

Быкова Е.В., Позгалева Н.В., Гаврилова Е.С., Борисова А.А.

## Пассивная профилактика «Паливизумабом» тяжелой инфекции нижних дыхательных путей у новорожденных детей, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии и неонатологии

Научный руководитель: к.м.н. Панина О.С.

**Ключевые слова:** пассивная профилактика, Паливизумаб, тяжелая инфекция нижних дыхательных путей у новорожденных детей, респираторно-синцитиальный вирус

### Введение

Острые респираторные инфекции – одна из основных причин младенческой смертности в мире, так за 2014г. статистика по России составляла 7,4 случая на 1000 родившимися живыми, из них летальные исходы от ОРВИ составили 16,8 случаев на 100000 родившимися живыми [1,3].

Респираторно-синцитиальная инфекция (РС-инфекция) – острое инфекционное вирусное заболевание с воздушно-капельным путем передачи, вызываемое вирусом семейства *Paramyxoviridae*, характеризующееся преимущественным поражением нижних дыхательных путей (бронхиты, бронхиолиты, пневмонии) [9].

Частота встречаемости Респираторно-синцитиального вируса (РСВ) составляет: 68,8 случаев на 1000 детей на первом году жизни и 82,6 случаев на 1000 детей на втором году жизни [3]. Большинство детей до 2-х лет болеют как минимум один раз в первые 2-а года жизни, у 50 % детей наблюдается реинфекция. Респираторно-синцитиальный вирус является причиной 75 % случаев всех бронхиолитов у новорожденных и более 40 % всех случаев пневмонии в педиатрической практике.

РСВ – основная причина госпитализации детей по поводу вирусной инфекции по всей территории России. Заболеваемость детей в зависимости от возраста составляет: - дети до 1 года жизни составляют 2,4 % случаев, от 1года -14 лет – 4,4 % случаев, по Саратовской области – 7,3 % случаев [3].

Входными воротами при данной инфекции является носоглотка и ротоглотка. Здесь РСВ размножается в эпителии слизистой оболочки. Далее происходит распространение его в нижние отделы дыхательных путей – бронхи мелкого калибра и бронхиолы. Именно здесь и происходит основное патологическое действие РСВ – образование синцитиев и симпластов – образуются псевдогигантские клетки с цитоплазматическими перегородками между собой. В очаге поражения появляется воспаление и миграция специфических клеток – лейкоцитов и лимфоцитов, отек слизистой, гиперсекреция слизи. Все это приводит к закупорке дыхательных путей секретом и развитием различного рода нарушений дыхательной экскурсии легких: нарушается обмен газов (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>), возникает недостаток кислорода. Все это проявляется одышкой и учащением частоты сердечных сокращений. Возможно развитие эмфиземы, ателектазов [5]. При длительном, тяжелом течении болезни развиваются пороки, такие как: правожелудочковая сердечная недостаточность (клинически правожелудочковая недостаточность проявляется кардиомегалией и/или гепатомегалией, физикально увеличение размеров сердца определяется с трудом из-за эмфиземы); развитие хронического легочного сердца (ХЛС) при БЛД (период формирования ХЛС длится от нескольких месяцев до нескольких лет); хроническая дыхательная недостаточность; легочные инфекции; преходящая системная артериальная гипертензия, чаще встречается на первом году; задержка роста и отставание физического развития ребенка; задержка нервно-психического развития [8].

РСВ способен вызывать иммуносупрессию (угнетение иммунитета), что сказывается и на клеточном иммунитете, и на гуморальном [4]. Клинически это может объяснять большую частоту возникновения вторичных бактериальных очагов при РС-инфекции. У недоношенных детей на фоне исходно низкого иммунитета и под влиянием иммуносупрессивных свойств инфекционного агента, РСВ – инфекция носит более тяжелый характер.

Тяжесть клинических проявлений имеет прямую зависимость от возраста пациента: чем младше ребенок, тем тяжелее протекает заболевание.

Легкая форма заболевания характеризуется невысокой температурной реакцией (до 37,50), слабо выраженными симптомами интоксикации: небольшие головные боли, общая слабость, сухой кашель. Легкая форма чаще регистрируется у детей более старшего возраста.

Среднетяжелая форма заболевания сопровождается фебрильной температурой (до 38,5-390), умеренными симптомами интоксикации, упорным сухим кашлем и умеренной одышкой (ДН 1 степени) и тахикардией.

Тяжелая форма проявляется выраженным инфекционно-токсическим синдромом, упорным, продолжительным кашлем, выраженной одышкой (ДН 2-3 степени), дыхание шумное, нарушениями кровообращения. При аускультации обилие мелкопузырчатых хрипов, слышна крепитация легких. Тяжелая форма чаще всего наблюдается у детей первого года жизни, а тяжесть больше связана с явлениями дыхательной недостаточности, нежели с выраженностью интоксикации. При попадании РС-вируса в дыхательные пути новорожденных детей развивается бронхиолит. Эпидемиологический сезон заболеваемости РСВ, с развитием бронхиолита, как правило, длится с октября по март месяц. Большинство детей, переболевших РСВ - бронхиолитом, в дальнейшем составляют группу высокого риска по развитию бронхиальной астмы [4,7,8].

Диагностика РСВ-инфекции основывается на клинико-эпидемиологических данных; лабораторных данных (общий анализ крови: лейкоцитоз, моноцитоз, увеличение СОЭ, обнаружение атипичных лимфоцитозитарных клеток (5%), возможно нейтрофильный сдвиг влево); инструментальных данных (рентгенография грудной клетки: усиление легочного рисунка, уплотнение корней легкого, местами эмфизематозные участки легкого); специфических лабораторных данных: вирусологическое исследование носоглоточных смывов с помощью РИФ, экспресс-методов; серологическое исследование крови на антитела к РСВ с помощью реакции нейтрализации, РСК, РТГА в парных сыворотках с интервалом в 10-14 дней и выявление нарастание титра антител.

Учитывая тяжелое течение РСВ инфекции у детей, а особенно у детей первого года жизни, недоношенных новорожденных, детей с течением БЛД, детей с ВПР встал вопрос о профилактических мероприятиях направленных на снижение заболеваемости и соответственно осложнений. Одной из профилактических мероприятий является вакцинация от РСВ инфекции препаратом «Синагис» (Паливизумаб) – первый в мире препарат с доказанной эффективностью для пассивной иммунопрофилактики тяжелых форм РСВ - инфекции у детей из групп высокого риска

**Цель:** оценить эффективность пассивной иммунизации препаратом «Паливизумаб» («Синагис») для профилактики бронхолегочных осложнений при вирусной инфекции у ребенка с БЛД.

#### Материал и методы

Исследование проходило в несколько этапов.

Этап №1. Выявление детей с наибольшим риском и факторами, позволяющими прогнозировать возникновение тяжелой инфекции нижних дыхательных путей. В исследование были включены недоношенные дети, рожденные на сроках беременности от 33 недель и 0 дней до 35 недель и 6 дней с 1 апреля 2013 года в ГУЗ «ПЦ» г. Саратова. Отбор пациентов был закончен 28 февраля 2014г.

Этап №2. Путем анкетирования, анкеты заполнялись как при личном, так и телефонном контакте с родителями ребенка, осуществлялся сбор демографических и медицинских данных, а также информации об условиях проживания ребенка. Кроме того, на основании медицинской информации о родах и контактах с родителями были идентифицированы предикторы госпитализации РСВ-инфекции нижних дыхательных путей.

Этап №3. Пассивная иммунизация недоношенных детей из группы высокого риска по возникновению тяжелой инфекции нижних дыхательных путей препаратом «Паливизумаб» («Синагис») и катамнестическое наблюдение ГУЗ «ПЦ» г. Саратова 2014-2016г.

Особенностью микробиологии РСВ является отсутствие нейраминидазы и гемагглютинина. Геном вируса — одноцепочечная нефрагментированная РНК. Вирус содержит М-белок (матриксный или мембранный), имеющий участки, способные взаимодействовать с мембранами инфицированных клеток. Инфекционная активность РСВ обусловлена наличием гликополипептида. Оболочка вируса имеет 2 гликопротеина в виде выростов — F-белок и GP-белок (прикрепляющий, он способствует присоединению вируса к чувствительной клетке, в цитоплазме которой впоследствии происходит репликация вируса). РСВ имеет в своем составе несколько антигенов: нуклеокапсидный В-антиген или комплементсвязывающий антиген (способствует образованию комплементсвязывающих антител), поверхностный А-антиген (способствует выработке вируснейтрализующих антител). Механизм действия паливизумаба как раз и направлен на подавление активности белка F, который обеспечивает проникновение вируса в клетку.

Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1K, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторного синцитиального вируса (РСВ). Паливизумаб проявляет выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на белки слияния штаммов РСВ подтипов А и В.

Показанием для назначения препарата «Паливизумаб» в нашем исследовании являлось наличие предикторов госпитализации РСВ-инфекции нижних дыхательных путей.

Препарат назначался в/м, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Разовая доза препарата составляла 15 мг/кг. Схема применения состоит из минимально 2-х инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 месяц в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой РСВ. Предпочтительно, чтобы первая инъекция была произведена до начала подъема заболеваемости. Раствор паливизумаба не содержит консервантов, поэтому он вводился сразу после приготовления [2,6].

#### Описание клинического случая

Мальчик от 2 беременности, протекавшей на фоне тяжелого гестоза, с угрозой прерывания и частичной отслойкой нормально расположенной плаценты, у женщины 32 лет, соматически здоровой. Роды путем экстренного кесарева сечения на 32 недели гестации. Масса при рождении 1150г, рост 40см, оценка по шкале Апгар 5-7 баллов. С рождения на ИВЛ в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью на фоне РДС, 2-хкратно введен «Курсорф» в дозе 200мг/кг. В возрасте 4 суток был переведен на самостоятельное дыхание. Кислородозависимость сохранялась до 2 месяцев жизни, сформировал БЛД. С рождения отмечается грубый систолический шум во всех точках, проконсультирован кардиохирургом, установлен диагноз: «Перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки (0,4см)». В 6 месяцев состояние по основному заболеванию тяжелое, стабильное. Правильного телосложения, пониженного питания. Вес 4700г, рост 60см, окружность головы 41см, окружность груди 35 см. Кожные покровы бледные, периоральный цианоз, периорбитальная пастозность. Зев спокойный, носовое дыхание свободное. Нижняя апертура грудной клетки развернута. Умеренное втяжение уступчивых мест грудной клетки при дыхании. В легких дыхание проводится не равномерно, с жестким оттенком, хрипы не выслушиваются, вдох удлиннен. ЧД 27-35 в минуту. Тоны сердца ритмичные, грубый систолический шум во всех точках. ЧСС 130-142 в минуту. АД 80/40мм.рт.ст. По остальным системам в пределах возрастной нормы. Неврологический статус соответствует постконцептуальному возрасту.

Результаты лабораторного и инструментального обследования. Проводился контроль общего анализа крови, общего анализа мочи, копрограммы – в пределах возрастной нормы. По данным ЭКГ – нормальное положение электрической оси сердца, резкая аритмия на фоне миграции водителя ритма в миокард правого предсердия, умеренные нарушения процесса реполяризации желудочков. По данным ЭЭГ зафиксировано легко дезорганизованный паттерн ЭГ сна. Межзональная дифференцировка ослаблена. Признаки дисфункции срединных структур. Типичной эпилептической активности нет, грубых очагов изменения нет. Заключение УЗИ-исследования головного мозга: Незначительное расширение боковых и третьего желудочков, структурных изменений не выявлено, тонус мозговых сосудов не изменен. По данным ДЭХО-КГ: Врожденный порок сердца (ВПС) – перимембранозный ДМЖП 0,4см без признаков объемной перегрузки правых отделов сердца и повышения в малом круге; полости сердца не расширены, стенки не утолщены. Фракция изгнания 63%. ЛА 10мм, регургитация. Клапаны не изменены. Функциональные параметры сердца в норме. Компьютерная томография органов грудной клетки: Определяется неравномерность пневматизации легочной ткани с участками субплеврального эмфизематозного вздутия в  $S_{VI}$  обоих легких. Очаговых и

инфильтративных изменений не выявлено. Бронхосудистый рисункусилен, деформирован за счет транспульмональных тяжей. Стенки бронхов утолщены, просветы свободны, не деформированы. Плевральные листки четкие, жидкости в плевральных полостях и полостях перикарда не выявлено. Гиперплазия тимуса 2-й степени. При проведении флоуметрии спокойного дыхания (tidalbreathinganalyses) было зафиксировано тахипноэ во сне (>47 в минуту). Признаки снижения растяжимости системы «грудная клетка – легкие». Нарушение проходимости на уровне периферических бронхов.

Ребенок неоднократно госпитализировался в связи с обострениями бронхолегочного процесса на фоне ОРВИ, в том числе и РСВ-инфекции осложненной пневмонией в возрасте 7мес, 10мес, 13мес. В связи с обнаружением ВПС в возрасте 15 суток начата терапия дигоксином 0,00001г/кг в сутки. С 2месяцев получал базисную терапию будесонидом черезнебулайзер в дозе 500мкг/сут. в течение 7месяцев жизни. Плановая терапия дигоксином, верошпироном и будесонидом завершена в 7-месячном возрасте, каптоприлом – в 8месяцев. Ребенку проводилась терапия антибиотиками согласно чувствительности флоры, ингаляционными глюкокортикостероидами, бронхолитиками. Получил 2 курса пассивной иммунизации паливизумабом (Синагис) для профилактики тяжелого течения РСВ-инфекции в эпидемический сезон, обострений БЛД на фоне лечения не отмечено.

#### Обсуждение

Основными результатами лечения можно считать отсутствие обострений бронхолегочного процесса за 1,5 года, нормализацию гемодинамики в малом круге кровообращения с закрытием ДМЖП. Педиатрический прогноз благоприятный. Вероятен исход БЛД в клиническое выздоровление к 3-м годам жизни.

#### Заключение

Рассмотренный нами клинический случай показал положительный эффект применения препарата Паливизумаб («Синагис») с целью пассивной иммунопрофилактики рецидива ОРВИ и, в частности, РСВ-инфекции у ребенка с БЛД. Это способствовало сокращению числа эпизодов обострения заболевания.

#### Литература

1. Итоги совещания экспертов по вопросам профилактики острых респираторных инфекций у детей в возрасте до 2 лет. Педиатрическая фармакология 2012; том 9, № 2
2. Куличенко Т.В. Паливизумаб: новые возможности профилактики тяжелых форм РС-вирусной инфекции у детей. Педиатрическая фармакология 2010; том 7, № 4
3. Федеральная служба государственной статистики ([www.gks.ru](http://www.gks.ru))
4. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А., Кузьменко Л.Г. Группы риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: современные возможности профилактики. Детские инфекции. 2011
5. Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Корсунский А.А., и др. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхолит у недоношенных детей в клинической практике. Педиатрия. 2014; Том 93, №3
6. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and metaanalysis. Pediatr. Crit. Care Med. 2011
7. Silva C, Dias L, Baltieri S, et al. Respiratory syncytial virus outbreak in neonatal intensive care unit: Impact of infection control measures plus palivizumab use. Antimicrob. Resist. Infect. Control. 2012
8. Баральди Е., Занконато С., Карраро С. Бронхиолит: от эмпиризма до научных доказательств. Лечащий врач. 2011
9. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни. Том 1, 2012