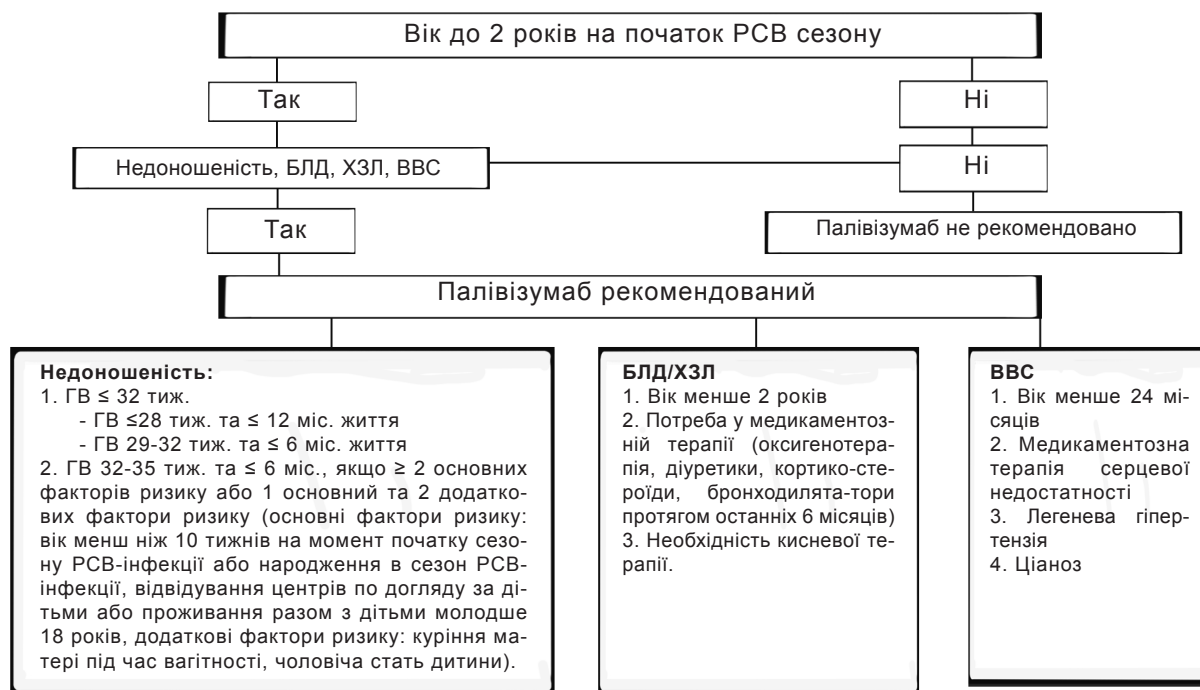
Після введення палівізумабу медична сестра вносить запис до карти історії розвитку новонародженого (форма № 097/о) або до карти стаціонарного хворого (форма № 003/о). За умов введення амбулаторно або на дому дані записуються у карту профілактичних щеплень (форма №063/о).

Лікарем, що здійснює профілактику, дані вносяться в 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	Зменшення частоти РСВ-асоційованої госпіталізації	на 45-55 %	Кількість дітей, госпіталізованих із РСВ-інфекцією x 100/ загальну кількість госпіталізованих дітей з ГРВІ
2	Зменшення летальності при РСВ-інфекції	в 3 рази	Загальна летальність померлих імунізованих дітей з РСВ-інфекцією x 100/загальна кількість імунізованих дітей з встановленим діагнозом РСВ-інфекції по відношенню до: Загальна летальність померлих неімунізованих дітей з РСВ-інфекцією x 100/загальна кількість неімунізованих дітей з встановленим діагнозом РСВ-інфекції
3	Зменшення тривалості госпіталізації	на 42-56 %	Тривалість госпіталізації імунізованих палівізумабом дітей з РСВ-інфекцією x 100/ загальна тривалість госпіталізації дітей з встановленим діагнозом РСВ-інфекції
4	Зменшення частоти тяжкого перебігу РСВ-інфекції	на 38 %	Кількість імунізованих палівізумабом дітей з тяжким перебігом РСВ-інфекції x 100/ загальна кількість імунізованих дітей з встановленим діагнозом РСВ-інфекції
5	Зменшення тривалості кисневої терапії	на 40-73 %	Тривалість оксигенотерапії імунізованих палівізумабом дітей з РСВ-інфекцією x 100/ загальна тривалість оксигенотерапії дітей з встановленим діагнозом РСВ-інфекції

VII. ДОДАТКИ



Додаток А. Алгоритм призначення палівізумабу

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-піталізації	Оцінка	Дії	Загальна сума			
Низький ризик	0-48	Не рекомендовано	Середній ризик госпіталізації при РС-інфекції на першому році життя біля 1%. При ГВ 32-35 тиж. – 3,5%			
Середній ризик	49-64	Індивідуально				
Високий ризик	65-100	Призначається				

Додаток Б. Визначення ризику тяжкого перебігу РС-інфекції та необхідності призначення палівізумабу.

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

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

Література

1. Респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція у новонароджених і дітей груп високого ризику (методичні рекомендації) /Шунько Є.Є., Лакша О.Т. – Київ, 2012.- 25с.
2. American Academy of Pediatrics. RSV prophylaxis guidelines//Adv Stud Pharm. -2010.-Vol.7(4).-PP.101-104
3. Aujard Y, Fauroux B. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in infants//Respir Med.-2002.-Vol.96.-PP.9–14.
4. Canadian Communicable Disease Report, Statement of the recommended use of monoclonal anti- RSV antibody.- 2003.-Vol.29
5. Canadian Pediatric Society Position Statement. Use of palivizumab in children with congenital heart disease// Paediatrics & Child Health.-2009.- Vol.14,№8
6. Cardenas S, Auais A, Piedimonte G. Palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection// Expert Rev Anti Infect Ther.-2005.-Vol.3.-PP.719–726.
7. Chang RK, Chen AY. Impact of palivizumab on RSV hospitalizations for children with hemodynamically significant congenital heart disease//Pediatr Cardiol.-2010.-Vol.31.-PP.90–95
8. Cost-Effectiveness of Palivizumab Against Respiratory Syncytial Viral Infection in High-Risk Children in Austria / Resch B., Gusenleitner W., Nuijten M.J.C. et al.//Clin Ther.- 2008.-Vol.30.-PP.749-760.
9. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Clinical practice guidelines. American Academy of Pediatrics// Pediatrics.-2006.-Vol.118.-PP.1774-1793.
10. Fitzgerald D.A. Preventing RSV bronchiolitis in vulnerable infants: The role of palivizumab // Paediatric Respiratory Reviews.-2009.-Vol.10.-PP.143–147.
11. Gadomski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis//Cochrane Database Syst Rev.-2006.-Vol.3.-CD001266.
12. Hall CB, Douglas RG, Jr. Nosocomial respiratory syncytial viral infections. Should gowns and masks be used?//Am J Dis Child.-1981.-Vol.135.-PP.512–515.
13. Hoffman SJ, Laham FR, Polack FP. Mechanisms of illness during respiratory syncytial virus infection: the lungs, the virus and the immune response//Microbes Infect.-2004.-Vol.6.-PP.767–772.
14. 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.-PP.531–537.
15. Keith M. Perrin, Rodolfo E. Bégué Use of Palivizumab in Primary Practic//Pediatrics.-2012.-Vol. 129, No. 1.-PP.55 -61
16. Perrotta C, Ortiz Z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old//Cochrane Database Syst Rev.-2007.- CD004873.
17. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department/Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, Camargo CA, Jr.//Acad Emerg Med.-2008.-Vol.15.-PP.111–118.
18. 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).-PP. 98.e1–4.
19. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention. National Perinatal Association (USA)// Neonatal Intensive Care.-2010.-Vol.23, N4.-PP.41-44, 52
20. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants/ Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, Berardi R, Moretti C.//Arch Dis Child.-2010.-Vol.95.-PP.35–41.
21. Respiratory syncytial virus. In: Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th edition. American Academy of Pediatrics.-2009.-PP.560–569.
22. Simões EA. Maternal smoking, asthma, and bronchiolitis: clear-cut association or equivocal evidence?// Pediatrics.-2007.-Vol.119.-PP.1210–1212.
23. Synagis Product Information. MedImmune, Inc, 2009. <http://www.synagis.com>.
24. The 2009 COID Recommendations for RSV Prophylaxis: Issues of Efficacy, Cost, and Evidence-Based Medicine/ L. R. Krilov, L. B. Weiner, R. Yogev, J. Fergie, B. Z. Katz, K. J. Henrickson, R. C. Welliver, Sr.//Pediatrics.-2009.-Vol.124.-P.1682
25. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children/ Simões EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR.//J Allergy Clin Immunol.-2010.-Vol.126.-PP.256–262.
26. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection/ Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS.//Mod Pathol.-2007.-Vol.20.-PP.108–119.
27. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis/ Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO.//Am J Respir Crit Care Med.- 2003.-Vol.168.-PP.633–639.
28. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children//Cochrane Database Syst Rev.-2007.- CD000181.
29. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against RSV with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation//Health Technol Assess.-2008.-Vol.12(36).-PP.1–86
30. Wright, M. and Piedimonte, G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: Past, present, and future// Pediatric Pulmonology.-2011.-Vol.46.-PP.324–347.