

Эффективность иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции препаратом паливизумаб у недоношенных детей: результаты одноцентрового когортного ретроспективного исследования

В.Р.Амирова¹, А.А.Грешилов¹, А.В.Шолохова²

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация;

²Республиканский клинический перинатальный центр Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Российская Федерация

Недоношенные дети, рожденные до 35-й недели гестации, относятся к группе высокого риска тяжелого течения инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ). На сегодняшний день наиболее действенной мерой предупреждения РСВ-инфекции (РСВИ) признается пассивная иммунопрофилактика препаратом паливизумаб, представляющим собой моноклональные антитела против РСВ.

Целью исследования явилась оценка эффективности профилактического применения препарата паливизумаб у недоношенных детей из группы высокого риска тяжелого течения РСВИ.

Пациенты и методы. В одноцентровое ретроспективное когортное исследование, проведенное на базе Кабинета катамнеза Республиканского клинического перинатального центра (г. Уфа), было включено 516 недоношенных детей со сроком гестации менее 35 нед., достигших возраста 1 года жизни с апреля 2020 г. по апрель 2022 г. В группу «иммунизация+» было включено 250 детей, в группу «иммунизация–» – 266 детей. В обеих группах определяли долю детей, обратившихся в поликлинику по поводу острой респираторной инфекции (ОРИ), и долю детей, госпитализированных по поводу инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП).

Результаты. Среди иммунизированных доля детей, обратившихся в поликлинику в связи с ОРИ, была ниже, чем среди неиммунизированных – 63,6 и 82,0% соответственно ($p < 0,001$; ОР 0,77; 95% ДИ 0,69–0,86). Не было получено статистически значимого снижения показателя госпитализации недоношенных детей в связи с ИНДП в целом. В то же время доля детей, госпитализированных по поводу бронхита, среди иммунизированных оказалась ниже, чем среди неиммунизированных – 24,0 и 31,6% соответственно ($p = 0,045$; ОР 0,74; 95% ДИ 0,55–0,99). Наибольший эффект при иммунизации паливизумабом был отмечен у детей, родившихся на сроке гестации 32 нед. и менее, получивших 3–5 инъекций препарата.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало эффективность иммунопрофилактики препаратом паливизумаб у недоношенных детей первого года жизни из группы высокого риска тяжелого течения РСВИ.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, острая респираторная инфекция, госпитализация, недоношенные дети, группа высокого риска, иммунопрофилактика, паливизумаб

Для цитирования: Амирова В.Р., Грешилов А.А., Шолохова А.В. Эффективность иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции препаратом паливизумаб у недоношенных детей: результаты одноцентрового когортного ретроспективного исследования. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(1): 93–100. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-1-93-100

Effectiveness of immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection with palivizumab in preterm infants: results of a single-center cohort retrospective study

V.R.Amirova¹, A.A.Greshilov¹, A.V.Sholokhova²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation;

²Republican Clinical Perinatal Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russian Federation

Для корреспонденции:

Амирова Виктория Радековна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450106, Уфа, ул. Батырская, 41
ORCID: 0000-0001-8693-9526

Статья поступила 11.01.2024, принята к печати 28.02.2024

For correspondence:

Victoria R. Amirova, MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics of the Bashkir State Medical University

Address: 41 Batyrskaya str., Ufa, 450106, Russian Federation
ORCID: 0000-0001-8693-9526

The article was received 11.01.2024, accepted for publication 28.02.2024

Preterm infants born before the 35th week of gestation are at high risk of severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. Passive immunoprophylaxis with palivizumab, a monoclonal antibody against RSV, is currently recognized as the most effective measure to prevent RSV infection.

The objective of the study was to evaluate the efficacy of prophylactic use of palivizumab in premature infants at high risk of severe RSVI.

Patients and methods. A single-center retrospective cohort study conducted on the basis of the Catamnesis Cabinet of the Republican Clinical Perinatal Center (Ufa) included 516 premature children with gestational age less than 35 weeks who reached the age of 1 year of life from April 2020 to April 2022. 250 children were included in the "immunization+" group, and 266 children were included in the "immunization-" group. In both groups, the proportion of children who went to the outpatient clinic for acute respiratory infection (ARI) and the proportion of children hospitalized for lower respiratory tract infection (LRTI) were determined.

Results. Among the immunized, the proportion of children presenting to the outpatient clinic for ARI was lower than among the non-immunized, 63.6% and 82.0%, respectively ($p < 0.001$; OR 0.77; 95% CI 0.69–0.86). There was no statistically significant reduction in the rate of hospitalization of preterm infants due to LRTI overall. However, the proportion of children hospitalized for bronchitis was lower among the immunized than among the non-immunized, 24.0 and 31.6%, respectively ($p = 0.045$; HR 0.74; 95% CI 0.55–0.99). The greatest effect of palivizumab immunization was observed in children born at 32 weeks' gestation or less who received 3–5 injections of the drug.

Conclusion. This study demonstrated the efficacy of immunoprophylaxis with palivizumab in premature infants of the first year of life from the high-risk group of severe RSVI.

Key words: *respiratory syncytial virus, acute respiratory infection, hospitalization, premature infants, high-risk group, immunoprophylaxis, palivizumab*

For citation: Amirova V.R., Greshilov A.A., Sholokhova A.V. Effectiveness of immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection with palivizumab in preterm infants: results of a single-center cohort retrospective study. *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2024; 19(1): 93–100. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2024-1-93-100

В многочисленном ряду возбудителей респираторных инфекций респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) занимает особое место в связи с частотой и тяжестью вызываемого им поражения дыхательной системы у детей раннего возраста [1–3]. РСВ-инфекция (РСВИ) вносит существенный вклад в бремя заболеваемости и смертности у детей первых 6 мес. жизни во всем мире; возрастающая при этом потребность в оказании медицинской помощи, необходимость проведения интенсивной терапии и респираторной поддержки приводят к значительным человеческим и экономическим издержкам [4].

РСВ является наиболее частой причиной (до 63% случаев) острых респираторных инфекций (ОРИ), а по достижении двухлетнего возраста вирусом инфицируется подавляющее большинство детей [5]. В США показатель госпитализации детей первого года жизни в связи с РСВИ составляет в среднем 19,2 на 1000, ежегодно по данной причине в стационарном лечении нуждается 79 850 младенцев [6]. По данным международного многоцентрового исследования, в странах Африки и Азии на долю РСВИ приходится 31,1% госпитализаций детей с тяжелой пневмонией в возрасте 1–59 месяцев [7, 8]. В Российской Федерации РСВ является этиологическим агентом ОРИ у 38% детей в возрасте от 0 до 2 лет жизни [9, 10]. Ретроспективный анализ данных традиционного лабораторного надзора за гриппом и ОРВИ в России за период с 1 октября 2013 г. по 30 сентября 2019 г. показал, что наиболее часто тяжелая ОРИ РСВ-этиологии развивается у детей первого года жизни, являясь причиной заболевания в 32,1% случаев в возрастной группе 0–5 мес. и в 13,7% случаев – в возрастной группе 6–11 мес. [9]. Недоношенные дети, рожденные до 35-й недели гестации, пациенты с бронхолегочной дисплазией (БЛД), гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (ВПС), муковисцидозом, некоторыми нервно-мышечными заболеваниями, иммунодефицитом относятся к группе высокого риска тяжелого течения РСВИ [1, 11].

Сезонный пик заболеваемости РСВИ в Российской Федерации наблюдается ежегодно в осенний и зимний периоды, при этом спорадические случаи инфекции регистрируются круглогодично. По результатам эпидемиологического мониторинга, в разных странах мира, в т.ч. в России, в пандемический период COVID-19 произошло смещение границ эпидсезонов РСВИ, что создает сложности с прогнозированием подъемов заболеваемости и их длительности [10].

Учитывая отсутствие в настоящее время этиотропной терапии РСВИ и эффективной вакцины, а также потенциальную тяжесть РСВИ и ее возможные неблагоприятные исходы, единственно верным методом предупреждения инфекции у детей групп риска представляется пассивная иммунизация препаратом паливизумаб. Паливизумаб на сегодняшний день является единственным в мире зарегистрированным препаратом для профилактики РСВИ, высокая эффективность и безопасность которого доказаны в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Систематический обзор, опубликованный в 2021 г. [12], показал, что иммунизация паливизумабом достоверно снижает частоту РСВИ и связанных с ней госпитализаций, а также частоту госпитализаций по поводу острых респираторных заболеваний в целом. В последние годы был опубликован ряд работ, свидетельствующих о том, что профилактика РСВИ паливизумабом снижает риск развития астмы и рецидивирующих свистящих хрипов у детей [13, 14].

В настоящее время препарат паливизумаб рекомендован ВОЗ для профилактики РСВИ у детей, входящих в группу риска тяжелого течения инфекции, и успешно применяется во многих странах мира [15]. Максимальная защита в течение сезона РСВИ обеспечивается назначением препарата в соответствии с инструкцией по медицинскому применению паливизумаба: полный курс иммунизации состоит из 5 инъекций в дозе 15 мг/кг внутримышечно один раз в 30 дней [16].

В России паливизумаб включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для меди-

цинского применения в 2010 г. В нашей стране ряд регионов имеет успешный опыт применения паливизумаба для профилактики РСВИ [15–20]. В 2012 г. Республика Башкортостан одной из первых приняла участие в пилотном проекте по иммунопрофилактике РСВИ у детей групп риска. С 2015 г. в рамках программы «Развитие здравоохранения Республики Башкортостан» действует подпрограмма «Организация оказания медицинской помощи детям и службы родовспоможения», позволяющая ежегодно приобретать паливизумаб за счет средств бюджета республики. При этом опыт применения паливизумаба в повседневной клинической практике и его влияние на показатели здоровья детей младенческого возраста в отечественной литературе представлен недостаточно.

Цель исследования: оценить эффективность профилактического применения препарата паливизумаб у недоношенных детей из группы высокого риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

Пациенты и методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое сравнительное когортное ретроспективное исследование, включившее недоношенных детей первого года жизни из группы высокого риска тяжелого течения РСВИ.

Условия проведения исследования

Исследование осуществлялось на базе Кабинета катамнеза государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический перинатальный центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа. Изучение демографических, медицинских и социально-гигиенических показателей детей проводили ретроспективно, извлекая данные из первичной медицинской документации (форма №025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях»), отражающей информацию, полученную при регулярном динамическом наблюдении за пациентом на протяжении первого года жизни. Кроме того, использовали данные опроса родителей (законных представителей) во время визитов в Кабинет катамнеза.

В исследование были включены недоношенные дети, которые родились до завершения полных 35 нед. гестации и достигли возраста 1 года жизни в период с апреля 2020 г. по апрель 2022 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- ГВ <35 нед.;
- хронологический возраст 1 год на момент включения в исследование;
- наличие достаточных сведений о пациенте (в т.ч. первичная и вторичная конечные точки), необходимых для корректного проведения исследования.

Критерии исключения:

- гемодинамически значимый врожденный порок сердца;
- тяжелые врожденные пороки развития, хромосомная и генетическая патология;

- профилактическое лечение другими препаратами для пассивной иммунизации помимо паливизумаба;
- противопоказания к назначению паливизумаба согласно инструкции по медицинскому применению препарата.

Вышеперечисленным критериям исследования соответствовали 516 детей. Учитывая сравнительный характер исследования, пациенты были поделены на 2 группы: 1-я группа (иммунизация+) – 250 детей, получивших хотя бы однократную иммунизацию против РСВИ, 2-я группа (иммунизация–) – 266 детей без иммунизации.

Иммунизация детей проводилась препаратом паливизумаб согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Синагис® 100 мг (раствор для внутримышечного введения) с учетом изменений №1, 2 (регистрационное удостоверение Минздрава России ЛП-005242 от 10.12.2018 (переоформлено 06.07.2021)). В Российской Федерации он имеет регистрационное удостоверение Минздрава России ЛП-005242 от 10.12.2018 (переоформлено 24.01.2023) и представляет собой готовый раствор для внутримышечного введения во флаконах по 50 мг. Паливизумаб вводили в разовой дозе 15 мг/кг внутримышечно один раз в 30 дней, не отклоняясь от установленной схемы применения более чем на 10 дней. Введение препарата осуществлялось в условиях отделений патологии новорожденных и недоношенных детей, дневных/круглосуточных отделений медицинских организаций республики в соответствии с региональным приказом по иммунопрофилактике РСВИ.

Целевые показатели исследования

Первичной конечной точкой исследования явилась доля детей, один и более раз обратившихся в поликлинику по поводу ОРИ, у младенцев, получавших профилактику препаратом паливизумаб, по сравнению с младенцами без профилактики. Вторичной точкой исследования являлась доля детей, один и более раз госпитализированных в связи с ИНДП, среди получавших и не получавших паливизумаб пациентов.

В исследовании не изучались нежелательные явления/реакции при применении препарата паливизумаб.

Статистический анализ

Собранные в процессе исследования данные, включающие исходные характеристики пациентов и группы терапии, были обобщены с помощью методов описательной статистики. Для удобства систематизации и дальнейшей корректной обработки полученной информации данные вносили в электронные таблицы Microsoft Office Excel (2016). Для данных по исходным характеристикам детей и по конечным точкам рассчитывали доли в процентах для групп иммунизированных и неиммунизированных детей, которые включали следующие подгруппы: недоношенные дети с ГВ ≤32 нед. и недоношенные дети с ГВ 32–35 нед.. Оценку статистической значимости различия долей проводили непараметрическим методом – с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для определения факторов риска вычисляли показатели относительного риска (ОР). Интервальную оценку ОР для проецирования полученных значений на генеральную совокупность проводили с помощью 95%-го доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Для статистической обработки полученных в исследовании результатов использовали операционную систему Windows 7 на статистической программе BioStat.

Этическая экспертиза

Проведенное исследование с этическим комитетом не согласовывалось.

Таблица 1. Исходные характеристики детей Table 1. Baseline characteristics of infants			
Исходные характеристики / Baseline characteristics	Иммунизация+ / Immunization+ (n = 250)	Иммунизация– / Immunization– (n = 266)	p
Пол, абс. (%) / Gender, abs. (%)			
мальчики / boys	117 (46,8)	115 (43,2)	
девочки / girls	133 (53,2)	151 (56,8)	>0,05
Группа по массе тела при рождении, абс. (%) / Birth weight group, abs. (%)			
экстремально низкая масса тела / extremely low body weight	96 (38,4)	105 (39,5)	
очень низкая масса тела / very low body weight	145 (58,0)	155 (58,3)	>0,05
низкая масса тела / low body weight	9 (3,6)	6 (2,2)	
Респираторная поддержка в ОРИТН, абс. (%) / Respiratory support in NICU, abs. (%)			
искусственная вентиляция легких / artificial lung ventilation	185 (74,0)	181 (68,0)	>0,05
высокочастотная вентиляция легких / high-frequency ventilation	34 (13,6)	8 (3,0)	<0,001
Вид вскармливания, абс. (%) / Feeding type, abs. (%)			
грудное / breastfeeding	48 (19,2)	61 (22,9)	>0,05
смешанное / mixed feeding	57 (22,8)	63 (23,7)	
искусственное / artificial feeding	145 (58,0)	142 (53,4)	
БЛД, абс. (%) / BPD, abs. (%)	67 (26,8)	38 (14,2)	0,014
COVID-позитивные дети, абс. (%) / COVID-positive infants, abs. (%)	27 (10,8)	19 (7,1)	>0,05
Курение в семье, абс. (%) / Smoking in the family, abs. (%)	98 (39,2)	80 (32,0)	>0,05
Единственный ребенок в семье, абс. (%) / Only child in the family, abs. (%)	139 (55,6)	142 (53,4)	>0,05

Результаты исследования и их обсуждение

Изучен ряд исходных демографических, медицинских и социально-гигиенических характеристик детей, предположительно способных повлиять на результаты исследования. Исходные характеристики младенцев обобщены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что по большинству исходных параметров группы младенцев были сопоставимы. Однако частота таких характеристик, как потребность в проведении высоко-частотной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в связи с тяжелой дыхательной недостаточностью в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), а также наличие БЛД, оказалась достоверно выше в группе иммунизированных детей.

Как показало проведенное исследование, доля иммунизированных среди детей с ГВ ≤32 нед. была достоверно выше, чем среди детей с ГВ 32–35 нед. (рис. 1).

Анализ кратности иммунизации показал, что дети с ГВ ≤32 нед. получали паливизумаб 3–5 раз достоверно чаще, чем дети с ГВ 32–35 нед. (рис. 2).

Доля детей, обратившихся в поликлинику в связи с развитием одного и более эпизодов ОРИ, среди иммунизированных была достоверно ниже, чем среди неиммунизированных младенцев. Проведенный статистический анализ показал, что иммунизация паливизумабом достоверно снижает риск обращений за медицинской помощью (табл. 2).

Наибольшей статистической значимости различия между показателями обращения за медицинской помощью по поводу ОРИ иммунизированных и неиммунизированных детей достигали в группе пациентов с ГВ ≤32 нед. (табл. 3).

Увеличение кратности иммунизации сопровождалось достоверным снижением доли детей, обратившихся в поликлинику по поводу ОРИ (табл. 4).

Иммунизированные и неиммунизированные дети не отличались по показателям госпитализации в связи с одним и более эпизодами ИНДП в целом. Однако среди иммунизи-

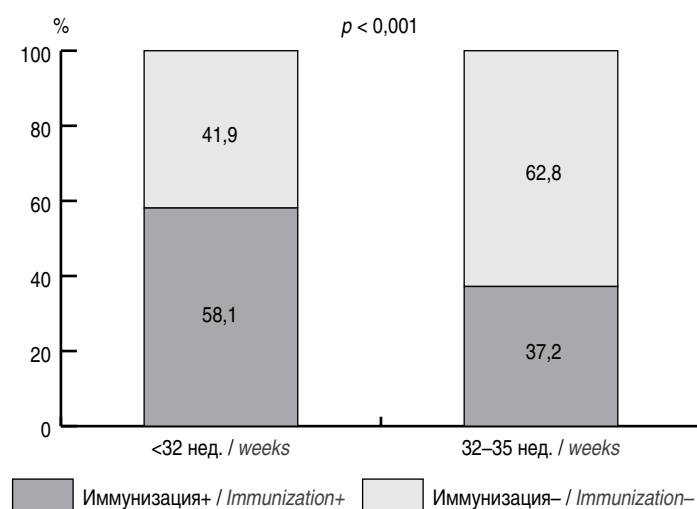


Рис. 1. Частота иммунизации детей различного гестационного возраста.

Fig. 1. Incidence of immunization of children of different gestational ages.

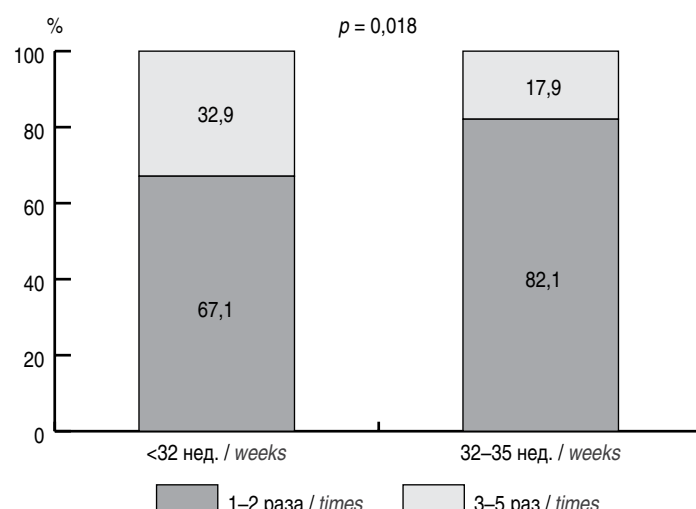


Рис. 2. Кратность иммунизации детей различного гестационного возраста.

Fig. 2. Immunization rates for children of different gestational ages.

ванных доля детей, поступивших в стационар по поводу бронхита, оказалась достоверно ниже, чем среди неиммунизированных. Проведенный статистический анализ показал, что иммунизация паливизумабом достоверно снижает риск госпитализации детей с бронхитом (табл. 5).

Наибольшей статистической значимости различия между показателями госпитализации иммунизированных и неиммунизированных детей достигали в группе пациентов с ГВ ≤ 32 нед.: среди иммунизированных пациентов отмечалось достоверное снижение доли госпитализированных как в связи с бронхитом, так и в связи с ИНДП в целом. Статистический анализ показал достоверное снижение риска госпитализации по указанным причинам (табл. 6).

Примечательно, что из 72 детей с ГВ ≤ 32 нед., которым паливизумаб вводили 1–2 раза, было госпитализировано 7 (9,7%) младенцев, в то время как из 22 детей, получивших паливизумаб 3–5 раз, ни один ребенок не нуждался в госпитализации.

Резюме основного результата исследования

Препарат паливизумаб продемонстрировал свою эффективность в профилактике РСВИ у недоношенных детей группы высокого риска тяжелого течения инфекции. На фоне проведенной иммунопрофилактики отмечено снижение доли младенцев, обратившихся в поликлинику по поводу ОРИ, а также госпитализированных в связи с ИНДП.

Интерпретация результатов исследования

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности профилактического применения препарата паливизумаб у недоношенных детей из группы высокого риска тяжелого течения РСВИ. Одноцентровое сравнительное когортное ретроспективное исследование проводилось в условиях Кабинета катамнеза ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа. В исследование были включены недоношенные дети, родившиеся на 35-й неделе

Таблица 2. Обращения в поликлинику в связи с острой респираторной инфекцией в зависимости от иммунизации
Table 2. Referrals to the outpatient clinic due to acute respiratory infection depending on immunization

Показатель / Index	Иммунизация+ / Immunization+ (n = 250)	Иммунизация– / Immunization– (n = 266)	p	ОР (95% ДИ) / HR (95% CI)
Дети, обратившиеся в поликлинику, абс. (%) / Children who visited the polyclinic, abs. (%)	159 (63,6)	218 (82,0)	<0,001	0,77 (0,69–0,86)

Таблица 3. Обращения в поликлинику в связи с острой респираторной инфекцией детей с гестационным возрастом ≤ 32 нед. в зависимости от иммунизации
Table 3. Referrals to the outpatient clinic due to acute respiratory infection in children with gestational age ≤ 32 weeks, depending on immunization

Показатель / Index	Иммунизация+ / Immunization+ (n = 161)	Иммунизация– / Immunization– (n = 116)	p	ОР (95% ДИ) / HR (95% CI)
Дети, обратившиеся в поликлинику, абс. (%) / Children who visited the polyclinic, abs. (%)	94 (58, 3)	97 (83,6)	<0,001	0,69 (0,61–0,81)

Таблица 4. Обращения в поликлинику в связи с острой респираторной инфекцией в зависимости от кратности иммунизации
Table 4. Referrals to the outpatient clinic due to acute respiratory infection, depending on immunization frequency

Показатель / Index	Иммунизация+ / Immunization+ (n = 250) 1–2-кратная / 1-2-fold (n = 181)	Иммунизация– / Immunization– (n = 266) 3–5-кратная / 3-5-fold (n = 69)	p	ОР (95% ДИ) / HR (95% CI)
Дети, обратившиеся в поликлинику, абс. (%) / Children who visited the polyclinic, abs. (%)	127 (70,2)	32 (53,3)	<0,001	1,51 (1,15–1,98)

Таблица 5. Госпитализация детей по поводу инфекции нижних дыхательных путей в зависимости от иммунизации
Table 5. Hospitalization of children for lower respiratory tract infection depending on immunization

Показатели / Indices	Иммунизация+ / Immunization+ (n = 250)	Иммунизация– / Immunization– (n = 266)	p	ОР (95% ДИ) / HR (95% CI)
Дети, госпитализированные по поводу ИНДП, абс. (%) / Children hospitalized for LRTI, abs. (%)	85 (34,0)	107 (40,2)	>0,05	0,83 (0,65–1,04)
в т.ч. дети, госпитализированные по поводу бронхита, абс. (%) / including children hospitalized for bronchitis, abs. (%)	60 (24,0)	84 (31,6)	0,045	0,74 (0,55–0,99)

Таблица 6. Госпитализация детей с гестационным возрастом ≤ 32 нед. по поводу инфекции нижних дыхательных путей в зависимости от иммунизации
Table 6. Hospitalization of children with gestational age ≤ 32 weeks for lower respiratory tract infection depending on immunization

Показатели / Indices	Иммунизация+ / Immunization+ (n = 161)	Иммунизация– / Immunization– (n = 116)	p	ОР (95% ДИ) / HR (95% CI)
Дети, госпитализированные по поводу ИНДП, абс. (%) / Children hospitalized for LRTI, abs. (%)	49 (30,4)	55 (47,4)	0,007	0,64 (0,47–0,88)
в т.ч. дети, госпитализированные по поводу бронхита, абс. (%) / including children hospitalized for bronchitis, abs. (%)	32 (19,9)	39 (33,6)	0,015	0,59 (0,38–0,90)

гестации и ранее и достигшие возраста 1 года жизни в период с апреля 2020 г. по апрель 2022 г. Критериям включения в исследование соответствовали 516 детей, среди которых иммунизация препаратом паливизумаб проведена 250 младенцам (группа «иммунизация+»), не проведена 266 младенцам (группа «иммунизация–»). Сравнительный анализ доли детей, обратившихся в поликлинику по поводу ОРИ (первичная конечная точка), и доли детей, госпитализированных в связи с ИНДП (вторичная конечная точка), проводили между получившими и не получившими паливизумаб пациентами.

Проведенное исследование показало, что дети в сравниваемых группах были сопоставимы по большинству демографических, медицинских и социально-гигиенических характеристик за исключением доли младенцев, потребовавших проведения высокочастотной ИВЛ в ОРИТН (в группе «иммунизация+» – 13,6%, в группе «иммунизация–» – 3,0% ($p < 0,001$)) и развивших БЛД (в группе «иммунизация+» – 26,8%, в группе «иммунизация–» – 14,2% ($p = 0,014$)).

Детям с ГВ ≤ 32 нед. иммунопрофилактика проводилась достоверно чаще, чем детям с ГВ 32–35 нед. – в 58,1 и 37,2% случаев соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, глубоко недоношенные дети достоверно чаще, чем дети с ГВ 32–35 нед., были иммунизированы 3–5 раз – в 32,9 и 17,9% случаев соответственно ($p = 0,018$).

Применение паливизумаба статистически значимо снижало риск обращений в поликлинику в связи с ОРИ: за медицинской помощью один и более раз обратились 63,6% иммунизированных и 82,0% неиммунизированных детей ($p < 0,001$; ОР 0,77; 95% ДИ 0,69–0,86). Наибольший эффект от иммунопрофилактики наблюдался у детей с ГВ ≤ 32 нед.: назначение препарата глубоко недоношенным детям значительно снижало риск обращений в поликлинику ($p < 0,001$; ОР 0,69; 95% ДИ 0,61–0,81). При этом в доступной литературе имеются лишь единичные сведения о влиянии иммунизации на заболеваемость недоношенных детей ОРИ, в частности вызванных РСВ. А.А.Корсунский и соавт. [15] в исследовании, посвященном результатам реализации Московской программы иммунопрофилактики РСВИ, указывают на снижение частоты ИНДП у детей всех групп риска на фоне применения паливизумаба в 4,57 раза. Значительное снижение случаев РСВ-ассоциированной патологии органов дыхания на протяжении двух лет после иммунизации (ОР 0,33; 95% ДИ 0,20–0,55) отмечено в систематическом обзоре [12].

Эффективность иммунопрофилактики РСВИ статистически достоверно возрастала при увеличении кратности иммунизации: риск развития ОРИ при 1–2-кратном введении паливизумаба был в 1,5 раза выше, чем при 3–5-кратном введении ($p < 0,001$; ОР 1,51; 95% ДИ 1,15–1,98). Уменьшение частоты введения препарата снижает эффективность иммунопрофилактики и повышает риск РСВ-ассоциированных госпитализаций [21].

По нашим данным, иммунопрофилактика не оказывала значимого влияния на показатели госпитализации детей в связи с ИНДП в целом, однако достоверно снижала риск госпитализации детей по поводу бронхита: среди иммунизированных младенцев доля детей, госпитализированных по поводу бронхита один и более раз, составила 24,0%, среди

неиммунизированных – 31,6% ($p = 0,045$; ОР 0,74; 95% ДИ 0,55–0,99). Наибольшую эффективность паливизумаб продемонстрировал у детей с ГВ ≤ 32 нед.: применение препарата сопровождалось значительным снижением риска госпитализации по причине ИНДП в целом ($p = 0,007$; ОР 0,64; 95% ДИ 0,47–0,88), в т.ч. по причине бронхита ($p = 0,015$; ОР 0,59; 95% ДИ 0,38–0,90). Среди глубоко недоношенных детей, получивших паливизумаб 1–2 раза, госпитализация потребовалась каждому десятому ребенку; среди детей, получивших препарат 3–5 раз, случаев госпитализации не регистрировалось. Результаты нашего исследования сопоставимы с данными, полученными в рамках систематического обзора [12] и указывающими на снижение частоты госпитализаций по поводу респираторных заболеваний на фоне применения паливизумаба в течение двух лет наблюдения (ОР 0,78; 95% ДИ 0,6–0,97).

В заключение следует отметить, что в нашем исследовании дети из группы с иммунопрофилактикой, несмотря на исходно менее благоприятный анамнез, в частности высокую частоту БЛД, продемонстрировали лучшие результаты, чем дети из группы без иммунопрофилактики.

Ограничения исследования

Одним из основных ограничений является нерандомизированный характер исследования, что не могло не повлиять на достоверность полученных результатов. К другим значимым ограничениям следует отнести отсутствие лабораторного контроля инфекции, что не позволяет получить представление о реальной частоте респираторной патологии, ассоциированной с РСВ, у недоношенных детей группы риска. В то же время эффективность, которую продемонстрировал в исследовании паливизумаб, косвенно указывает на существенный вклад РСВ в этиологию заболеваний органов дыхания у недоношенных младенцев. Еще одним ограничением является неполный курс иммунопрофилактики у большинства детей, что объективно затрудняет оценку эффективности паливизумаба. В качестве ограничения следует рассматривать также отсутствие анализа эффективности иммунопрофилактики в подгруппе детей с БЛД. Актуальным представляется дальнейшее изучение проблемы в проспективных и рандомизированных исследованиях.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало эффективность препарата паливизумаб у недоношенных детей – самой большой и наиболее уязвимой группы риска тяжелого течения РСВИ. Иммунопрофилактика паливизумабом сопровождалась статистически значимым снижением доли детей с ОРИ, обратившихся в поликлинику, а также госпитализированных с ИНДП. Наибольший эффект от применения препарата отмечался у глубоко недоношенных детей, родившихся на сроке гестации 32 нед. и менее и получивших от 3 до 5 введений препарата. Предотвращение тяжелых форм РСВИ путем специфической иммунопрофилактики необходимо рассматривать как одну из важных мер по улучшению качества медицинской помощи недоношенным детям.

Выражение признательности

Авторы выражают благодарность администрации и коллективу государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический перинатальный центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан за поддержку и содействие при сборе, обработке материала и подготовке публикации.

Acknowledgements

The authors express their acknowledgement to the administration and staff of the state budgetary health care institution "Republican Clinical Perinatal Center" of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan for support and assistance in the collection, processing of material and preparation of the publication.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

Литература / References

1. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Беляева ИА, и др. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: методические рекомендации для педиатров. Союз педиатров России. М.: ПедиатрЪ, 2023. / Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA, et al. Immunoprofilaktika respiratorno-sintsital'noi virusnoi infektsii u detei: metodicheskie rekomendatsii dlya pediatrov. Soyuz pediatrov Rossii. M.: Pediatr, 2023. (In Russian).
2. Горелов АВ, Лioзнов ДА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Пшеничная НЮ, Усенко ДВ. Экспертный консенсус по вопросам иммунопрофилактики РСВ-инфекции среди детей групп риска. Вопросы практической педиатрии. 2023;18(5):94-96. / Gorelov AV, Lioznov DA, Lobzin YuV, Namazova-Baranova LS, Pshenichnaya NYu, Usenko DV. Expert consensus on immunoprophylaxis of RSV infection among children in risk groups. Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2023;18(5):94-96. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-5-94-96 (In Russian).
3. Журавлева МВ, Гагарина ЮВ, Марин ТВ, Асмолова ГА, Сигова ЮА, Кршенинская ИВ, и др. Моделирование потенциального влияния паливизумаба на снижение показателя младенческой смертности и частоты госпитализаций в связи с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией. Вопросы практической педиатрии. 2022;17(2):55-64. / Zhuravleva MV, Gagarina YuV, Marin TV, Asmolova GA, Sigova YuA, Krsheminskaya IV, et al. Expected effect of palivizumab on the reduction of infant mortality and hospitalizations rates due to respiratory syncytial virus infection. Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2022;17(2): 55-64. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-55-64 (In Russian).
4. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al; Respiratory Virus Global Epidemiology Network; Nair H; RESCEU investigators. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022 May 28;399(10340):2047-2064. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0
5. Kimberlin DW, et al. Respiratory syncytial virus. In Red Book: 2018–2021 report of the committee on infectious diseases. American Academy of Pediatrics. 2018;31
6. McLaughlin JM, Khan F, Schmitt HJ, Agosti Y, Jodar L, Simões EAF, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Rates among US Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Infect Dis. 2022 Mar 15;225(6):1100-1111. DOI: 10.1093/infdis/jiaa752
7. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. Lancet. 2019 Aug 31;394(10200):757-779. Erratum in: Lancet. 2019 Aug 31;394(10200): 736. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30721-4
8. Цыбалова ЛМ, Смородинцева ЕА, Карпова ЛС, Столяров КА, Сысоева ТИ, Киселев ОИ. Значение РС-вирусной инфекции в эпидемиологии и этиологии ОРВИ у детей младшего возраста. Лечащий врач. 2015;4:2-7. / Tsybalova LM, Smorodintseva EA, Karpova LS, Stolyarov KA, Sysoeva TI, Kiselev OI. Znachenie RS-virusnoi infektsii v epidemiologii i etiologii ORVI u detei mladshogo vozrasta. Lechashchii vrach. 2015;4:2-7. (In Russian).
9. Смородинцева ЕА, Даниленко ДМ, Столяров КА, Дорош АВ, Соминина АА, Лioзнов ДА. Сравнительная оценка РС-вирусной инфекции и гриппа в различных возрастных группах больных ОРВИ в 2013–2019 гг. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2022;101(6):82-90. / Smorodintseva EA, Danilenko DM, Stolyarov KA, Dorosh AB, Sominina AA, Lioznov DA. Comparative assessment of respiratory syncytial virus infection and influenza in different age groups of patients with acute respiratory viral infections in 2013–2019. Peditria n.a. G.N.Speransky. 2022;101(6):82-90. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-6-82-90 (In Russian).
10. Бабаченко ИВ, Орлова ЕД, Лобзин ЮВ. Влияние пандемии COVID-19 на сезонность респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Журнал инфектологии. 2022;14(2):39-46. / Babachenko IV, Orlova ED, Lobzin YuV. Impact of the COVID-19 pandemic on the seasonality of respiratory syncytial viral infection. Journal Infectology. 2022;14(2):39-46. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-39-46 (In Russian).
11. Овсянников ДЮ, Жесткова МА. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией на амбулаторном этапе: что необходимо знать неонатологу и участковому педиатру? Вопросы практической педиатрии. 2021;16(4):115-124. / Ovsyannikov DYu, Zhestkova MA. Outpatient management of children with bronchopulmonary dysplasia: what is important to know for a neonatologist and a pediatrician? Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2021;16(4): 115-124. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-115-124 (In Russian).
12. Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodríguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Nov 16;11(11):CD013757. DOI: 10.1002/14651858.CD013757.pub2
13. Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simões EAF; Scientific Committee for Elucidation of Infantile Asthma. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing. Six-Year Follow-up Study. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jul 1;196(1):29-38. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2018 Mar 1;197(5):685. DOI: 10.1164/rccm.201609-1812OC
14. Igde M, Kabasakal H, Ozturk O, Karatekin G, Aygun C. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus and subsequent development of asthma. Minerva Pediatr. 2018 Jun;70(3):252-259. DOI: 10.23736/S0026-4946.16.04368-1

15. World Health Organization. WHO strategy to pilot global respiratory syncytial virus surveillance based on the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). 2017. Available at: https://www.who.int/influenza/rsv/WHO_RSV_pilot_strategy_21112017.pdf
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синагис® 100 мг (раствор для внутримышечного введения) с учетом изменений № 1, 2. Регистрационное удостоверение № ЛП-005242 от 10.12.2018 (переоформлено 24.01.2023). / Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Sinagis® 100 mg (rastvor dlya vnutrimyshechnogo vvedeniya) s uchetom izmenenii No 1, 2. Registratsionnoe udostoverenie No LP-005242 ot 10.12.2018 (pereofornleno 24.01.2023). (In Russian).
17. Корсунский АА, Дегтярев ДН, Яковлева ИН, Дегтярева ЕА, Бокерия ЕЛ, Кешишян ЕС, и др. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения: первые результаты реализации московской программы. Педиатрическая фармакология. 2012;9(3):22-31. / Korsunsky AA, Ovsannikov DY, Degtarev DN, Yakovleva IN, Degtareva EA, Bokeriya EL, Keshishyan ES, et al. immunoprophylaxis of the respiratory syncytial viral infection in children under risk of heavy course of the disease: preliminary results of implementing the Moscow program. Pediatric Pharmacology. 2012;9(3):22-31. DOI: 10.15690/pf.v9i3.318 (In Russian).
18. Баранов АА, Иванов ДО, Алямовская ГА, Амирова ВР, Антонюк ИВ, Асмолова ГА, и др. Паливизумаб: четыре сезона в России. Вестник РАМН. 2014;7-8(69):46-59. / Baranov AA, Ivanov DO, Alyamovskaya GA, Amirova VR, Antonyuk IV, Asmolova GA, et al. Palivizumab: four seasons in Russia. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014;7-8(69):46-59. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1110 (In Russian).
19. Чубарова АИ, Давыдова ИВ, Виноградова ИВ, Дегтярева ЕА, Кешишян ЕС, Сафина АИ, и др. Эффективность паливизумаба в снижении частоты госпитализации детей с РСВ инфекцией в группах высокого риска: проспективное наблюдательное многоцентровое исследование. Вестник РАМН. 2017; 72(4):282-289. / Chubarova AI, Davydova IV, Vinogradova IV, Degtiareva EA, Keshishyan ES, Safina AI, et al. Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High-Risk Children: A Prospective Observational Multicenter Study. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2017;72(4):282-289. DOI: 10.15690/vramn.v72i4.282-289 (In Russian).
20. Миронова АК. Опыт проведения пассивной иммунизации против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции – двенадцатый сезон. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(11):659-666. / Mironova AK. The experience of passive immunization against respiratory syncytial viral infection: the twelfth season. Russian Medical Inquiry. 2022;6(11):659-666. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-659-666 (In Russian).
21. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ (ситуация в России) / National weekly influenza bulletin of the Russian Federation. Access: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/?year=2022&week=07

Информация о соавторах:

Грешиллов Арсентий Арсентьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета, заведующий кабинетом катamnестического наблюдения за детьми раннего возраста с перинатальной патологией Республиканского клинического перинатального центра Министерства здравоохранения Республики Башкортостан
ORCID: 0000-0002-9015-6652

Шолохова Анастасия Витальевна, врач-педиатр кабинета катamnестического наблюдения за детьми раннего возраста с перинатальной патологией Республиканского клинического перинатального центра Министерства здравоохранения Республики Башкортостан
ORCID: 0000-0002-5277-1160

Information about co-authors:

Arsenty A. Greshilov, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Polyclinic and emergency pediatrics with a course of extended educational institution of the Bashkir State Medical University, Head of the room for cathamnestic observation of young children with perinatal pathology of the Republican Clinical Perinatal Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan
ORCID: 0000-0002-9015-6652

Anastasia V. Sholokhova, Pediatrician of the room for cathamnestic observation of young children with perinatal pathology of the Republican Clinical Perinatal Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan
ORCID: 0000-0002-5277-1160

Издательство «Династия» выпускает научно-практический журнал Национального научного общества инфекционистов «Инфекционные болезни»

Главный редактор

академик РАН, профессор В.В.Малеев

советник директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Заместители главного редактора

академик РАН, профессор А.В.Горелов

заместитель директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова

академик РАН, профессор В.В.Покровский

руководитель специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Журнал ориентирован на широкий круг специалистов – инфекционистов, терапевтов, участковых и семейных врачей, педиатров, научных работников, преподавателей ВУЗов, организаторов здравоохранения. На страницах журнала обсуждаются проблемы этиологии, патогенеза, клинических проявлений инфекционных заболеваний, новых средств и методов их диагностики, профилактики и лечения (включая антибактериальную и противовирусную терапию, использование иммуноглобулинов и интерферонов, а также интенсивную терапию неотложных состояний).

Журнал индексируется в международной реферативной базе данных Scopus, Ulrich's Periodicals Directory

и в Российском индексе научного цитирования. Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия», тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru

