

И.В. Давыдова¹, Д.Ю. Овсянников², И.В. Кршеминская², А.В. Рудакова³

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, г. Москва;
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ, г. Москва; ³ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», г. Санкт-Петербург, РФ



Респираторно-синцициальная вирусная инфекция (РСВИ) занимает ведущее место среди инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей в раннем детском возрасте. В группу высокого риска тяжелого течения РСВИ входят недоношенные дети, рожденные до 35-й недели гестации в возрасте до 6 мес жизни, дети с бронхолегочной дисплазией (БЛД) и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (ВПС) до 2 лет. Вакцинопрофилактика не проводится. В настоящее время единственным эффективным и безопасным средством предупреждения тяжелого течения РСВИ является пассивная иммунизация гуманизированными моноклональными антителами – паливизумабом. В Российской Федерации в настоящее время паливизумаб зарегистрирован в двух лекарственных формах – лиофилизированной и жидкой. Обе они имеют доказанную рандомизированными клиническими исследованиями эффективность и высокий профиль безопасности. При равной клинической эффективности и переносимости паливизумаба его жидкая лекарственная форма обеспечивает снижение затрат на профилактику и более удобное применение.

Ключевые слова: респираторно-синцициальная вирусная инфекция, пассивная иммунопрофилактика, паливизумаб, дети группы высокого риска тяжелого течения РСВИ.

Цит.: И.В. Давыдова, Д.Ю. Овсянников, И.В. Кршеминская, А.В. Рудакова. Новые подходы к иммунопрофилактике тяжелого течения респираторно-синцициальной вирусной инфекции у детей. Педиатрия. 2019; 98 (5): 110–113.

I.V. Davydova¹, D.Yu. Ovsyannikov², I.V. Krscheminskaia², A.V. Rudakova³

NEW APPROACHES TO IMMUNIZATION OF SEVERE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION IN CHILDREN

¹National Medical Research Center of Children's Health, Moscow; ²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ³Pediatric Scientific Clinical Center of Infectious Diseases, Federal Biomedical Agency of Russia, St. Petersburg, Russia

Respiratory syncytial virus infection (RSVI) takes a leading place among infectious diseases of the lower respiratory tract in early childhood. The high risk group for severe RSVI includes preterm infants born before the 35th week of gestation under the age of 6 months, children with bronchopulmonary dysplasia (BPD) and hemodynamically significant congenital heart defects (CHD) up to 2 years of age. Vaccination is not performed. Currently, the only effective and safe medicine of preventing severe RSVI course is passive immunization with humanized monoclonal

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна – д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии и аллергологии, главный научный сотрудник ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2, стр. 1
Тел.: (499) 134-01-67, E-mail: davydova@nczd.ru
Статья поступила 20.07.19, принята к печати 20.09.19.

Contact Information:

Davydova Irina Vladimirovna – MD., head of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, senior researcher of National Medical Research Center of Children's Health
Address: Russia, 119991, Moscow, Lomonosovskiy prospekt, 2/1
Tel.: (499) 134-01-67, E-mail: davydova@nczd.ru
Received on Jul. 20, 2019, submitted for publication on Sep. 20, 2019.

antibodies – palivizumab. In the Russian Federation, palivizumab is currently registered in two dosage forms – lyophilized and liquid. Both of them have proven by randomized clinical trials efficacy and high safety profile. With equal clinical efficacy and tolerability of palivizumab, its liquid dosage form provides a lower cost of prevention and more convenient use.

Keywords: respiratory syncytial viral infection, passive immunization, palivizumab, children at high risk for severe RSVI.

Quote: I.V. Davydova, D.Yu. Ovsyannikov, I.V. Krscheminskaia, A.V. Rudakova. New approaches to immunization of severe respiratory syncytial virus infection in children. *Pediatrics*. 2019; 98 (5): 110–113.

Заболееваемость респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией (РСВИ) продолжает оставаться значимой проблемой здравоохранения во всем мире. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является причиной заболеваний дыхательных путей (ДП) как у детей, так и у взрослых [1–4], а также значимым в этиологии инфекций нижних ДП у младенцев. У детей младшего возраста РСВИ может проявляться симптоматикой со стороны верхних и/или нижних ДП, в виде повышения температуры тела, насморка, кашля, осиплости голоса, вздутия грудной клетки и гипоксии [5, 6]. У здоровых детей раннего возраста заболевание ограничивается поражением верхних ДП, симптомы обычно слабо выражены и купируются на 4–7-й день болезни. У детей старшего возраста, подростков и взрослых на фоне РСВИ клиническая симптоматика может отсутствовать или иметь малозаметные проявления инфекции верхних ДП.

Недоношенные дети грудного и раннего возраста, пациенты с бронхолегочной дисплазией (БЛД) и врожденными пороками сердца (ВПС) особенно подвержены РСВИ [7] и входят в группу высокого риска тяжелого течения данной инфекции, которое часто сопровождается необходимостью госпитализации, реанимационной поддержки, искусственной вентиляции легких, а также вероятностью летальных исходов [3, 4, 8–10].

Возможность профилактики РСВИ у таких детей в первые 2 года жизни обеспечивается пассивной иммунизацией моноклональными антителами (АТ) (паливизумабом) в течение эпидемического сезона (с октября по апрель в нашей географической зоне). Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные АТ IgG_{1к}, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния РСВ и состоящие из человеческих (95%) и мышиных (5%) последовательностей АТ. Паливизумаб проявляет выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на белки слияния штаммов РСВ подтипов А и В [5]. В Российской Федерации в настоящее время паливизумаб зарегистрирован в двух лекарственных формах – лиофилизированной и жидкой. Обе они имеют доказанную рандомизированными клиническими исследованиями эффективность и высокий профиль безопасности.

Лиофилизированная форма паливизумаба впервые была применена в США в 1998 г. В Европейском Союзе препарат используется с августа 1999 г., в Российской Федерации – с февраля 2010 г. На сегодняшний день лиофилизированная форма паливизумаба применяется в более чем

80 странах мира. Показанием для его применения в Российской Федерации является профилактика тяжелого течения РСВИ у детей, входящих в группу высокого риска по данному заболеванию:

- дети, рожденные на 35-й неделе беременности или раньше в возрасте до 6 мес жизни, в эпидемический сезон РСВИ;
- дети до 2 лет, которые проходили лечение по поводу БЛД в течение последних 6 мес, в эпидемический сезон РСВИ;
- дети до 2 лет с гемодинамически значимым ВПС, в эпидемический сезон РСВИ [11].

Жидкая форма паливизумаба была утверждена в США в 2004 г. и в Японии в 2012 г. На сегодняшний день данная лекарственная форма препарата прошла процедуру регистрации в Европе и на других мировых рынках.

20-летний опыт применения паливизумаба в разных странах продемонстрировал целый ряд преимуществ пассивной иммунопрофилактики РСВИ. Вводимые в состав препарата готовые АТ к белку слияния вируса, в отличие от вакцин, содержащих антиген, не приводят к развитию собственного иммунного ответа, поэтому могут применяться не только у пациентов, имеющих медицинский отвод от вакцинации, но и совместно с вакцинами, если время инъекций совпадает по графику [12].

Результатами международных исследований разных лет и российскими данными, начиная с 2010 г., когда препарат был зарегистрирован в Российской Федерации, подтверждены его высокая эффективность и безопасность. Ежемесячное введение паливизумаба в период сезонного подъема заболеваемости РСВИ позволило добиться снижения частоты госпитализации и смертности в связи с данной инфекцией [13–16].

В качестве отдаленных эффектов паливизумаба можно отметить уменьшение числа эпизодов свистящего дыхания на первом году жизни у недоношенных детей, получавших профилактические инъекции препарата, что снижает риск формирования бронхиальной астмы [17–19].

Паливизумаб в виде лиофилизата для приготовления раствора вводится, согласно инструкции, из расчета 15 мг/кг веса внутримышечно в переднюю поверхность бедра 1 раз в месяц, 5-кратно в течение эпидемического сезона РСВИ. Такая форма выпуска препарата не является оптимальной, так как для приготовления раствора требуется не менее 20 мин и возможны неточности в его концентрации.

Безопасность применения жидкой формы паливизумаба в сравнении с лиофилизатом у

недоношенных детей с гестационным возрастом ≤ 35 недель в возрасте менее 6 мес и детей с БЛД в возрасте до 2 лет оценивалась в рандомизированном двойном слепом исследовании D. Makari и соавт. путем учета нежелательных явлений (НЯ), в т.ч. серьезных, в течение 5 мес после проведения иммунопрофилактики. Также определяли количество антилекарственных АТ в начале исследования и с 240-го по 300-й день. В наблюдение были включены 413 пациентов, которых разделили на две сопоставимые по полу, возрасту, весу и национальной принадлежности группы. 1-ю группу составили 213 пациентов, иммунизация которых проводилась жидкой формой препарата, 2-ю – 202 пациента, получавших паливизумаб в виде лиофилизата. Частота серьезных НЯ в 1-й группе составила 8,5%, во 2-й – 5,9%. АТ к паливизумабу были обнаружены в одном случае в группе наблюдаемых, получавших лиофилизированный паливизумаб. В случае развития инфекционных заболеваний у пациентов во время проведения исследования, а также возникновения эпизодов апноэ или диспноэ проводился тест на РСВ. Ни одного положительного результата не было получено [20].

В Российской Федерации изучение эффективности и безопасности использования паливизумаба в педиатрической практике началось в 2008 г., еще на дорегистрационном этапе. Первым клиническим испытанием было многоцентровое открытое несравнительное исследование лиофилизированного паливизумаба, которое проводилось в 9 российских регионах в эпидемический сезон РСВИ 2009–2010 гг. (исследование W10-664). Положительные результаты исследования стали основанием для регистрации данной лекарственной формы препарата на территории Российской Федерации.

Позднее в нескольких работах были подтверждены эффективность и безопасность жидкой формы паливизумаба на основании данных 3 дополнительных клинических испытаний (исследования MI-CP116, MI-CP110 и MI-CP124). В исследовании MI-CP116 оценивалась иммунная реактивность на введение жидкого паливизумаба в сравнении с лиофилизированным паливизумабом у недоношенных детей или у детей с БЛД. Исследование MI-CP110 также проводилось у недоношенных детей и детей с БЛД, получавших терапию по поводу данного заболевания. Исследование MI-CP124 проводилось у пациентов с гемодинамически значимыми ВПС и включало в себя 2 рандомизированных испытания, в которых паливизумаб использовался в качестве препарата для сравнения с мотавизумабом, моноклональным АТ, которое также разрабатывалось для профилактики тяжелого течения РСВИ.

В двух клинических исследованиях дана оценка относительной биодоступности, фармакокинетики и безопасности лиофилизированной и жидкой форм паливизумаба (исследования MI-CP080 и MI-CP097). В этих работах было выявлено сходство фармакокинетики и профи-

лей безопасности лиофилизированной и жидкой форм данного препарата. В исследовании MI-CP097 у недоношенных детей показана биоэквивалентность жидкой и лиофилизированной форм паливизумаба.

Заключение

Паливизумаб является препаратом, предназначенным только для профилактики РСВИ. Леофилизированная и жидкая его формы зарегистрированы в течение последних 20 лет в более чем 80 странах мира.

Эффективность и безопасность паливизумаба в популяциях детей раннего возраста, входящих в группу высокого риска тяжелого течения РСВИ, изучены еще во время первого клинического исследования лиофилизированной формы препарата. Низкая частота РСВ-обусловленных госпитализаций в исследованиях жидкого паливизумаба MI-CP110 (1,9%) и MI-CP124 (2,6%) соответствовала показателям, полученным в первом клиническом исследовании лиофилизированного паливизумаба. Для соответствующих популяций пациентов частота РСВ-обусловленных госпитализаций составляла 4,8% (исследование MI-CP018) и 5,3% (исследование MI-CP048). Отсутствие случаев РСВ-обусловленных госпитализаций среди пациентов российской субпопуляции (исследования MI-CP110, MI-CP124 и W10-664) подтверждает эффективность паливизумаба среди недоношенных детей, детей с БЛД или гемодинамически значимыми ВПС.

Профиль безопасности паливизумаба, который применялся по показаниям с целью профилактики РСВИ, дана хорошая оценка во всем мире после выхода препарата на рынок 20 лет назад. Нет необходимости в проведении дополнительного мониторинга или изучения жидкой формы паливизумаба, так как данные, полученные в ходе исследования лиофилизированной формы у 4000 недоношенных детей из группы высокого риска с БЛД или ВПС, а также данные Министерства здравоохранения Российской Федерации, утвержденная дозировка и способ применения свидетельствуют о том, что известный нам профиль безопасности не претерпевает каких-либо изменений.

Преимущество паливизумаба в предотвращении тяжелого заболевания нижних ДП среди детей из группы высокого риска по РСВИ с необходимостью последующей госпитализации показано в многочисленных клинических исследованиях в нашей стране и за рубежом. Паливизумаб признан стандартом лечения для таких пациентов. На современном этапе переход от лиофилизированной к жидкой форме паливизумаба будет способствовать упрощению применения препарата в педиатрической практике.

Таким образом, в международных и российских исследованиях были показаны биоэквивалентность лиофилизированной и жидкой форм паливизумаба, а также сходство их профилей безопасности. Данные лекарственные формы

имеют одинаковые дозировку и способ применения. Следует считать, что жидкая форма также имеет положительное соотношение «преимущество использования препарата/возможные риски», как и утвержденная лиофилизированная форма. При равной клинической эффективности и переносимости паливизумаба в форме лиофилизата и раствора для инъекций последний обеспечивает снижение издержек на профилактику РСВИ. Клинико-экономический анализ, проведенный методом минимизации затрат, показал, что расходы на профилактику РСВИ при использовании раствора для инъекций на 31,3% (152,819–267,433 тыс руб.) меньше, чем при применении лиофилизата.

Учитывая многочисленные данные о безопасности и эффективности паливизумаба и результаты многоцентровых исследований, жидкая форма данного препарата может быть рекомендована в качестве средства для проведения сезонной иммунопрофилактики РСВИ у детей группы риска тяжелого течения заболевания.

Источник финансирования: не указан.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Davydova I.V.  0000-0002-7780-6737

Ovsyannikov D.Yu.  0000-0003-3452-8666

Krscheminskaia I.V.  0000-0002-1711-4544

Литература

- Hall C. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (25): 1917–1928.
- Griffin MR, Coffey CS, Neuzil KM, Mitchel EF Jr, Wright PF, Edwards KM. Winter viruses: influenza- and respiratory syncytial virus-related morbidity in chronic lung cancer. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162 (11): 1229–1236.
- Horn SD, Smout R.J. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J. Pediatr.* 2003; 143 (5) (Suppl.): S133–141.
- Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmisano J, Shope TC. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit. Care Med.* 1992; 20 (10): 1406–1413.
- Buckley BC, Roylance D, Mitchell MP, Patel SM, Cannon HE, Dunn JD. Description of the outcomes of prior authorization of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection in a managed care organization. *J. Manag. Care Pharm.* 2010; 16 (1): 15–22.
- Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. *JAMA.* 1999; 282 (15): 1440–1446.
- Boyce TG, Mellen BG, Mitchell EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J. Pediatr.* 2000; 137 (6): 865–870.
- Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *Pediatric Investigators Collaborative Network of Infections in Canada. J. Pediatr.* 1992; 121 (3): 348–354.
- Forbes ML, Hall CB, Jackson A, Masaquel AS, Mahadevia PJ. Comparative costs of hospitalisation among infants at high risk for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection during the first year of life. *J. Med. Econ.* 2010; 13 (1): 136–141.
- Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics.* 1999; 104 (3 Pt 1): 419–427.
- Федеральные клинические рекомендации «Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей». М.: ПедиатрЪ, 2016: 9–23.
- Кривицкая В.З. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Особенности патогенеза, стратегия профилактики и лечения. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (2): 35–43.
- Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization from Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics.* 1998; 102: 531–537.
- Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, Connor EM, Sondheimer HM; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J. Pediatr.* 2003; 143: 532–540.
- Paula Checchia, Luba Nalysnyk, Ancilla W. Fernandes, Parthiv J. Mahadevia, Yingxin Xu, Kyle Fahrback, Robert C. Welliver. Reduction in Mortality among High-Risk Preterm Infants Receiving Palivizumab Prophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2011; 12 (5): 580–588.
- Баранов А.А., Иванов Д.О., Алямовская Г.А., Амирова В.Р., Антонюк И.В., Асмолова Г.А., Беляева И.А., Бокерия Е.Л., Брюханова О.А., Виноградова И.В., Власова Е.В., Галдатов А.Н., Гафарова Г.В., Горев В.В., Давыдова И.В., Дегтярёв Д.Н., Дегтярёва Е.А., Долгих В.В., Донин И.М., Захарова Н.И., Зернова Л.Ю., Зимина Е.П., Зуев В.В., Кешишян Е.С., Ковалев И.А., Колтунов И.Е., Корсунский А.А., Кривошеиков Е.В., Кришеминская И.В., Кузнецова С.Н., Любименко В.А., Намазова-Баранова Л.С., Нестеренко Э.В., Николаев С.В., Овсянников Д.Ю., Павлова Т.И., Потапова М.В., Рычкова Л.В., Сафаров А.А., Сафина А.И., Скачкова М.А., Солдатов И.Г., Турти Т.В., Филатова Н.А., Шакирова Р.М., Янулевич О.С. Паливизумаб: четыре сезона в России. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014; 7–8: 54–69.
- Simões EAF, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J, Checchia PA, Carbonell-Estrany X. Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Infect. Dis. Ther.* 2018 Mar; 7 (1): 87–120.
- Maroeska M. Rovers, Jorine M. Molenaar, Pauline L. Winkler-Seinstra, MSc Adam Meijer, Jan LLKimpfen, Louis Bont. Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1791–1799.
- Давыдова И.В. Отдаленные последствия респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, перенесенной в раннем детском возрасте. *Педиатрия.* 2018; 97 (6): 159–164.
- Makari D, Jensen MJ, Harris B, Jafri HS. Randomized, double-blind study of the safety of the liquid versus lyophilized formulation of palivizumab in premature infants and children with chronic lung disease of prematurity. *Infect. Dis. Ther.* 2014; 3: 339–347.