

УДК 616.24-002.153

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.34>

<https://elibrary.ru/DPULHD>

## Пассивная иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенных детей групп риска: роль в снижении респираторной заболеваемости в периоде раннего возраста

Юлия Николаевна Ибрагимова<sup>1,2✉</sup>, Ирина Вениаминовна Вахлова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

✉ [julia080685@gmail.com](mailto:julia080685@gmail.com)

### Аннотация

**Обоснование.** Становление функции дыхания и увеличение доли выживаемости у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, родившихся с респираторными нарушениями и морфофункциональной незрелостью органов дыхания, могут приводить к частому развитию бронхолегочной патологии в периоде раннего возраста. Эта когорта детей чаще относится к группе риска тяжелого респираторно-синцитиального вирусного (РСВ) бронхопневмонита, требующего госпитализации и проведения интенсивной терапии. Эффективной мерой в оказании помощи детям грудного возраста, входящих в группу риска, признается иммунопрофилактика с помощью моноклональных антител.

**Цель исследования** — провести оценку клинической эффективности иммунопрофилактики РСВ-инфекции в снижении респираторных заболеваний у недоношенных детей 1–3 лет.

**Материалы и методы.** Проведен ретро- и проспективный сравнительный анализ респираторной заболеваемости у недоношенных детей (гестационный возраст — 24<sup>0</sup>–33<sup>6</sup> недель) в периоде раннего возраста в зависимости от проведения иммунопрофилактики РСВ на 1-м году жизни. В исследование включено 322 ребенка 1–3 лет: 225 детей, прошедших иммунизацию против РСВ-инфекции; 97 — не получивших иммунизацию.

**Результаты.** Доказано, что иммунопрофилактика против РСВ у детей групп риска на 1-м году жизни уменьшает частоту острых респираторных заболеваний (ОРЗ), снижает риск эпизодов бронхиальной обструкции (БО) и пневмонии в возрасте 1–3 года. Продемонстрировано, что отсутствие иммунопрофилактики на 1-м году вносит статистически значимый вклад в развитие эпизодов БО (АП = 81 %) и пневмонии (АП = 58 %) в раннем возрасте. Выявлена обратная связь между частотой ОРЗ у детей раннего возраста и количеством полученных инъекций моноклональных антител (паливизумаба).

**Заключение.** Применение инъекций моноклональных антител у детей групп риска развития РСВ-бронхопневмонитов позволило снизить частоту ОРЗ, эпизодов БО и пневмонии в раннем возрасте.

**Ключевые слова:** респираторно-синцитиальный вирус, недоношенные дети, иммунопрофилактика, дети, респираторная заболеваемость, паливизумаб, РСВ-инфекция

**Благодарности.** Авторы выражают признательность руководству Областной детской клинической больницы (Екатеринбург) и лично главному врачу О. Ю. Аверьянову за оказанную помощь при проведении исследования, а также особую благодарность Л. Е. Сафроновой, Е. В. Власовой, И. А. Пашниной, А. Н. Морозову, М. Р. Мелиховой за профессиональную помощь на всех этапах исследования.

**Конфликт интересов.** И. В. Вахлова — заместитель главного редактора «Уральского медицинского журнала», не принимала участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Ю. Н. Ибрагимова заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

**Соответствие принципам этики.** Исследование проведено с учетом положений Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований»

с участием человека» (с изм. 2013 г.). От всех законных представителей (родителей) пациентов получено стандартное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования одобрен решением локального этического комитета при Областной детской клинической больнице (протокол № 71 от 22 февраля 2022 г.).

**Для цитирования:** Ибрагимова Ю. Н., Вахлова И. В. Пассивная иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенных детей групп риска: роль в снижении респираторной заболеваемости в периоде раннего возраста // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 34–45. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.34>. EDN: <https://elibrary.ru/DPULHD>.

## Passive Immunoprophylaxis of Respiratory Syncytial Virus Infection in Premature Infants at Risk: A Role in Reducing Respiratory Morbidity in Early Childhood

Iuliia N. Ibragimova<sup>1,2✉</sup>, Irina V. Vakhlova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

✉ [julia080685@gmail.com](mailto:julia080685@gmail.com)

### Abstract

**Rationale.** The development of respiratory function and an increase in the survival rate in children with extremely low and very low body weight with respiratory disorders and morphofunctional immaturity of the respiratory organs determines the frequent development of bronchopulmonary pathology in early childhood. These children are more often at risk for severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis, are hospitalized and undergo intensive therapy. Immunoprophylaxis with monoclonal antibodies is recognized as an effective measure in providing assistance to these children.

**Purpose of the study** — evaluation of the clinical effectiveness of RSV immunoprophylaxis in reducing respiratory diseases in children aged 1–3 years.

**Materials and methods.** A retro- and prospective analysis of morbidity in premature infants (gestational age — 24<sup>0</sup>–33<sup>6</sup> weeks) in the early childhood period was conducted depending on immunization in the 1<sup>st</sup> year of life. The study included 322 children: 225 children received immunization, 97 did not.

**Results.** It has been proven that immunoprophylaxis in children at risk in the 1<sup>st</sup> year reduces the incidence of acute respiratory infections (ARI), the risk of episodes of bronchial obstruction (BO) and pneumonia at the age of 1–3 years. It has been demonstrated that the absence of immunoprophylaxis in the first year makes a significant contribution to the development of episodes of BO (AP = 81 %), pneumonia (AP = 58 %) at an early age. An inverse relationship has been shown between the frequency of ARI and the number of injections of monoclonal antibodies.

**Conclusion.** The use of monoclonal antibodies in children at risk reduces the incidence of ARI, episodes of BO and pneumonia in early childhood.

**Keywords:** respiratory syncytial virus, premature infants, immunoprophylaxis, children, respiratory morbidity, palivizumab, RSV infection

**Acknowledgments.** The authors express their gratitude to the administration of the Regional Children's Clinical Hospital (Ekaterinburg, Russia) and personally to the chief physician O. Yu. Averyanov for their assistance in conducting this study, and special thanks to L. E. Safronova, E. V. Vlasova, I. A. Pashnina, A. N. Morozov, M. R. Melikhova for their professional assistance at all stages of the study.

**Conflict of interest.** Irina V. Vakhlova is the Deputy Editor-in-Chief of *Ural Medical Journal*, and she did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. Iuliia N. Ibragimova declares the absence of obvious or potential conflict of interest.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was conducted in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants (2013). Standard informed voluntary consent to participate in the study was obtained from all legal rep-

representatives (parents) of patients. The study design was approved by the decision of the Local Ethics Committee of the Regional Children's Clinical Hospital (Ekaterinburg, Russia) (Protocol No. 71 dated 22 February 2022).

**For citation:** Ibragimova IuN, Vakhlova IV. Passive immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection in premature infants at risk: A role in reducing respiratory morbidity in early childhood. *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):34–45. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.34>. EDN: <https://elibrary.ru/DPULHD>.

© Ибрагимова Ю. Н., Вахлова И. В., 2025

© Ibragimova Iu. N, Vakhlova I. V., 2025

## Список сокращений

95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

АП — атрибутивная пропорция

АР — атрибутивный риск

БЛД — бронхолегочная дисплазия

ГВ — гестационный возраст

гзВПС — гемодинамически значимые врожденные пороки сердца

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ОНМТ — очень низкая масса тела

ОПНиНД — отделение патологии новорожденных и недоношенных детей

ОРЗ — острые респираторные заболевания

ОРИ — острые респираторные инфекции

ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ОШ — отношение шансов

РДС — респираторной дистресс-синдром

РСВ — респираторно-синцитиальный вирус

ЦНС — центральная нервная система

ЭНМТ — экстремально низкая масса тела

CPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях (*англ.* continuous positive airway pressure)

M — среднее (*англ.* mean)

Me — медиана (*англ.* median)

Q<sub>1</sub> & Q<sub>3</sub> — 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> quartiles)

SD — стандартное отклонение (*англ.* standard deviation)

## Введение

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) — это один из самых распространенных патогенов в структуре возбудителей острых респираторных инфекций в педиатрической популяции, являющийся наиболее частой причиной развития тяжелых инфекций нижних дыхательных путей у детей грудного возраста [1]. Экстремально, очень и умеренно недоношенные дети (гестационный возраст (ГВ) — 24<sup>0</sup>–33<sup>6</sup> недель), дети с бронхолегочной дисплазией (БЛД) и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (гзВПС) относятся к группе риска тяжелого течения РСВ-бронхиолита, требующего госпитализации и проведения гидратации с оксигенацией [1]. На основании опубликованных результатов эпидемиологических данных в 2022 г., в России умер 7 601 ребенок в возрасте до 5 лет,

в т. ч. 5 876 детей в возрасте до 1 года. РСВ-инфекция определяет 3,5 % смертности детей до 5 лет и 3,3 % младенческой смертности детей до 1 года [2]. Приблизительно у 50–70 % детей из групп риска заражение РСВ-инфекцией происходит в 1-й год жизни, особенно с экстремально и очень низкой массой тела (ЭНМТ и ОНМТ), ведь именно у них быстрее развивается дыхательная недостаточность тяжелой степени [3]. Интенсивные реанимационные мероприятия с жесткими параметрами искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и (или) СРАР-терапия<sup>1</sup> для обеспечения жизнедеятельности экстремально недоношенному ребенку порождают серьезные осложнения, усугубляя гипоксию как центральной нервной (ЦНС), так и респираторной систем [1, 4–6]. Зафиксировано, что примерно 30–70 % детей с тяжелыми респираторными нарушениями после их рождения нуждаются в ИВЛ и (или) СРАР-терапии, и только у 20–30 % формируется БЛД после 28 дня жизни. Примерно у 50 % детей, рожденных с ЭНМТ, сформируется БЛД, которая может быть основной причиной смертности этих пациентов [6, 7]. Заболеваемость РСВ-бронхиолитом имеет сезонный характер (осенне-весенний период) [8]. В целом известно, что у недоношенных детей в первые 2 года жизни чаще регистрируются острые респираторные заболевания (ОРЗ), чем у доношенных, ведь незрелость иммунной системы повышает риск тяжелых форм острых респираторных вирусных инфекций с развитием тяжелых эпизодов бронхиальной обструкции [1, 2, 9]. Лечебные вмешательства при купировании тяжелых РСВ-бронхиолитов, подтвердившие свою эффективность с позиций доказательной медицины, в настоящее время немногочисленны [10]. С учетом потенциальной тяжести респираторных заболеваний действенной мерой в оказании помощи детям раннего возраста, входящих в группу риска тяжелого течения РСВ, признана иммунопрофилактика с помощью гуманизированных моноклональных антител (паливизумаба) [2, 5, 11]. Паливизумаб — это гуманизированное моноклональное антитело, направленное на эпитоп F-белка РСВ; препарат одобрен и зарегистрирован в России 16 февраля 2010 г. (№ ЛСР-001053/10).

**Цель исследования** — провести оценку клинической эффективности иммунопрофилактики РСВ-инфекции в снижении респираторных заболеваний у недоношенных детей 1–3 лет.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Исследование включало в себя 2 последовательных этапа работы: 1 — ретро- и проспективный; 2 — проспективный. На 1 этапе проведен анализ 322 историй болезни недоношенных детей (ГВ 24<sup>0</sup>–33<sup>6</sup> недель) с респираторным дистресс-синдромом (РДС), последующими БЛД и гзВПС, проходивших стационарное лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), а также патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПНиНД) областного перинатального центра на базе Областной детской клинической больницы (Екатеринбург); оценка здоровья в период новорожденности с анализом течения антенатального периода, антропометрических показателей, показателей по шкале Апгар при рождении, заболеваний неонатального периода (выписки из родильного дома, истории развития ребенка). На 2 этапе исследования ( $n = 322$ ) выполнено динамическое наблюдение в стационарных и амбулаторных условиях в период раннего возраста с комплексной оценкой здоровья детей, включавшей в себя анализ частоты и структуры заболеваний органов дыхания: ОРЗ — подсчет среднего количества случаев ОРЗ за год,

<sup>1</sup> СРАР — постоянное положительное давление в дыхательных путях (*англ.* Continuous Positive Airway Pressure).

суммы случаев ОРЗ за 1, 2 и 3-й годы жизни); эпизодов бронхиальной обструкции — при количестве 2 раз и более в год; пневмоний<sup>1</sup> с подтверждением визуализирующих методов исследования — рентгенологическое исследование и (или) компьютерная томография органов грудной клетки.

### Характеристика групп исследования

Средний возраст всех исследуемых детей ( $n = 322$ ) составил  $(2,50 \pm 0,99)$  года (min — 1,0, max — 3,7).

Часть пациентов, включенных в исследование, получала в эпидемические сезоны инъекции моноклональных антител (паливизумаба) — 225 детей: 75–1–2 инъекции (группа I); 150–3–5 инъекций (группа II). Остальные 97 детей отличаются отсутствием иммунопрофилактики на 1-м году жизни (сравнение — группа III).

Критерии включения в группы I и II:

- 1) получение курса иммунопрофилактики против РСВ групп риска — экстремально, очень и умеренно недоношенные дети (ГВ 24<sup>0</sup>–33<sup>6</sup> недель), дети с БЛД<sup>2</sup>, дети с гз-ВПС, выписанные из ОПНиНД № 1 и 2 в эпидемический сезон с октября по март, согласно государственной программе Свердловской области «Развитие здравоохранения в Свердловской области до 2024 г.»<sup>3</sup>;
- 2) получение стандартного информированного добровольного согласия от всех законных представителей (родителей) пациентов.

Критерии включения в группу III:

- 1) пациенты, не получившие курс пассивной иммунопрофилактики (неэпидемический сезон у детей из групп высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции с апреля по сентябрь);
- 2) неуточненная тромбоцитопения или другие отклонения гемостаза;
- 3) отказ законных представителей (родителей) пациентов от проведения иммунопрофилактики.

Оценка клинической эффективности иммунопрофилактики РСВ-инфекции проводилась на основании сравнительного анализа респираторной заболеваемости детей раннего возраста в зависимости от проведения иммунизации против РСВ на 1-м году жизни.

ГВ исследуемых недоношенных детей ( $n = 322$ ) с 24<sup>0</sup>–33<sup>6</sup> недель составил  $(26,7 \pm 2,3)$  недели. Гендерных различий в группах наблюдения не выявлено. У 100 % матерей имели место отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и осложненное течение настоящей беременности: синдром задержки развития плода — 135/322 (41,9 %); преэклампсия — 113/322 (35,0 %); анемия беременных — 74/322 (22,9 %).

Более половины детей (185/322 (57,4 %)) рождено путем кесарева сечения. При рождении масса исследуемых пациентов составляла 925 [490; 1 109] г; длина — 33,0 [23,0; 39,0] см;

<sup>1</sup> Пневмония (внебольничная) : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Союз педиатров России ; Межрегион. ассоц. по клин. микробиологии и антимикроб. химиотерапии. 2022. URL: <https://clck.ru/3MELdU> (дата обращения: 18.02.2025).

<sup>2</sup> Бронхолегочная дисплазия : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Союз педиатров России ; Рос. о-во неонатологов ; Нац. ассоц. дет. реабилитологов ; Ассоц. Здоровье детей ; Ассоц. специалистов в области перинат. медицины, оказания помощи беремен. женщине и плоду, новорожден. и ребенку в возрасте до 3 лет ; Рос. ассоц. специалистов перинат. медицины. 2024. URL: <https://clck.ru/3MENWk> (дата обращения: 15.03.2025).

<sup>3</sup> О внесении изменений в государственную программу Свердловской области «Развитие здравоохранения Свердловской области до 2024 г.», утвержденную постановлением Правительства Свердл. обл. от 21 окт. 2013 г. № 1267-ПП : постановление Правительства Свердл. обл. от 14 июля 2022 г. № 468-ПП. URL: <https://clck.ru/3MENr3> (дата обращения: 18.03.2025).

окружность головы — 25,0 [21,0; 33,0] см. Количество детей с ЭНМТ — 261/322 (81,0%); ОНМТ — 61/322 (18,9%). При анализе распределения по массе тела выявлено значимое превалирование детей с массой менее 999 г в группе II (131/150 (87,3%)) в сравнении с группами I (56/75 (74,6%);  $p_{I,II} = 0,031$ ) и III (73/97 (75,2%);  $p_{II,III} = 0,015$ ).

Большинство детей (315/322 (97,8%)) родилось в состоянии гипоксии с оценкой по шкале Апгар на 1-й мин. менее 6 баллов. К основным причинам респираторных нарушений в неонатальном периоде относились: синдром дыхательных расстройств — 311/322 (96,5%); врожденная пневмония — 65/322 (20,2%); ишемически-гипоксическое повреждение ЦНС — 301/322 (93,4%); морфофункциональная незрелость ЦНС — 242/322 (75,1%). В 273/322 (84,7%) случаях в связи с развитием синдрома дыхательных расстройств требовался перевод на ИВЛ в родильном зале; 247/322 (76,7%) — в ОРИТН. Начало ИВЛ приходилось на период с первых минут до первых суток жизни, средняя продолжительность ИВЛ ( $22,5 \pm 3,4$ ) дня. Применение препаратов экзогенного сурфактанта отмечено у 215/322 (66,7%) исследуемых детей.

Согласно литературным данным, использование препаратов экзогенных сурфактантов у недоношенных детей позволило уменьшить смертность от РДС, но не изменило частоту формирования хронических заболеваний легких у этих детей [12].

### Схема применения паливизумаба

Схема применения моноклональных антител включала в себя 5 инъекций с интервалом в 1 мес.: 1-я вводилась в условиях стационара за 7–10 дней до выписки из отделения 2-го этапа выхаживания новорожденных; 2–5-я после выписки из стационара на амбулаторном этапе (в иммунологическом центре Областной детской клинической больницы, детской городской больнице № 13 и межмуниципальных центрах Свердловской области). Согласно инструкции, препарат вводился внутримышечно из индивидуального расчета 15 мг на кг массы тела. Период иммунизации (согласно инструкции) — с 1 октября по 1 апреля с промежутком в 30 дней. Иммунизация считалась завершенной (полной) при постановке не менее 3 инъекций.

### Статистические методы

Анализ данных с корректировкой и систематизацией был архивирован в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2011. Анализ статистических данных производился с использованием программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft, США).

Количественные переменные на нормальность распределения измерялись при помощи критерия Шапиро — Уилка. При параметрическом распределении рассчитывались среднее значение (*англ.* mean, M) и стандартное отклонение (*англ.* standard deviation, SD), непараметрическом — медиана (*англ.* median, Me), 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> quartiles,  $Q_1$  &  $Q_3$ ).

Расчетные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (абс./общ. (отн.)); сравнительный анализ качественных переменных осуществлялся с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона, различия фиксировались статистически значимыми при уровне  $p < 0,050$ . Проводился расчет следующих показателей: атрибутивного риска (АР, %) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ, атрибутивной пропорции (АП, %) по формуле  $АП = (ОШ - 1) / ОШ \cdot 100\%$ , применимой для исследований «случай — контроль».

### Результаты

Сравнительный анализ структуры заболеваний между группами показал, что дети группы II (128/150 (85,3%)), в сравнении с пациентами групп I (53/75 (70,6%)) и III (66/97

(68 %)), значимо чаще переводились в ОРПН ( $p_{I,II} = 0,009$  и  $p_{II,III} = 0,002$  соответственно). В группе II выявлено значимое преобладание следующих состояний по сравнению с группами I и III: анемии тяжелой степени — 145/150 (96,6 %) против 65/75 (86,6 %) ( $p_{I,II} = 0,005$ ) и 83/97 (85,6 %) ( $p_{II,III} = 0,002$ ) соответственно; внутрижелудочковых кровоизлияний — 38/150 (25,3 %) против 19/75 (25,3 %) ( $p_{I,II} = 0,010$ ) и 10/97 (10,3 %) ( $p_{II,III} = 0,004$ ); неонатальной желтухи — 28/150 (18,6 %) против 10/75 (13,3 %) ( $p_{I,II} = 0,051$ ) и 9/97 (9,3 %) ( $p_{II,III} = 0,033$ ).

Главной причиной развития БЛД остается применение на 1-й неделе жизни ИВЛ, которая является одним из основных методов респираторной поддержки и позволяет снизить неонатальную летальность, особенно у детей с ЭНМТ при рождении [12, 13]. Диагноз БЛД, согласно указанным клиническим рекомендациям и монографии коллектива авторов под редакцией Д. Ю. Овсянникова и др.<sup>1</sup>, выставлен у 227/322 (70,5 %) пациентов общей выборки: в группе I — 56/75 (74,6 %); II — 102/150 (68 %) ( $p_{I,II} = 0,303$ ); III — 66/97 (68 %) ( $p_{I,III} = 0,795$ ;  $p_{II,III} = 0,343$ ).

На этапе проспективного наблюдения выявлена высокая частота БЛД, эпизодов бронхиальной обструкции, пневмонии, диагностированных в период раннего возраста — 272/322 (84,4 %) детей, которым потребовалась респираторная поддержка в неонатальном периоде.

В ходе анализа структуры заболеваний в раннем возрасте выявлена наиболее высокая частота встречаемости резидуальной церебральной недостаточности (темповой задержки речевого и статико-моторного развития, миотонического синдрома с поздним восстановительным периодом, легкой пирамидной недостаточности в нижних конечностях, церебральной недостаточности) — 312/322 (96,8 %); БЛД (у детей до 2 лет) — 217/322 (67,4 %); эпизодов бронхиальной обструкции — 189/322 (58,7 %).

Среднее количество случаев ОРЗ за 1 год у всех детей ( $n = 322$ ) составило  $(2,3 \pm 0,5)$ ; в группе II —  $(0,5 \pm 0,1)$ , что значимо меньше, чем в группах I и III —  $(1,7 \pm 0,4)$  и  $(2,7 \pm 0,6)$  соответственно ( $p_{I,II} = 0,004$  и  $p_{II,III} = 0,001$ ).

Частота инфекций верхних дыхательных путей из всех ОРЗ среди детей групп наблюдения составила 221/322 (68,6 %) случай; нижних — 189/322 (58,7 %) эпизодов бронхиальной обструкции и 83/322 (25,7 %) пневмонии; у 77/322 (24 %) обследованных пациентов не зарегистрированы заболевания дыхательной системы. При проведении сравнительного анализа выявлено, что частота заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ), эпизодов бронхиальной обструкции и пневмонии у детей группы III значимо более высокая, чем у пациентов групп I и II, а также установлено значимое превалирование высокой частоты развития ОРЗ у детей, получивших 1–2 инъекции паливизумаба (группа I), в сравнении с пациентами, получавшими 3–5 инъекций (группа II) (табл. 1).

Таблица 1

Частота ОРЗ у детей раннего возраста в исследуемых группах, абс. (отн.)

Признак (код по международной классификации болезней 10-го пересмотра)	Общая выборка ( $n = 322$ )	Группа I — 1–2 инъекции ( $n = 75$ )	Группа II — 3–5 инъекций ( $n = 150$ )	Группа III — без иммунизации ( $n = 97$ )	$p$ ( $\chi^2$ )
ОРИ (J06)	221 (68,6)	65 (86,6)	67 (44,6)	89 (91,7)	$p_{I,II} < 0,001$ $p_{II,III} < 0,001$ $p_{I,III} = 0,280$

<sup>1</sup> Бронхолегочная дисплазия: клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ ...; Бронхолегочная дисплазия: монография / под ред. Д. Ю. Овсянникова, Н. А. Геппе, А. Б. Малахова, Д. Н. Дегтярева. М.: РУДН, 2020. 176 с. EDN: <https://elibrary.ru/UJMCDY>.

Окончание табл. 1

Признак (код по международной классификации болезней 10-го пересмотра)	Общая выборка (n = 322)	Группа I — 1–2 инъекции (n = 75)	Группа II — 3–5 инъекций (n = 150)	Группа III — без иммунизации (n = 97)	p ( $\chi^2$ )
Эпизоды бронхиальной обструкции (J40)	189 (58,7)	48 (64)	66 (44)	75 (77,3)	$p_{I,II} = 0,005$ $p_{II,III} < 0,001$ $p_{I,III} = 0,055$
Пневмония (J18)	83 (25,7)	21 (28)	24 (16)	38 (39,1)	$p_{I,II} = 0,034$ $p_{II,III} < 0,001$ $p_{I,III} = 0,126$

Отмечено, что частота развития эпизодов бронхиальной обструкции и пневмонии у детей в раннем возрасте без иммунопрофилактики РСВ значительно преобладала, чем у пациентов с иммунизацией: 75/97 (77,3 %) против 114/225 (50,6 %) ( $p < 0,001$ ) и 38/97 (39,1 %) против 45/225 (20,0 %) ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Таким образом, отсутствие иммунопрофилактики на 1-м году жизни у недоношенных детей увеличивало риск развития эпизодов бронхиальной обструкции в 1–3 года в 2,21 раз (ОШ (95 % ДИ) — 2,21 (1,26–6,55)). Показатель АП = 81 %, что означает следующее: если отсутствие иммунизации против РСВ на 1-м году жизни у детей групп риска имеет причинную значимость с точки зрения риска частых эпизодов бронхиальной обструкции в возрасте от 1 до 3 лет, то среди детей с отсутствием иммунизации 81 % случаев (детей) эпизодов бронхиальной обструкции связан с изолированным влиянием фактора отсутствия иммунизации.

Отсутствие иммунопрофилактики на 1-м году жизни у недоношенных детей увеличивало риск развития пневмоний в 1–3 года в 1,67 раз (ОШ (95 % ДИ) — 1,67 (1,48–6,85)). Показатель АП = 58 %, что означает следующее: если отсутствие иммунизации против РСВ на 1-м году жизни у детей групп риска имеет причинную значимость с точки зрения риска развития пневмоний в возрасте от 1 до 3 лет, то среди детей с отсутствием иммунизации 58 % случаев заболевания пневмонией связано с изолированным влиянием фактора отсутствия иммунизации (табл. 2).

Таблица 2

Связь между иммунизацией и частотой развития ОРЗ нижних дыхательных путей у детей раннего возраста, абс./общ. (отн.)

ОРЗ	Без иммунизации — группа III (n = 97)	С иммунизацией — группы I и II (n = 225)	p ( $\chi^2$ )	АР, % (95 % ДИ)	ОШ (95 % ДИ)	АП, %
Эпизоды бронхиальной обструкции (n = 189)	75/97 (77,3)	114/225 (50,6)	0,001	26,7 (5,1–45,3)	2,21 (2,26–6,55)	81
Пневмония (n = 83)	38/97 (39,2)	45/225 (20)	0,001	19 (1,3–31,5)	1,67 (1,48–6,85)	58

Проанализирована частота ОРЗ в зависимости от количества полученных инъекций моноклональных антител к РСВ — определено значимое снижение числа ОРЗ за год у исследуемых детей 1–3 лет (n = 225) с увеличением количества полученных инъекций:

1 инъекция ( $n = 44$ ) —  $(1,7 \pm 0,4)$  случая; 2 ( $n = 31$ ) —  $(1,64 \pm 0,3)$  ( $p_{1-2} = 0,002$ ); 3 ( $n = 85$ ) —  $(1,05 \pm 0,2)$  ( $p_{1-3} = 0,001$ ); 4 ( $n = 45$ ) —  $(0,51 \pm 0,1)$  ( $p_{1-4} = 0$ ); 5 ( $n = 20$ ) —  $(0 \pm 0)$  ( $p_{1-5} = 0$ ). При проведении корреляционного анализа подтверждена обратная связь между средним числом случаев ОРЗ в раннем возрасте и количеством полученных инъекций паливизумаба в младенческом возрасте ( $r = -0,733$ ;  $p = 0,025$ ).

Одновременно с этим установлено повышение риска повторных эпизодов бронхиальной обструкции в 3,6 раза (ОШ (95% ДИ) — 3,647 (1,356–9,812)) у детей раннего возраста, получавших на 1-м году жизни неполный (1–2 инъекции) курс иммунизации (70/75 (93,3%)), в сравнении с пациентами с завершенным курсом (3–5 инъекций) (119/150 (79,3%)) ( $p = 0,007$ ).

### Обсуждение

Современные литературные данные свидетельствуют о том, что риск развития тяжелых РСВ-бронхиолитов чаще наблюдается у недоношенных детей: с ГВ 24<sup>0</sup>–34<sup>6</sup> недели, ЭНМТ и ОНМТ, БЛД и гзВПС [1, 2, 4, 7]. Тяжелое течение РСВ-бронхиолитов у детей групп риска, рожденных преждевременно, характеризуется развитием дыхательной недостаточности, требует обязательного стационарного лечения в ОРИТН, гидратации, оксигенотерапии и пролонгированной ИВЛ и (или) СРАР-терапии [1, 2, 14–16]. Проведенное нами исследование подтверждает, что дети, рожденные преждевременно с ЭНМТ или ОНМТ и имеющие диагноз РДС, с высокой частотой нуждались в интенсивной респираторной поддержке [5, 17]. Особенно часто у этих детей регистрируется БЛД, который в нашей работе диагностирован в 217/322 (67,3%) случаях. Именно для таких пациентов, относящихся к группе риска тяжелого течения РСВ-инфекции, предложена специфическая и высокоэффективная иммунопрофилактика моноклональными антителами (паливизумабом) к F-протеину РСВ [2, 16, 18]. Согласно метаанализам, опубликованным в 2011 г., иммунопрофилактика паливизумабом позволила снизить частоту госпитализации детей с врожденным пороком сердца в 1,8 раза; с БЛД — 2,0 раза; недоношенных — 2,5 раза [20–23]. По результатам систематического обзора 2018 г., в группе пациентов с БЛД, получавших иммунизацию против РСВ-инфекции, частота госпитализаций, обусловленных тяжелым течением РСВ-бронхиолита, снизилась в 2 раза и уменьшились показатели младенческой смертности [18]. В ходе проведенного нами сравнения оценки состояния детей при рождении между группами с иммунизацией и без нее определено более тяжелое состояние (более низкие ГВ, антропометрические показатели, оценка по шкале Апгар при рождении, более высокая частота перевода на ИВЛ у пациентов, не прошедших иммунопрофилактику). Однако показанием для иммунизации являлась не тяжесть состояния, а соответствие критериям отбора для проведения иммунопрофилактики РСВ, согласно представленным ранее клиническим рекомендациям и, соответственно, приказам Министерства здравоохранения Свердловской области от 9 декабря 2020 г. № 2277-п и от 19 декабря 2022 г. № 2929-п<sup>1</sup>, регламентирующим организацию иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей до года в эпидемический сезон — с октября по март. Диагноз БЛД устанавливался одинаково часто в группах исследуемых детей независимо от проведения пассивной иммунизации против РСВ.

<sup>1</sup> Бронхолегочная дисплазия: клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ ... ; О профилактике респираторно-синцитиальной инфекции у детей, проживающих в Свердловской области : приказ М-ва здравоохранения Свердл. обл. от 9 дек. 2020 г. № 2277-п. URL: <https://clck.ru/3MH6WL> (дата обращения: 21.02.2025) ; О профилактике респираторно-синцитиальной инфекции у детей, проживающих в Свердловской области : приказ М-ва здравоохранения Свердл. обл. от 19 дек. 2022 г. № 2929-п. URL: <https://clck.ru/3MH6cL> (дата обращения: 21.02.2025).

В нашем исследовании показано, что дети, получившие своевременную иммунизацию против РСВ-инфекции, значимо реже болели ОРЗ, имели более низкий риск возникновения эпизодов бронхиальной обструкции (ОШ (95 % ДИ) — 2,21 (2,26–6,55)) и пневмонии (ОШ (95 % ДИ) — 1,67 (1,48–46,85)) в 1–3 года. Установлена обратная связь между частотой ОРЗ у детей раннего возраста и количеством полученных инъекций моноклональных антител к РСВ, что свидетельствует о необходимости проведения полного цикла (3–5 инъекций) иммунизации на 1-м году жизни. Отмеченная связь между проведением пассивной иммунопрофилактики на 1-м году у детей групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции и снижением заболеваемости ОРИ в возрасте 1–3 года косвенно свидетельствует о том, что существенную долю в этиологической структуре ОРЗ у детей раннего возраста занимает именно РСВ-инфекция. Взаимосвязь между полным курсом (3–5 инъекций) иммунопрофилактики РСВ у детей, рожденных экстремально, очень и умеренно недоношенными, и снижением частоты эпизодов бронхиальной обструкции далее на протяжении 3 лет их жизни в сравнении с детьми без иммунизации (ОШ (95 % ДИ) — 3,647 (1,356–9,812)) заставляет предполагать о существовании триггерного эффекта РСВ в развитии бронхиальной астмы в последующие периоды детства. Это предположение согласуется с результатами исследований [1, 23–25].

### Заключение

Клиническая эффективность иммунизации против РСВ-инфекции у детей групп риска тяжелого течения РСВ-бронхиолитов на 1-м году жизни демонстрирует статистически значимое снижение частоты ОРЗ, вероятности развития эпизодов бронхиальной обструкции и пневмоний в возрасте 1–3 года. Завершенный курс (3–5 инъекций) профилактики РСВ-инфекции с помощью паливизумаба на 1-м году жизни у детей с БЛД снижает вероятность повторных эпизодов бронхиальной обструкции в 3,6 раза в раннем возрасте.

### Список источников | References

1. Ovsyannikov DY, Zuev AV, Ayushin EI, Gorev VV, Degtyareva EA, Karpenko MA, et al. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection: Why, to whom, when, how? *Clinical Practice in Pediatrics*. 2024; 19(4):85–96. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-4-85-96>.
2. Ignatyeva VI, Ovsyannikov DY, Tsygankov AE, Yagnenkova EE, Amirova VR, Maranyan MM, et al. Socioeconomic burden of respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in children aged from birth to 5 years in the Russian Federation: Modeling results. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(4):517–525. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.217>.
3. Karampatsas K, Kong J, Cohen J. Bronchiolitis: An update on management and prophylaxis. *British Journal of Hospital Medicine*. 2019;80(5):278–284. DOI: <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.5.278>.
4. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Davydova IV, Bokeriya EL, Vishnyova EA, Fedoseyenko MV, et al. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection in children. *Pediatric Pharmacology*. 2015; 12(5):543–549. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1456>.
5. Mezinsky SS, Mostovoy AV, Karpova AL, Gorev VV, Ovsyannikov DY, Zaplatnikov AL. Respiratory therapy strategies for patients with severe bronchopulmonary dysplasia. A bibliographical review. *Pediatr n. a. G. N. Speransky*. 2024;103(1):146–152. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-1-146-152>.
6. Davydova IV, Namazova-Baranova LS, Yatsyk GV, Mayanskii NA, Zimina EP, Ostrovskaya AS. Preventive strategies in the stages of formation and course of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pharmacology*. 2014;11(2):34–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i2.955>.
7. Ibragimova IuN, Vakhlova IV, Krivolapova IM. The effect of passive immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection on the frequency and severity of acute respiratory diseases and the level of proteolytic enzymes in children 1–3 years. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2024;69(6):66–72. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-6-66-72>.

8. Wang XY, Wang B, Wen YM. From therapeutic antibodies to immune complex vaccines. *npj Vaccines*. 2019;4:2. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41541-018-0095-z>.
9. Soto JA, Gálvez NMS, Pacheco GA, Bueno SM, Kalergis AM. Antibody development for preventing the human respiratory syncytial virus pathology. *Molecular Medicine*. 2020;26:35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00162-6>.
10. Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT, et al. Impact of coronavirus disease 2019 public health measures on detections of influenza and respiratory syncytial virus in children during the 2020 Australian winter. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(12):2199–2202. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1475>.
11. Simões MCRDS, Inoue Y, Matsunaga NY, Carvalho MRV, Ribeiro GLT, Morais EO, et al. Recurrent wheezing in preterm infants: Prevalence and risk factors. *Jornal de Pediatria*. 2019;95(6):720–727. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.06.007>.
12. Alharbi AS, Alzahrani M, Alodayani AN, Alhindi MY, Alharbi S, Alnemri A. Saudi experts' recommendation for RSV prophylaxis in the era of COVID-19: Consensus from the Saudi Pediatric Pulmonology Association. *Saudi Medical Journal*. 2021;42(4):355–362. DOI: <https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.4.20200769>.
13. Committee on Infectious Diseases. From the American Academy of Pediatrics: Policy statements — Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2009;124(6):1694–1701. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2345>.
14. Shestak EV, Kovtun OP, Mylarshchikova EA, Nechaeva II. Retrospective analysis of diseases in a cohort of late preterm infants. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):7–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.7>.
15. Hirono J, Sanaki H, Kitada K, Sada H, Suzuki A, Lie LK, et al. Excretion of tissue inhibitor of metalloproteinases and matrix metalloproteinases in the ischemic brain of photothrombosis model mice. *NeuroReport*. 2018;29(3):174–180. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000946>.
16. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017;147:1–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>.
17. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):78. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0127-7>.
18. Simões EAF, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J, et al. Past, present and future approaches to the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in children. *Journal of Infectious Diseases & Therapy*. 2018;7(1):87–120. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0188-z>.
19. Mukhametshin RF, Kovtun OP, Davydova NS, Kurganski AA. Predicting the need for intensive care correction during pre-transport stabilization of newborns, requiring medical evacuation. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):20–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-20-30>.
20. Zhang S, Akmar LZ, Bailey F, Rath BA, Alchikh M, Schweiger B, et al.; RESCEU Investigators. Cost of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection management in young children at the regional and global level: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases & Therapy*. 2020;222(Suppl 7): S680–S687. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz683>.
21. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach K, 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 meta-analysis. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2011;12(5):580–588. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182070990>.
22. Korsunsky AA, Ovsyannikov DYu, Degtyarev DN, Yakovleva IN, Degtyareva EA, Bokeria EL, 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. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v9i3.318>.
23. Pshenichnaya NYu, Popov AF, Gopatsa GV, Skliar LF, Solovyova NP, Ushakova AU. Respiratory syncytial infection — the current state of the problem. *Infectious Diseases*. 2023;21(3):95–101. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2023-3-95-101>.
24. Tavares VB, E Souza JS, Affonso MVG, Da Rocha ES, Rodrigues LFG, da Costa Moraes LF, et al. Factors associated with 5-min APGAR score, death and survival in neonatal intensive care: A case-control study. *BMC Pediatrics*. 2022;22(1):560. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03592-9>.
25. Krsheminskaya IV, Kravchuk DA, Ovsyannikov DYu, Bolibok AM, Pavlova ES, Larina VN. The effect of immunoprophylaxis of respiratory syncytial viral infection with palivizumab on the development of bronchial asthma in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatria n. a. G. N. Speransky*. 2020;99(2):63–68. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-63-68>.

**Информация об авторах**

**Юлия Николаевна Ибрагимова** <sup>✉</sup> — ассистент кафедры госпитальной педиатрии, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; педиатр детского консультативно-диагностического центра, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: julia080685@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4053-4405>

**Ирина Вениаминовна Вахлова** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, директор института педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; начальник отдела научной деятельности, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: [peditria@usma.ru](mailto:peditria@usma.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

**Information about the authors**

**Iuliia N. Ibragimova** <sup>✉</sup> — Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Pediatrician of the Children's Consultative and Diagnostic Center, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: julia080685@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4053-4405>

**Irina V. Vakhlova** — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Director of the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Head of Scientific Department, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia. E-mail: [peditria@usma.ru](mailto:peditria@usma.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Рукопись получена: 27 марта 2025. Одобрена после рецензирования: 26 апреля 2025. Принята к публикации: 19 мая 2025.

Received: 27 March 2025. Revised: 26 April 2025. Accepted: 19 May 2025.