УДК 616.2-022-036.17–053.31–084:615.03 (045) Клинический случай

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПАЛИВИЗУМАБА В ПРОФИЛАКТИКЕ ТЯЖЕЛЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Е.В. Быкова *— ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ординатор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии;* ***Е.С. Гаврилова*** *— ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ординатор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии;* ***А.А. Борисова*** *— ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ординатор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии;* ***Н.В. Позгалёва*** *— ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ординатор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии;* ***О.С. Панина*** *— ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, кандидат медицинских наук;* ***Ю.В. Черненков*** *— ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, проректор по науке, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии, профессор, доктор медицинских наук.*

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF PALIVIZUMAB IN THE PREVENTION OF SEVERE RESPIRATORY INFECTIONS IN NEWBORN INFANTS

E.V. Bykova — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Post-graduate;* ***E.S. Gavrilova —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Post-graduate;* ***A.A. Borisova —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Post-graduate;* ***N.V. Pozgalyova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Post-graduate;* ***O.S. Panina —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***Yu.V. Chernenkov —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 11.04.2016 г. Дата принятия в печать — 19.05.2016 г.

Быкова Е.В., Гаврилова Е.С., Борисова А.А., Позгалёва Н.В., Панина О.С., Черненков Ю.В. **Клиническое значение применения паливизумаба в профилактике тяжелых респираторных инфекций у новорожденных детей. Саратовский научно-медицинский журнал 2016; 12 (2): 165–167.**

Паливизумаб — первый в мире препарат с доказанной эффективностью для пассивной иммунопрофилактики тяжелых форм инфекции нижних дыхательных путей у недоношенных детей. В статье описывается клинический случай применения паливизумаба (синагиса) у новорожденного ребенка с бронхолегочной дисплазией, осложненной эпизодами обструктивного бронхита. Авторы статьи сочли необходимым осветить механизм действия паливизумаба на респираторно-синцитиальный вирус, представить читателю клиническую картину респираторно-синцитиальной инфекции у недоношенного ребенка и показать эффективность применения препарата у детей раннего возраста.

Ключевые слова: новорожденный ребенок, инфекция нижних дыхательных путей, паливизумаб.

Bykova EV, Gavrilova ES, Borisova AA, Pazgalyova NV, Panina OS, Chernenkov YuV. **The clinical significance of palivizumab in the prevention of severe respiratory infections in newborn infants. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2016; 12 (2): 165–167.**

Palivizumab is known as the world's first drug with proven efficacy for passive immunization of severe infections of lower respiratory tract in preterm infants. The paper describes a clinical case of application of palivizumab (sinagis) at a newborn infant with bronchopulmonary dysplasia complicated by episodes of obstructive bronchitis. Particular attention is paid to the mechanism of action of palivizumab on the respiratory syncytial virus providing the data on a clinical picture of respiratory syncytial virus infection in a premature baby and showing the effectiveness of the drug in infants.

Key words: newborn baby, lower respiratory infection, palivizumab.

Возбудитель респираторно-синцитиальной инфекции (РС-инфекции) обнаружен у человека в 1957 г. (Chanock, Myers, Roizman) при обследовании детей с бронхиолитами и пневмониями. Своим наименованием вирус обязан возможности формировать синцитии (сетевидная структура клеток с цитоплазматическими отростками между собой), а кроме того, тропностью к клеткам респираторного тракта [1].

РС-инфекция — острое инфекционное вирусное заболевание с воздушно-капельным путем передачи, вызываемое вирусом рода Paramixoviridae и характеризующееся преимущественным поражением нижних дыхательных путей (бронхиты, бронхиолиты, пневмонии) [2].

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

Инфекционная активность РСВ определена особенностью его строения: оболочка вируса содержит два гликопротеина в виде выростов: F-протеин обеспечивает проникновение вируса в клетку; GP-протеин способствует присоединению вируса к восприимчивой клетке, в цитоплазме которой совершается репликация вируса [1].

РСВ — главная причина госпитализации детей по поводу вирусной инфекции по всей территории Российской Федерации. В Саратовской области частота заболеваемости и госпитализации детей с РСВ составляет 7,3% от общего количества детей, заболевших острой респираторной вирусной инфекцией. Заболеваемость в зависимости от возраста: дети до 1 года жизни составляют 2,4% случаев; с 1 года до 14 лет — 4,4% случаев [3].

Наиболее частыми осложнениями при РСВ-инфекции у детей до двух лет являются апноэ, повторные эпизоды бронхообструкции, отклонение от нормы показателей внешнего дыхания, ухудшение течения бронхолегочной дисплазии, требующее гормональной терапии [4].

Ответственный автор — Быкова Елена Владимировна
Тел. (сот.): +79020413536
E-mail — lenpilipchuk@rambler.ru

Диагностика РСВ-инфекции базируется на изменении показателей лабораторных данных (в общем анализе крови отмечается появление атипичных лимфомоноцитарных клеток (5%), лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, моноцитоз, повышение СОЭ); инструментальных методов исследования (на рентгенографии грудной клетки отмечается усиление легочного рисунка, уплотнение корней легкого, местами эмфизематозные участки легкого); специфических методов диагностики РСВ (вирусологическое исследование носоглоточных смывов с помощью РИФ, серологическое исследование крови на антитела к РСВ с помощью реакции нейтрализации, РСК, РТГА в парных сыворотках с промежутком в 10–14 суток и обнаружение нарастания титра антител) [5].

Учитывая тяжелое течение РСВ-инфекции у недоношенных новорожденных, детей первого года жизни с бронхолегочной дисплазией (БЛД), а также у детей с различными врожденными пороками развития (ВПР), встал вопрос о профилактических мероприятиях, нацеленных на уменьшение заболеваемости и снижение числа осложнений при заболеваниях нижних дыхательных путей. Одним из методов профилактики стала вакцинация от РСВ-инфекции препаратом «Синагис» (Паливизумаб), механизм действия которого ориентирован на угнетение активности белка F и оказывает выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на гликопротеины оболочки вируса [6].

Показания для назначения: профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторным синцитиальным вирусом (РСВ), у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся: дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее; дети в возрасте до двух лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних шести месяцев, и дети в возрасте до двух лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца [7].

Препарат назначается внутримышечно, преимущественно в наружную боковую область бедра. Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг. Схема использования: минимально две инъекции препарата с промежутком в 1 месяц в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой РСВ. Желательно, чтобы первая инъекция была сделана перед началом роста заболеваемости [8, 9].

Описание клинического случая. Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне тяжелого гестоза, с угрозой прерывания и неполной отслойкой нормально расположенной плаценты у женщины 32 лет. Роды путем экстренного кесарева сечения в 32 недели гестации. Масса ребенка при рождении 1150 г, рост 40 см, оценка по шкале Апгар 5–7 баллов. С рождения находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в связи с возрастающей дыхательной недостаточностью на фоне респираторного дистресс-синдрома (РДС), двукратно введен куросурф в дозе 200 мг/кг. В возрасте четырех дней был переведен на самостоятельное дыхание. Кислородозависимость сохранялась вплоть до двух месяцев жизни, сформировалась БЛД. С рождения регистрируется грубый систолический шум во всех точках, проконсультирован кардиохирургом, установлен диагноз: «Перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки (0,4 см)». В 6 месяцев состояние по основному заболеванию тяжелое, стабильное. Правильного телосложения, пониженного питания. Масса 4700 г, рост 60 см, окружность головы 41 см, окружность груди 35 см. Кожные покровы бледные, периоральный цианоз, периорбитальная пастозность. Зев спокойный, носовое дыхание свободное. Нижняя апертура грудной клетки развернута. Втяжение уступчивых зон грудной клетки при дыхании. В легких дыхание проводится неравномерно, с жестким оттенком, хрипы не выслушиваются, вдох удлинен. ЧДД 27–35 в минуту. Тоны сердца ритмичные, грубый систолический шум во всех точках. ЧСС 130–142 ударов в минуту. АД 80/40 мм рт.ст. По остальным системам в пределах возрастной нормы. Неврологический статус соответствует постконцептуальному возрасту.

Итоги лабораторного и инструментального обследования. Проводился контроль общего анализа крови, общего анализа мочи, копрограммы — в пределах возрастной нормы. Согласно сведениям ***электрокардиограммы (ЭКГ),*** нормальное положение электрической оси сердца, резкая аритмия на фоне миграции водителя ритма в миокард правого предсердия, небольшие нарушения процесса реполяризации желудочков. Согласно сведениям ***электроэнцефалограммы (ЭЭГ)***, отмечен легко дезорганизованный паттерн ЭГ сна, межзональная дифференцировка ослаблена, признаки дисфункции срединных структур, типичная эпилептическая активность отсутствует, грубые очаги изменения отсутствуют. На ***нейросонографии*** отмечено небольшое расширение боковых и третьего желудочков, структурных изменений не выявлено, тонус мозговых сосудов не изменен. На ***допплерэхокардиографии*** выявлен врожденный порок сердца (ВПС) — перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) 0,4 см без признаков объемной перегрузки правых отделов сердца и увеличения в малом круге; полости сердца не расширены, стенки не утолщены, фракция изгнания 63%, легочная артерия (ЛА) 10 мм, регургитация, клапаны не изменены, функциональные характеристики сердца в пределах нормы. На ***компьютерной томографии органов грудной клетки*** определяется неравномерность пневматизации легочной ткани с участками субплеврального эмфизематозного вздутия в C_{VI} обоих легких. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Бронхососудистый рисунок усилен, 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*** (tidal breathing analyses) зафиксировано тахипноэ во сне (>47 в минуту). Признаки снижения растяжимости системы «грудная клетка — легкие». Нарушение проходимости в уровне периферических бронхов.

Ребенок не раз госпитализировался в связи с обострениями бронхолегочного процесса на фоне острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ), в том числе и РСВ-инфекции, осложненной пневмонией в возрасте 7 мес, 10 мес, 13 мес. В связи с обнаружением ВПС в возрасте 15 дней было назначено лечение дигоксином 0,00001 г/кг в день. С двух месяцев принимал базисную терапию будесонидом через небулайзер в дозе 500 мкг/сут на протяжение семи месяцев жизни. Плановая терапия дигоксином, верошпироном и будесонидом закончена в 7-месячном возрасте, каптоприлом — в 8 месяцев. Ребенку проводилось лечение антибиотиками в соответствии

с чувствительностью флоры, ингаляционными глюкокортикостероидами, бронхолитиками. Проведено два курса пассивной иммунизации паливизумабом (синагисом) с целью профилактики тяжелого течения РСВ-инфекции.

Основные результаты лечения: отсутствие заболеваний респираторного тракта у данного ребенка в течение полутора лет, а также нормализация гемодинамики в малом круге кровообращения с последующим закрытием ДМЖП.

Таким образом, рассмотренный нами клинический случай продемонстрировал положительный результат использования препарата Паливизумаб (Синагис) с целью пассивной иммунопрофилактики рецидива РСВ-инфекции, что позволило улучшить качество жизни ребенка с бронхолегочной дисплазией за счет снижения частоты и тяжести течения инфекции, способствовало сокращению количества эпизодов обострения болезни.

Авторский вклад: написание статьи — Е. В. Быкова, Е. С. Гаврилова, А. А. Борисова, Н. В. Позгалёва; утверждение рукописи — О. С. Панина, Ю. В. Черненков.

Литература (References)

1. Vozianova ZhI. Infectious and parasitic diseases. Kiev: Zdorov'e, 2002; 904 p. Russian (Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни. Киев: Здоровье, 2002; 904 с.).

2. Baraldi E, Zanconato S, Carraro C. Bronchiolitis: from empiricism to scientific evidence. Lechaschiy vrasch 2011. Russian (Баральди Е., Занконато С., Карраро С. Бронхиолит: от эмпиризма до научных доказательств. Лечащий врач 2011).

3. Federal state statistics service. http://www.gks.ru

4. Ovsyannikov DYu, Degtyarev DN, Korsunsky AA, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in preterm children in clinical practice. Pediatrics 2014; 3 (93): 34–36. Russian (Овсянников Д. Ю., Дегтярев Д. Н., Корсунский А. А. и др. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит у недоношенных детей в клинической практике. Педиатрия 2014; 3 (93): 34–36).

5. 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; 10: 1–16.

6. Ovsyannikov DYu, Degtyareva EA, Kuzmenko LG. The risk Group of severe respiratory-syncytial viral infection in children: modern possibilities of prevention. Pediatric infections 2011; 2: 49–51. Russian (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; 2: 49–51).

7. The outcome of the expert meeting on prevention of acute respiratory infections in children under the age of 2 years. Pediatric pharmacology 2012; 2 (9): 159–160. Russian (Итоги совещания экспертов по вопросам профилактики острых респираторных инфекций у детей в возрасте до 2 лет. Педиатрическая фармакология 2012; 9 (2): 159–160).

8. Kulichenko TV. Palivizumab: new opportunities for prevention of severe forms of PC virus infection in children. Pediatric pharmacology 2010; 4 (7): 40–43 Russian (Куличенко Т. В. Паливизумаб: новые возможности профилактики тяжелых форм РС-вирусной инфекции у детей. Педиатрическая фармакология 2010; 4 (7): 40–43).

9. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receving prophilaxis with palivizumab: A systematic literature review and metanalysis. Pediatr Crit Care Med 2011; 12 (5): 580–589.